



**Étude comparative de deux protocoles de
chimiothérapie, Cisplatine-Étoposide versus
Carboplatine-Paclitaxel, utilisés dans le traitement par
radiochimiothérapie concomitante des cancers
bronchiques non à petites cellules de stade III non
opérables : analyse rétrospective dans le Département de
Pneumologie du CHU Nancy entre 2008 et 2014**

Dimitri Huet

► **To cite this version:**

Dimitri Huet. Étude comparative de deux protocoles de chimiothérapie, Cisplatine-Étoposide versus Carboplatine-Paclitaxel, utilisés dans le traitement par radiochimiothérapie concomitante des cancers bronchiques non à petites cellules de stade III non opérables : analyse rétrospective dans le Département de Pneumologie du CHU Nancy entre 2008 et 2014. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01733108

HAL Id: hal-01733108

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733108>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2015

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du

troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Dimitri Huet

Le 23 Octobre 2015

**Étude comparative de deux protocoles de chimiothérapie, Cisplatine-Étoposide
versus Carboplatine-Paclitaxel, utilisés dans le traitement par
radiochimiothérapie concomitante
des cancers bronchiques non à petites cellules de stade III non opérables :
analyse rétrospective dans le Département de Pneumologie du CHU Nancy
entre 2008 et 2014**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur François Chabot

Président du Jury

Monsieur le Professeur Ari Chaouat

Juge

Monsieur le Professeur Yves Martinet

Juge

Madame le Docteur Angelica Tiotu

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François
CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-
VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert
PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques
POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude
SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ -
Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF -
Michel WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques
POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur
Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,

PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE JURY DE THÈSE,

Monsieur le Professeur François Chabot

Professeur de Pneumologie

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Nous vous remercions d'avoir à cœur d'assurer un enseignement clinique et théorique de qualité aux internes avec toute l'exigence qui est la vôtre.

Je vous remercie également de me permettre de poursuivre ma formation dans votre équipe.

Je ferai en sorte d'en être digne.

Avec toute ma reconnaissance.

À NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Ari Chaouat

Professeur de Pneumologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Je vous remercie également pour tout ce que vous avez pu m'apporter tout au long de ces années d'internat, et j'espère pouvoir encore en profiter surtout si vous le faites avec vos anecdotes.

À NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Yves Martinet

Professeur de Pneumologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous assurons de notre sincère respect.

Je n'ai pas eu l'opportunité de travailler pour vous mais quand j'avais eu besoin de votre aide, vous avez toujours répondu présent. Je tiens à vous faire part de mon immense gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE,

Madame le Docteur Angelica Tiotu

Praticien hospitalier en Pneumologie

Merci de m'avoir proposé ce travail et d'avoir accepté de le diriger.

Merci aussi pour ta disponibilité et ton soutien tout au long de la réalisation de cette thèse avec ta bonne humeur et ta gentillesse.

J'espère pouvoir encore profiter de tes connaissances et de ta bienveillance pendant mon assistantat.

Je n'aurais pu rêver de meilleure directrice de thèse. (Cette phrase est le seul plagiat de ma thèse mais je n'aurais pas trouvé meilleure formulation pour te témoigner ma gratitude).

Aux Professeurs, Praticiens hospitaliers et Assistants

Qui ont participé à ma formation notamment :

À Madame le Professeur Claire Andrèjak pour sa gentillesse, son exigence, ses connaissances et surtout son aide précieuse pour la réalisation de mon Mémoire de DES de Pneumologie.

Aux Médecin que j'ai pu rencontrer dans le Département de Pneumologie du CHU de Nancy :

Dr. Mercy, Dr. Billon, Dr. Guillaumot, Dr. Kheir, Dr. Vaillant, Dr. Guerder, Dr. Clément-Duchêne, Dr. Poncot-Mongars, Dr. Corhut, Dr. Chamard (la meilleure assistante) et particulièrement au Dr. Gomez qui a été mon premier chef, et qui m'a appris les bases de mon métier avec la passion de la médecine qui est la sienne et qui a su trouver les mots quand ça n'allait pas en me disant, je cite : " on a tous notre petit cimetière".

Aux Médecins du service de Pneumologie de l'Hôpital Robert Schuman de Metz :

Dr. Hermann, Dr. Arboit-Braun, Dr. Martin, Dr. Cervantès, Dr. Raymond, et particulièrement au Dr. Godbert pour avoir accepté de me superviser et pour ton immense aide à la réalisation de Mémoire de DES.

Aux Médecins de Radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine :

Pr. Peiffert, Dr Beckendorf, Dr. Letvichi, Dr. Royer, Dr Faivre

Aux Médecins d'Oncologie Médicale de l'Institut de Cancérologie de Lorraine :

Dr. Geoffrois, Dr. Uwer, Dr. Gavaille, Dr. Deblock, Dr. Weber, Dr. Rios, Dr. Kaminsky

Aux Médecins du service de Pneumologie B de l'Hôpital Bichat, Paris :

Pr. Mal, Pr. Thabut, Dr. Jebrak, Dr. Métivier, Dr. Brugière, Dr. Marrash Chahla, Dr. Marceau et plus particulièrement au Dr. Dauriat qui est le médecin que je souhaiterais devenir.

À Madame le Docteur Nguyen Thi-Lambert et Monsieur le Docteur Prévost pour leur aide précieuse pour la réalisation de ce travail tant sur le plan du recueil de données que de la réalisation des statistiques.

À mes collègues internes.

Aux infirmières, aides-soignantes, secrétaires, et manipulateurs des services de Nancy, Metz, Épinal et Paris.

À ma famille

À mes parents, d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir cru en moi, même si ce n'était pas gagné d'avance et d'avoir fait beaucoup de concessions pour me donner les moyens de mes ambitions.

À Ivan, Servane et Gabriel

À Nicolas, Sarah, Rose (la plus belle des nièces) et Baptiste (aka Tom Hardy)

J'espère vous rendre fiers.

À mes amis

À mes amis de longue date pour qui je n'ai pas toujours été là du fait de mes études mais qui se sont montrés compréhensifs : Amélie, Maxime, Jérôme, Kevin, Anthony, Jordan, Jonathan, Dimitri L.

À mes amis rencontrés durant mes années à la Faculté qui m'ont rendu l'Externat plus agréable : Sacha, Maxime P., François, Yannick, Yacine, Thomas, Valérie, Élodie, Laure, Orianne, Cécilia, Georgina.

À mes plus proches amis nancéens qui seront probablement les seuls à lire ces dédicaces :

Florent, merci d'entretenir ma culture geek (Steve Rogers ou Tony Stark ?) et de m'avertir en temps réel de tout ce qui peut se faire en transfert de footballeurs (À quand CR7 au PSG?).

Antoine, merci pour les soirées cinémas.

Floriane, merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur légendaire...plus sérieusement merci d'avoir été là quand ça n'allait pas et me donner un peu de Paris à Nancy.

Maxime B (chirurgien cardiaque de renom), merci à mon colocataire préféré pour les soirées Ligue des Champions, les concerts, les soirées passées avec The Rock, Vin Diesel, Jason Statham...See you again ?

À Julia aka la chance

Merci d'être là pour moi depuis ces quelques années, tu méritais bien une annexe au serment d'Hippocrate pour tout le bonheur que tu m'apportes :

« Je compenserai mes impératifs professionnels par des petits déjeuners au lit, je te laisserai décider de la prochaine destination de vacances, j'aurai une patience à toute épreuve même si tu mets de l'eau partout dans la salle de bain et oui, finalement, ton pull est tout à fait à sa place sur la chaise de l'entrée, je t'achèterai un manteau plutôt que de dire que le tien est moche, et plus jamais, non plus jamais, je n'oserai refuser de regarder tes films romantiques et d'aller chez mamie».

SERMENT

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

ABREVIATIONS.....	20
I. INTRODUCTION	22
PARTIE II. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES DE STADE III NON RÉSÉCABLES : ÉTAT DES CONNAISSANCES.....	23
2.1 La chimiothérapie dans le traitement par radiochimiothérapie concomitante des cancers bronchiques non à petites cellules stade III non résécables.....	23
2.1.1 Introduction.....	23
2.1.2 Radiochimiothérapie séquentielle ou concomitante ?.....	24
2.1.3 La chimiothérapie concomitante.....	25
2.1.4 Intérêt d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation.....	26
2.1.5 Intérêt des thérapies ciblées.....	27
2.1.6 Association chimiothérapie-radiothérapie : pour quels patients ?.....	27
2.1.7 Toxicités des associations radiochimiothérapie.....	28
2.2 La radiothérapie thoracique dans le traitement par radiochimiothérapie concomitante des cancers bronchiques non à petites cellules de stade III non résécables.....	29
2.2.1 Introduction.....	29
2.2.2 Confirmation de l'indication de radiothérapie.....	29
2.2.3 Consultation d'annonce de la radiothérapie.....	29
2.2.4 Préparation du patient et acquisition des données anatomiques.....	29
2.2.5 Données physiques particulières.....	30
2.2.6 Dosimétrie et contraintes de doses.....	30
2.2.7 Définition des volumes.....	30
2.2.8 Radiothérapie prophylactique médiastinale contre radiothérapie ganglionnaire médiastinale localisée.....	32
2.2.9 Rôle de l'imagerie métabolique.....	32
2.2.10 Contraintes de doses.....	32
2.2.11 Prescription de la dose.....	33
2.2.12 Compte-rendu de fin de radiothérapie et suivi.....	33
2.3 Deuxième conférence de consensus de l'ESMO (publiée en avril 2015) dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés de stade III : les dernières recommandations.....	34

III. ÉTUDE COMPARATIVE DE DEUX PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE, CISPLATINE-ÉTOPOSIDE *VERSUS* CARBOPLATINE-PACLITAXEL, UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT PAR RADIOCHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE DES CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES DE STADE III NON OPÉRABLES : ANALYSE RÉTROSPECTIVE DANS LE DÉPARTEMENT DE PNEUMOLOGIE DU CHU DE NANCY ENTRE 2008 ET 201440

3.1 INTRODUCTION40

3.2 MATÉRIELS ET MÉTHODES.....41

3.2.1 Population étudiée.....41

3.2.2 Chimiothérapie.....41

3.2.3 Radiothérapie.....42

3.2.4 Toxicités.....42

3.2.5 Suivi et survie.....44

3.2.6 Analyse statistique.....44

3.3 RÉSULTATS45

3.3.1 Caractéristiques de la population45

3.3.2 Parcours de soins selon le protocole de radiochimiothérapie.....47

3.3.3. Toxicités.....49

3.3.4 Survie et réponse tumorale.....54

3.4 DISCUSSION..... 60

3.4.1 Survie globale.....60

3.4.2 Toxicités.....62

3.4.3 Améliorer la survie globale et sans progression : perspectives.....63

IV. CONCLUSION.....65

V. BIBLIOGRAPHIE.....66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A : Évènements imputables à la radiochimiothérapie selon grade CTCAE version 4.0.....	43
Tableau 1. Caractéristiques cliniques et pathologies de la population étudiée.....	46
Tableau 2. Parcours de soins selon protocole de radiochimiothérapie concomitante.....	48
Tableau 3a. Répartition des évènements toxiques hématologiques selon le grade (CTCAE 4.0).....	50
Tableau 3b. Comparaison des évènements hématologiques selon tous grades confondus (CTCAE 4.0).....	51
Tableau 4a. Répartition des évènements non hématologiques selon le grade (CTCAE 4.0).....	52
Tableau 4b. Comparaison des évènements non hématologiques selon tous grades confondus (CTCAE 4.0).....	53
Tableau 5. Survie sans progression, survie globale.....	55
Tableau 6. Récidives.....	55
Tableau 7. Analyses multivariées entre covariables et survie globale.....	58
Tableau 8. Analyses multivariées entre covariables et survie sans progression.....	59
Tableau 9. Résumé des essais pour les radiochimiothérapies concomitantes avec Cisplatine-Étoposide et Carboplatine-Paclitaxel dans les CBNPC de stade III.....	61

LISTE DES FIGURES

Figure I. Algorithme pour le traitement des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules de stade III.....	37
Figure 1. Survie sans progression tous protocoles confondus (mois).....	56
Figure 2. Survie globale tous protocoles confondus (mois).....	56
Figure 3. Survie sans progression selon le protocole de radiochimiothérapie (mois).....	57
Figure 4. Survie globale selon le protocole de radiochimiothérapie (mois).....	57

ABRÉVIATIONS

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ATS : American thoracic society

CALGB : Cancer and Leukemia Group B

CBNPC : cancers bronchiques non à petites cellules

CHU : centre hospitalo-universitaire

CTCAE : critères de gravité recommandée par le National Cancer Institute

CTV : volume-cible anatomique

DLCO/VA : capacité de diffusion du monoxyde de carbone par unité de volume alvéolaire

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires

EGFR : récepteur de *l'epiderm growth factor*

EORTC : Europe Organisation for Research and Treatment of Cancer

ERS : European Respiratory Society

ESMO : European Society for Medical Oncology

GFPC : Groupe Français de pneumo-cancérologie

GLOT : Groupe Lyonnais d'oncologie thoracique

GTV: volume cible macroscopique

Groupe 1/PE : radiochimiothérapie concomitante avec Cisplatine-Étoposide

Groupe 2/PC : radiochimiothérapie concomitante avec Carboplatine-Paclitaxel

Gy : Grays

HR : Hazard ratio

HDV : histogrammes dose-volume

IASLC : association internationale pour l'étude du cancer du poumon

ICFT : Intergroupe francophone de cancérologie thoracique

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

LAMP : Locally Advanced Multi-Modality Protocol

OR : organes à risque

PC : association Carboplatine-Paclitaxel

PE : association Cisplatine-Étoposide

PCI : irradiation crânienne prophylactique

PTV : volume cible de planification

PS : performans status

RCP : réunion concertation pluri-disciplinaire

RT-CT : radiochimiothérapie concomitante

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

SWOG : Southwest Oncology Group

TEP-scanner : tomographie d'émission de positons - scanner

TKI : inhibiteurs de tyrosine kinase

TNM : T pour tumeur, N pour ganglions lymphatiques, M pour métastases

UICC : union pour la lutte mondiale contre le cancer

VEGF : *vascular endothelial growth factor*

I. INTRODUCTION

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé est défini comme tout patient atteint d'un CBNPC de stade III selon la plus récente (7ème) édition de la classification TNM de l'Association internationale pour l'étude du cancer du poumon (IASLC) / Union pour la lutte mondiale contre le cancer (UICC) de 2009 (1).

Dans la même classification, le CBNPC de stade III représente un groupe hétérogène de patients (1).

Le traitement de ces patients peut être un défi en raison de leur présentation locale, en particulier dans le cas d'une tumeur primaire avancée avec une infiltration locale d'organes vitaux ou atteinte des ganglions lymphatiques médiastinaux locorégionales (N2 ou N3) associé au risque de récurrence métastatique.

Par conséquent, le sous-ensemble de stade IIIA peut encore être différencié du sous-ensemble IIIB dans le CBNPC.

Le taux de guérison définitif ainsi que le pronostic à long terme diffèrent considérablement entre ces deux sous-groupes (1).

En outre, la plupart des études randomisées de phase III dans les cancers CBNPC de stade III ont été réalisées avant l'ère de la tomographie d'émission de positons (TEP-scanner). Le taux élevé de non diagnostic de métastases lointaines chez ces patients a probablement dilué un effet réel du contrôle local sur le résultat global.

Ainsi, la population actuelle de CBNPC de stade III a changé le traitement lié (2)(3).

Ces changements contribuent également à la difficulté d'interpréter les résultats. L'amélioration des résultats de phase III de ces patients dans les études actuelles par rapport aux essais précédents peut résulter de l'utilisation accrue du TEP scanner et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau. Il y a eu des améliorations également dans la chirurgie (techniques d'épargne pulmonaire, chirurgie minimalement invasive, les soins pré et post-opératoire), la radiothérapie et la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante qui sont devenues des normes de soins dans la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC de stade III (4)(5).

La chimiothérapie adjuvante est définie comme la chimiothérapie post-opératoire qui vise au traitement des micrométastases pour améliorer les taux de guérison après résection complète de la tumeur curative à la chirurgie. La chimiothérapie néoadjuvante est définie comme la chimiothérapie préopératoire donnée aux patients prévus pour une résection curative à la chirurgie (à nouveau pour améliorer les taux de guérison par le traitement précoce des micrométastases). Les progrès techniques de la radiothérapie permettent une meilleure intégration avec la chimiothérapie ou la chirurgie (6).

PARTIE II. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES DE STADE III NON RÉSÉCABLES : ÉTAT DES CONNAISSANCES

2.1 La chimiothérapie dans le traitement par radiochimiothérapie concomitante des cancers bronchiques non à petites cellules stade III non résécables

2.1.1 Introduction

L'utilisation de la chimiothérapie dans les CBNPC localement avancés est récente. À partir des années 1990, il est établi que l'association chimiothérapie-radiothérapie est supérieure en terme de survie à la radiothérapie seule (7).

Deux méta-analyses récentes, l'une comparant la radiochimiothérapie séquentielle à la radiothérapie seule et l'autre, comparant la radiochimiothérapie concomitante (RT-CT) à la radiothérapie seule, ont confirmé les données de la méta-analyse publiée en 1995 (7) avec un bénéfice en survie globale à 5 ans respectivement de 1,7 % et de 2,2 % en faveur de l'association.

L'articulation de la chimiothérapie avec la radiothérapie peut se faire de différentes manières :

- l'association séquentielle où en règle générale deux à trois cycles de chimiothérapie sont administrés avant la radiothérapie. Ce schéma est devenu un standard de traitement à la fin des années 1990.

- l'association concomitante où la chimiothérapie est administrée en même temps que la radiothérapie. Il existe plusieurs schémas pour associer de façon concomitante la chimiothérapie et la radiothérapie: soit dans les protocoles classiques de chimiothérapie, soit comme agent radiosensibilisant, c'est à dire à faibles doses non cytotoxiques.

La radiosensibilisation est alors définie comme une augmentation de la sensibilité des tissus à la radiothérapie par l'administration de substances non cytotoxiques aux doses utilisées. De nombreux produits de chimiothérapie utilisés dans le traitement des CBNPC ont la propriété de radiosensibilisation : Cisplatine, Étoposide, Carboplatine, Paclitaxel, Vinorelbine, Gemcitabine, Pemetrexed. En pratique, le schéma le plus fréquemment utilisé est celui avec le Cisplatine qui est réalisé de manière quotidienne au décours de la radiothérapie thoracique.

La chimiothérapie peut être utilisée à doses cytotoxiques en même temps que la radiothérapie. Dans ce cas, il est souvent nécessaire de limiter les doses respectives de chaque agent thérapeutique, afin de réduire les toxicités cumulées.

Cette phase de radiochimiothérapie concomitante peut être réalisée de façon exclusive ou précédée d'une chimiothérapie d'induction (deux ou trois cycles) ou suivie d'une chimiothérapie de consolidation.

2.1.2 Radiochimiothérapie séquentielle ou concomitante ?

A l'heure actuelle, une seule étude randomisée de phase III publiée par Furuse et al. (8) a montré un bénéfice significatif sur la survie globale en faveur du schéma concomitant au prix d'une toxicité hématologique plus importante.

Curieusement, les toxicités pulmonaires et oesophagiennes étaient identiques et faibles.

L'étude de phase III, RTOG 94-10 (9), a comparé trois schémas : un séquentiel et deux concomitants. Le schéma séquentiel comportait une chimiothérapie d'induction par Cisplatine-Vinblastine (deux cycles) suivie d'une radiothérapie monofractionnée standard (63 Gy). Dans le premier schéma concomitant, la même radiothérapie était réalisée de façon concomitante à la chimiothérapie par Cisplatine-Vinblastine. Dans le deuxième schéma concomitant, une radiothérapie bi-fractionnée était réalisée avec une chimiothérapie concomitante par Cisplatine-Étoposide.

Seul le schéma concomitant associant Cisplatine-Vinblastine avec le Cisplatine à 100 mg/m² à J1 et reprise à J29 et la Vinblastine de manière quotidienne à 5mg/m²/semaine pour 5 semaines avec radiothérapie mono-fractionnée à une dose totale de 50 Grays débutant à J1 a montré une amélioration significative de la survie par rapport au schéma séquentiel associant le Cisplatine-Vinblastine avec le Cisplatine à 100 mg/m² à J1 et reprise à J29 et la Vinblastine quotidienne à 5 mg/m²/semaine pour 5 semaines avec radiothérapie à 60 Grays débutant à J50.

L'étude française de phase III du Groupe Lyon-Saint Etienne d'oncologie thoracique associé au Groupe Français de pneumocancérologie (GLOT-GFPC NPC 95-01) (10) a comparé un schéma séquentiel avec traitement d'induction par trois cycles de Cisplatine-Vinorelbine avec du Cisplatine à la dose de 120 mg/m² aux jours J1, J29 et J57 et de la Vinorelbine à 30 mg/kg/m² à J1 à J78 suivi d'une radiothérapie en étalement classique (66 Gy en 33 fractions avec 2 Gy par fraction et 5 fractions par semaine) et un schéma concomitant où la même radiothérapie était administrée dès J1 associée à deux cycles de Cisplatine-Étoposide avec du Cisplatine à 20 mg/m²/jour et de l'Étoposide 50 mg/m²/jour (du J1 à J5 et de J29 à J33) suivis d'une chimiothérapie de consolidation par deux cycles de Cisplatine-Vinorelbine avec le Cisplatine à 80 mg/m² à J78 et reprise à J106 et de la Vinorelbine à 30 mg/m²/semaine de J78 à J127.

Il existe un bénéfice non significatif en faveur du traitement concomitant. La toxicité oesophagienne, en particulier dans le schéma concomitant est comparable à celle de l'essai RTOG 94-10, mais le nombre de décès toxiques était trop élevé (3% versus 10 %). Une étude de phase II randomisée tchèque utilisant une chimiothérapie par Cisplatine-Vinorelbine semble montrer un bénéfice en survie globale en faveur du schéma concomitant avec une médiane de survie de 16,6 mois (11).

Une méta-analyse des essais comparant chimiothérapie séquentielle et chimiothérapie concomitante réalisée en 2007 (12) a montré un bénéfice en terme de survie globale en faveur de l'association concomitante de l'ordre de 4,5 % à 5 ans (Hazard ratio (HR) = 0,84 ; IC 95 % : 0,74-0,95, p = 0,004). Cette méta-analyse fait apparaître que la réduction du taux de rechutes locales est de 6 % à 5 ans avec le schéma concomitant par rapport au schéma séquentiel (HR = 0,77 ; IC 95 % : 0,62-0,95, p = 0,01).

En revanche, ceci se fait au prix d'une augmentation très nette de la toxicité oesophagienne aigüe dont l'incidence est multipliée pratiquement par 5 alors que la toxicité pulmonaire est pratiquement identique.

Au total, l'association concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie est aujourd'hui la meilleure stratégie thérapeutique face aux CBNPC localement avancés non opérables, chez les patients en bon état général (OMS 0 à 1). Le gain en survie globale par rapport au schéma séquentiel semble se faire par un meilleur contrôle local.

2.1.3 La chimiothérapie concomitante

Jusqu'à la fin des années 1990, l'association la plus utilisée était Cisplatine-Étoposide, en règle générale fractionnée sur 5 jours. Ce schéma est encore l'association de référence pour un certain nombre d'équipes tel que le Southwest Oncology Group (SWOG)(13). Son avantage est de pouvoir administrer les deux produits à pleine dose au prix d'une toxicité oesophagienne non négligeable, mais qui est réduite par l'optimisation de la radiothérapie. Toutefois, cette association n'est certainement pas optimale sur la maladie micro métastatique.

La plupart des nouvelles molécules cytostatiques actives dans les CBNPC, la Vinorelbine, les taxanes (Paclitaxel et Docétaxel), la Gemcitabine, l'Irinotecan et le Pemetrexed, présentent un intérêt en association avec la radiothérapie, soit seule, soit associée à un sel de platine. Le Paclitaxel et la Vinorelbine sont les deux médicaments les plus étudiés en association concomitante avec la radiothérapie.

Des études de phase I et II ont été rapportées avec le Docétaxel.

Quant à la Gemcitabine, qui est un excellent radiosensibilisant, elle ne doit pas être utilisée, pour l'instant, en même temps que la radiothérapie en raison du risque de toxicité oesophagienne et pulmonaire.

Un essai de phase I/II avec le Pemetrexed seul ou associé au Carboplatine a été publié (14). Il semble que celui-ci puisse être utilisé à pleine dose en même temps que la radiothérapie, c'est à dire à 500 mg/m².

L'essai de phase II randomisé, Cancer and Leukemia Group B (CALGB 94-31)(15), a évalué trois schémas de radiochimiothérapie concomitante où le Cisplatine était associé à une nouvelle drogue qui était soit la Gemcitabine, soit le Paclitaxel, soit la Vinorelbine. Dans cette essai, l'association du Cisplatine à la Vinorelbine dont la posologie est réduite à 15 mg/m² à J1 et J8 offre le meilleur rapport efficacité/tolérance.

Parmi les nouvelles drogues de chimiothérapie, le Paclitaxel est celui qui a été le plus étudié en association avec la radiothérapie, en règle générale à une dose de 45 à 50 mg/m²/semaine, soit seul, soit en combinaison avec le Carboplatine (aire sous la courbe (AUC) = 2)(16). L'association Carboplatine-Paclitaxel-radiothérapie entraîne un taux important d'oesophagite de grade 3 ou supérieur, de l'ordre de 30 %, et ne semble pas donner d'aussi bons résultats en terme de survie que l'association Cisplatine-Étoposide (17). D'ailleurs ce schéma hebdomadaire n'est pas le plus efficace en situation métastatique (18).

2.1.4 Intérêt d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation

La chimiothérapie d'induction, avant la radiochimiothérapie concomitante, permet de réduire le volume tumoral, ce qui peut faciliter la réalisation de la radiochimiothérapie et en réduire la toxicité. Cette approche offre l'avantage théorique de diminuer le risque d'évolution métastatique par l'emploi préalable de la chimiothérapie à doses pleines. L'inconvénient théorique principal est de retarder l'administration simultanée de la chimiothérapie et de la radiothérapie, avec le risque d'induction de résistance à l'irradiation par la chimiothérapie initiale.

La chimiothérapie de consolidation, après radiochimiothérapie concomitante, offre l'avantage d'administrer précocement les deux modalités thérapeutiques, en se fondant sur l'action synergique précoce de la radiothérapie et de la chimiothérapie, et sur l'absence possible de résistance croisée entre chimiothérapie et radiothérapie. L'impact principal est l'augmentation possible du contrôle local, avec recherche d'une réduction du risque de nouvelle évolution métastatique ultérieure par la chimiothérapie de consolidation. Les inconvénients sont représentés par la difficulté de mise en route sans délai d'une radiothérapie thoracique de qualité en pratique courante, et par la diminution fréquente des doses initiales de la chimiothérapie utilisée simultanément avec la radiothérapie, pouvant compromettre le contrôle de la maladie micrométastatique.

Dans l'essai SWOG 95-04, la réalisation d'une chimiothérapie de consolidation par trois cycles de Docétaxel après radiochimiothérapie à base de Cisplatine-Étoposide semble apporter un bénéfice net en terme de survie par rapport au schéma précédent l'essai SWOG 90-19 (13).

L'essai HOG LUN 01-24/USO 023, rapporté à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2007, a comparé une chimiothérapie de consolidation par trois cycles de Docétaxel après radiochimiothérapie, c'est à dire le schéma de l'essai 95-04, à une radiochimiothérapie exclusive. Les résultats sont décevants puisque la consolidation par trois cycles de Docétaxel après radiochimiothérapie n'apporte aucun bénéfice en terme de survie globale (médiane = 21,5 mois *versus* 24,1 mois) et aggrave la toxicité (5,5 % de décès toxiques).

L'essai randomisé de phase III CALGB 39-801 (17) a testé le concept de chimiothérapie d'induction avant radiochimiothérapie sans montrer de bénéfice.

L'essai Locally Advanced Multi-Modality Protocol (LAMP) (19) est un essai de phase II randomisé qui a évalué trois séquences thérapeutiques : un schéma séquentiel classique où la radiothérapie à la dose de 63 Gy est précédée de deux cycles de Carboplatine (AUC = 6) et Paclitaxel 200 mg/m², un schéma concomitant avec la même radiothérapie associée à Carboplatine (AUC = 2) et Paclitaxel 45 mg/m² hebdomadaires pendant 7 semaines, précédée d'un traitement d'induction par deux cycles de Carboplatine (AUC = 6) et Paclitaxel 200 mg/m². Un deuxième schéma concomitant où la même séquence de radiochimiothérapie est administrée d'emblée suivie de deux cures de consolidation par Carboplatine (AUC = 6) et Paclitaxel 200 mg/m².

Le schéma le plus intéressant en terme de survie semble être le schéma avec chimiothérapie de consolidation.

L'essai français randomisé de phase II GFPC-Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) 02-01 a également évalué une stratégie où la radiochimiothérapie à base de Cisplatine-Vinorelbine est précédée ou suivie d'une chimiothérapie par deux cycles de Cisplatine-Paclitaxel (20). Dans cet essai, la médiane de survie globale est légèrement améliorée pour le schéma avec induction (19,6 mois *versus* 16,3 mois). Dans l'essai espagnol, la chimiothérapie d'induction ou de consolidation est un schéma sans platine et la chimiothérapie concomitante associe Carboplatine et Docétaxel administrés de façon hebdomadaire (21). Dans cet essai la survie médiane est de 14,3 mois.

A l'heure actuelle, aucune étude ne permet de savoir quelle est la meilleure stratégie en terme de survie globale. Il n'est pas certain qu'ajouter deux à trois cycles de chimiothérapie à la radiochimiothérapie concomitante améliore les résultats.

2.1.5 Intérêt des thérapies ciblées

Pour l'instant, ce sont les inhibiteurs du récepteur de l'*epiderm growth factor* (EGF-R), et en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), qui ont été proposés. L'essai SWOG 0023 (22) avait pour objectif de savoir si un traitement de maintenance par Gécitinib chez des patients en réponse après radiochimiothérapie permettait d'améliorer la survie par rapport à un groupe contrôle recevant un placebo. Cet essai est en défaveur du bras Gécitinib. Des essais de phase I et II associant un anticorps monoclonal dirigé contre l'EGF-R, le Cetuximab (23) ou un inhibiteur de TKI (Erlotinib) et radiothérapie sont en cours de réalisation, de même avec les antiangiogènes tels que le Bevacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), utilisé en même temps que la radiothérapie, en association avec la chimiothérapie, puis en traitement de maintenance.

2.1.6 Association chimiothérapie-radiothérapie : pour quels patients ?

L'association concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie doit être considérée aujourd'hui comme le traitement de référence des CBNPC de stade III localement avancés non résécables, mais il doit être réservé aux patients en bon état général (Performans Status (PS) = 0 ou 1).

Le traitement séquentiel classique garde une place chez les autres patients pour lesquels la réalisation d'une radiochimiothérapie concomitante paraît difficile, soit en raison de l'âge, de comorbidités importantes, d'une altération de l'état général ou en raison d'un volume tumoral trop important.

S'il est facile de déterminer un schéma séquentiel optimal, pour l'instant on ne connaît pas le meilleur schéma concomitant. Il est certainement nécessaire de réaliser une chimiothérapie à pleine dose, potentiellement cytotoxique et comportant un sel de platine.

L'intérêt d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation n'est pas démontré. Il est recommandé de faire une radiothérapie conformationnelle 3D, monofractionnée, en étalement classique à la dose totale d'au moins 65 Grays en fonction des histogrammes dose-volume. L'utilisation du TEP-scanner dans la définition des volumes cibles est recommandée, mais nécessite des évaluations complémentaires.

La place des thérapeutiques ciblées reste à préciser, soit en association avec la radiochimiothérapie concomitante, soit en traitement de maintenance après radiochimiothérapie.

2.1.7 Toxicités des associations radiochimiothérapie

Les différents organes qui peuvent être le siège de toxicités aiguës et/ou tardives sont essentiellement le poumon (pneumopathie radique aiguë et fibrose pulmonaire), l'oesophage (oesphagite aiguë et sténose), le coeur (péricarde, altération de la fonction ventriculaire, défaillance cardiaque et sténose coronarienne) et la moelle épinière pour laquelle les complications à type de myélite radique sont rares (24).

La toxicité pulmonaire peut être prédite par l'étude des histogrammes dose-volume. Un bilan fonctionnel respiratoire avec mesure de la capacité de diffusion est indispensable avant d'envisager un traitement par radiochimiothérapie concomitante.

Le taux d'oesophagite de grade 3 ou supérieur est le plus souvent augmenté dans les traitements combinés, en particulier lorsque la radiothérapie est bi-fractionnée, pouvant atteindre 30 à 40 %, alors qu'il est inférieur à 10 % en cas de radiothérapie conventionnelle. La longueur d'oesophage irradié est le facteur prédictif principal d'oesophagite. L'adjonction d'un cyto- et radioprotecteur, l'amifostine, n'a pas permis de réduire le taux et la gravité de l'oesophagite (25).

2.2 La radiothérapie thoracique dans le traitement par radiochimiothérapie concomitante des cancers bronchiques non à petites cellules de stade III non résécables

2.2.1 Introduction

On estime qu'environ 50 à 60 % des personnes atteintes d'un cancer bronchique sont traitées par irradiation. Le pronostic des cancers bronchiques localisés ou localement avancés (stade I, II ou III) est fortement lié au contrôle local.

L'efficacité de la radiothérapie (avec ou sans chimiothérapie) dépend essentiellement de la dose délivrée, qui doit être la plus élevée possible, afin d'éliminer au maximum les cellules tumorales, tout en préservant les tissus sains périphériques, et éviter une toxicité secondaire. Toutefois, les possibilités d'irradiation sont rapidement limitées du fait du risque de pneumopathie radio-induite, en particulier pour les tumeurs de stade III.

La radiothérapie a présenté des avancées considérables ces dernières années, tant grâce au progrès de l'imagerie qu'à l'évolution technologique des accélérateurs offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les marges utilisées dans la délinéation pour le traitement de ces cancers doivent donc être adaptées aux avancées techniques et redéfinies.

Les recommandations actuelles s'appuient sur le référentiel de l'Europe Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) élaborées par De Ruysscher et al. publiées en 2010 (6).

2.2.2 Confirmation de l'indication de radiothérapie

La décision d'irradier est prise ou enregistrée au préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Une attention particulière est portée sur les données de l'exploration fonctionnelle respiratoire complète avec étude de la diffusion, si elle est inférieure à 40 % ou si le rapport DLCO/VA (capacité de diffusion du monoxyde de carbone par unité de volume alvéolaire) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, la radiothérapie est déconseillée.

2.2.3 Consultation d'annonce de la radiothérapie

La consultation d'annonce de la radiothérapie permet d'informer le patient sur le but de la radiothérapie et le déroulement du traitement, ainsi que des toxicités possibles que ce soit les toxicités précoces (oesophagite, pneumopathie radique, radiodermite) et les toxicités tardives (fibrose pulmonaire, sténose oesophagienne).

Il est recommandé de remettre un document général sur la radiothérapie en ajoutant les précisions utiles pour la pathologie thoracique.

2.2.4 Préparation du patient et acquisition des données anatomiques

La position de traitement est le décubitus dorsal, bras relevés, sauf pour les tumeurs apicales.

Un dispositif d'immobilisation est recommandé (26).

Les données anatomiques sont acquises en position de traitement et en trois dimensions: coupes scanographiques tous les 5 mm au moins, sur tout le volume pulmonaire en remontant jusqu'au cartilage cricoïde (27).
L'injection de produit de contraste est optionnelle.

2.2.5 Données physiques particulières (28)

Dans les milieux de faible densité tel que le poumon, la transmission augmente par rapport aux tissus "équivalent-eau", un nouvel équilibre (build-up) est créé à l'interface air-tissu. L'effet de manque électronique latéral provoque une augmentation de la pénombre du faisceau.

Ces phénomènes physiques peuvent donc être à l'origine de "sous-dosage" du volume cible situé dans les zones de forte hétérogénéité tissulaire.

Ils sont prépondérants lorsque l'énergie du faisceau est augmentée.

C'est pourquoi l'énergie de photons de 6 MV est préférée.

Ils peuvent être aussi compensés par la multiplication des faisceaux et l'utilisation de marges de sécurité plus grandes.

Les algorithmes de superposition et de convolution sont actuellement ceux qui se rapprochent le plus du modèle probabiliste de Monte Carlo, et de la mesure.

2.2.6 Dosimétrie et contraintes de doses

Tous les volumes d'intérêt sont délinés, la tumeur et les adénopathies médiastinales ainsi que les organes critiques : poumons, oesophage, moelle épinière et coeur pour lesquels les histogrammes dose-volume seront établis (29).

2.2.7 Définition des volumes

Pour dessiner les volumes cibles, les données des comptes-rendus fibroscopique, opératoire et histopathologique et celles de l'imagerie seront utilisés.

Volume cible anatomoclinique

Volume cible macroscopique

Le volume cible macroscopique (GTV pour gross tumour volume) comprend toutes les lésions tumorales ou ganglionnaires visibles en imagerie ou en endoscopie.

La délinéation s'effectue sur la scanographie de centrage après injection et la prise en compte d'une quatrième dimension temporelle, comme la respiration, ce qui paraît primordiale pour le traitement des tumeurs soumises aux mouvements respiratoires comme les tumeurs pulmonaires.

In fine, le volume tumoral macroscopique comprend la tumeur et les adénopathies de plus de 10 mm de petit axe visibles sur le scanner. Le TEP-scanner permet d'inclure dans le volume tumoral macroscopique des ganglions non hypertrophiés mais présentant un foyer hypermétabolique et de mieux distinguer la tumeur au sein d'une zone d'atélectasie.

Volume cible anatomoclinique tumoral

Le volume cible anatomoclinique comprend les zones non modifiées en imagerie mais susceptibles de contenir des cellules tumorales.

Le volume cible anatomoclinique correspond donc à l'envahissement en périphérie de la tumeur ou aux adénopathies incluses dans le volume cible macroscopique.

Des marges de 5 mm sont recommandées autour du volume tumoral macroscopique primitif pour le volume cible anatomoclinique tumoral (30).

A noter que la pénombre du faisceau en radiothérapie conformationnelle ne suffisait pas à éradiquer la maladie microscopique et qu'une marge minimale de 3 mm pour le volume cible anatomoclinique par rapport au volume tumoral macroscopique était nécessaire (31).

Volume cible anatomoclinique ganglionnaire

Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire autour de l'adénopathie cible (volume tumoral macroscopique ganglionnaire) doit prendre en compte l'extension de la maladie microscopique.

Une adénopathie en rupture capsulaire est un facteur de risque indépendant de récurrence et de diminution de la survie globale (32).

Il est donc recommandé une marge de 3 mm autour des adénopathies de moins de 20 mm et de 8 mm pour celles de plus de 20 mm dans les cancers bronchiques non à petites cellules (33).

Volumes cibles après chimiothérapie d'induction

Les principales causes de récurrences sont les récurrences locales de la maladie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade III (34).

Il n'est pas recommandé de réduire le volume tumoral macroscopique à celui d'après chimiothérapie excepté en cas d'atélectasie ou d'importants remaniements pulmonaires (35).

Volume cible interne

Le volume cible interne est défini avec la scanographie quadridimensionnelle, qui permet de réduire le volume cible prévisionnel et de choisir la meilleure technique d'asservissement respiratoire.

Il prend en compte le volume cible anatomoclinique et les incertitudes de repositionnement dues aux mouvements de la tumeur.

Il existe des techniques d'asservissement respiratoire qui sont soit l'intégration dans le volume cible du mouvement de la tumeur au cours du cycle respiratoire par acquisition de la scanographie quadridimensionnelle, soit le *gating* qui consiste à réaliser le traitement avec un asservissement de l'irradiation à la respiration libre du patient avec déclenchement automatique de l'irradiation à un temps donné du cycle respiratoire préalablement défini. Une autre technique consiste à contrôler le mouvement des organes par le blocage de la respiration avec utilisation d'un spiromètre. Enfin il existe la technique du *tracking* qui permet une localisation en temps réel de la tumeur et une adaptation en continu de la position des faisceaux d'irradiation à ces mouvements.

Volume cible prévisionnel

Le volume cible de planification (PTV pour planning target volume) inclut des marges de sécurité qui prennent en compte les incertitudes de repositionnement sous l'accélérateur et les mouvements internes des organes.

La scanographie quadridimensionnelle permet de connaître la position moyenne de la cible, de planifier et délivrer le traitement sur cette position, ce qui permet une diminution des erreurs systématiques, donc du volume cible prévisionnel.

2.2.8 Radiothérapie prophylactique médiastinale contre radiothérapie ganglionnaire médiastinale localisée

La radiothérapie ganglionnaire médiastinale ne doit inclure que les aires ganglionnaires envahies. La radiothérapie prophylactique de tout le médiastin ne doit plus être réalisée.

2.2.9 Rôle de l'imagerie métabolique

Apport du TEP dans la définition des volumes cibles tumoraux

Une étude récente a montré que le TEP-scanner avait modifié la décision initiale de traitement chez 34 % des patients atteints d'une tumeur pulmonaire candidats à la radiothérapie (36).

Dans 21 à 100 % des cas, des changements concernant la délinéation des volumes cibles sont induits par la réalisation d'un TEP-scanner (37).

La délinéation par le radiothérapeute selon des critères visuels reste la méthode la plus fiable et le standard actuel.

Limites du TEP dans la définition des volumes cibles ganglionnaires

Il est important d'avoir une confirmation histologique de l'envahissement ganglionnaire médiastinal en cas de positivité du TEP.

2.2.10 Contraintes de doses

Poumons

Le volume pulmonaire total est pris en compte (poumon droit et poumon gauche) et le volume cible prévisionnel en est soustrait.

L'objectif est de ne pas dépasser 20 Gy sur 30 % du volume et 30 Gy sur 20 % : $V_{20} < 30\%$ et $V_{30} < 20\%$, volume cible prévisionnel déduit (V_{20} , V_{30} : pourcentage du volume de l'organe, total des deux pour les poumons, recevant 20 et 30 Gy).

Moelle

La dose limite classique est de 45 Gy en un point et de 40 Gy dans un segment.

Oesophage

Le taux de complications graves est lié au volume oesophagien, mais on ne peut donner de recommandation précise.

Coeur

Il est recommandé de ne pas dépasser 60 Gy dans le tiers du volume cardiaque et 40 Gy sur tout le coeur, en étant particulièrement prudent en cas de coronaropathie ou de risque d'insuffisance cardiaque.

2.2.11 Prescription de la dose

La dose totale recommandée au point de prescription est de 66 à 70 Gy.

Elle est à moduler à la baisse en fonction des histogrammes dose-volume (HDV), des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et de la réalisation d'une chimiothérapie concomitante. La dose ne doit être jamais inférieure à 60 Gy.

En pratique, le maximum de dose tolérable est souvent délivré en fonction des contraintes fixées par les HDV et les EFR.

L'étalement classique de 2 Gy par séance est recommandé.

Durant tout le traitement, le patient est vu chaque semaine par le radiothérapeute qui évalue et cote la toxicité aigüe (Radiation Therapy Oncology Group ou Criteria for Adverse Events)

2.2.12 Compte-rendu de fin de radiothérapie et suivi

Le compte-rendu de fin de traitement précise :

- la dose délivrée aux différents volumes : tumeur et organes critiques (HDV)
- l'étalement
- les traitements concomitants : chimiothérapie et soins de support
- le déroulement clinique de l'irradiation
- la toxicité éventuelle

Le patient devra être revu au moins une fois à distance par le radiothérapeute puis six à douze semaines après la fin du traitement, et éventuellement une fois par an, pour cotation des effets secondaires.

2.3 Deuxième conférence de consensus de l'ESMO (publiée en avril 2015) dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés de stade III : les dernières recommandations (38)

Les recommandations ci-dessous sont annotées par leurs niveaux d'Evidence Based Medicine ainsi que leurs grades de recommandation selon le tableau suivant :

Levels of evidence

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

^aDykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 139–144. By permission of the Infectious Diseases Society of America.

Recommandation 1 :

Pour la prise en charge décisionnelle, il est utile de classer les patients atteints d'un CBNPC de stade III en sous-catégories.

Pour la majorité des patients où le stade III est confirmé par l'enquête diagnostique initiale, il est important de les classer au départ comme résécable, potentiellement résécable avec un risque accru pour la résection incomplète ou non résécable.

Recommandation 2 :

2.1 Quel est le travail de diagnostic optimal pour les patients avec CBNPC de stade III ?

Tous les patients dont le diagnostic de CBNPC de stade III est confirmé devraient subir un scanner haute résolution suivi par un TEP-scanner [I, A] afin d'exclure les métastases extra-thoraciques détectables et d'évaluer l'atteinte des ganglions lymphatiques médiastinaux.

Ce bilan d'imagerie doit être réalisé dans les 4 semaines avant le début du traitement [III, B].

Une lésion éloignée et seule, positive sur PET-scanner seul, a besoin d'une confirmation histo-pathologique [V, B].

2.2. Classification médiastinale invasive (aspiration transbronchique à l'aiguille / écho-endoscopie bronchique/ médiastinoscopie)

Toutes lésions hyper métaboliques au PET - scanner devraient être évaluées pathologiquement [I, A].

La détermination du stade de la maladie de façon invasive peut encore être indiquée, malgré la négativité PET en cas de lésions suspectes (tumeur primaire de > 3 cm de grand axe, tumeurs centrales, cN1 gonflement des ganglions lymphatiques avec petit axe > 1 cm sur le scanner thoracique) [III, B].

Les méthodes endoscopiques doivent être préférées comme la procédure interventionnelle initiale chaque fois que possible [I, A].

En cas de résultats négatifs endoscopiques et une forte suspicion d'atteinte ganglionnaire médiastinale, la prise en charge chirurgicale est indiquée [I, A].

2.3. Imagerie par résonance magnétique du cerveau (IRM) / Scanner Cérébral

Tous les patients atteints d'un CBNPC de stade III éligibles à un traitement curatif devraient bénéficier d'une imagerie cérébrale pour la prise en charge initiale [III, B].

L'IRM cérébrale avec produit de contraste est la méthode préférée pour l'évaluation du cerveau dans le CBNPC de stade III [III, A].

Le scanner cérébral injecté peut être une alternative et être effectué dans l'impossibilité de réaliser une IRM cérébrale [III, B].

Recommandation 3 :

3.1. L'évaluation des fonctions cardio - pulmonaires est pertinente pour les décisions de traitement multidisciplinaires y compris la chirurgie [II, A] ou la radiothérapie [III, C].

3.2. L'évaluation des comorbidités est primordiale puisque les risques potentiels de toxicité, de morbidité et de mortalité doivent être équilibrés avec l'avantage potentiel de toute stratégie de traitement à visée curative agressive [III, A].

3.3. Pour le traitement à visée curative, les patients doivent être en mesure de subir une chimiothérapie à base de platine (Cisplatine de préférence) [I, A].

Recommandation 4 : (Figure I)

Quelles sont les modalités thérapeutiques optimales pour les différentes sous-catégories de CBNPC de stade III de la maladie ?

4.1. Stade IIIA secondaire (N2) (N2 imprévu)

Si malgré les procédures médiastinales adéquates la détermination de la maladie N2 est seulement documentée peropératoire, la chirurgie doit être suivie d'une chimiothérapie adjuvante [I, A]. En cas de résection complète la radiothérapie postopératoire n'est pas systématiquement recommandée, mais peut être une option selon le risque individuel d'évaluation [V, C].

4.2. Stade IIIA (N2) maladie potentiellement résécable

Les stratégies possibles comprennent plusieurs options : une chimiothérapie d'induction suivie par la chirurgie, l'induction par radiochimiothérapie suivie par la chirurgie ou la radio-chimiothérapie concomitante définitive [I, A].

Aucune recommandation ne peut encore être faite mais une équipe multidisciplinaire expérimentée est d'une importance primordiale dans toute décision de stratégie de traitement multimodal complexe.

Si la chimiothérapie d'induction seule est donnée en préopératoire, la radiothérapie postopératoire n'est pas le traitement standard mais peut être une option basée sur l'évaluation critique du risque loco-régionale de rechutes [IV, C].

4.3. Stade IIIA (N2) ou IIIB opérable mais à haut risque de résection incomplète

Dans les tumeurs de l'apex potentiellement résécables, la radiochimiothérapie concomitante d'induction suivie d'une chirurgie définitive est le traitement de choix [III, A].

La même stratégie peut être appliquée pour les tumeurs centrales T3 ou T4 potentiellement résécables dans des cas très sélectionnés et des centres expérimentés [III, B].

Dans les deux cas, la chirurgie doit être effectuée dans les 4 semaines après la fin de la radiothérapie [III, B].

4.4. Stade IIIA (N2) non résécable maladie et maladie IIIB patients

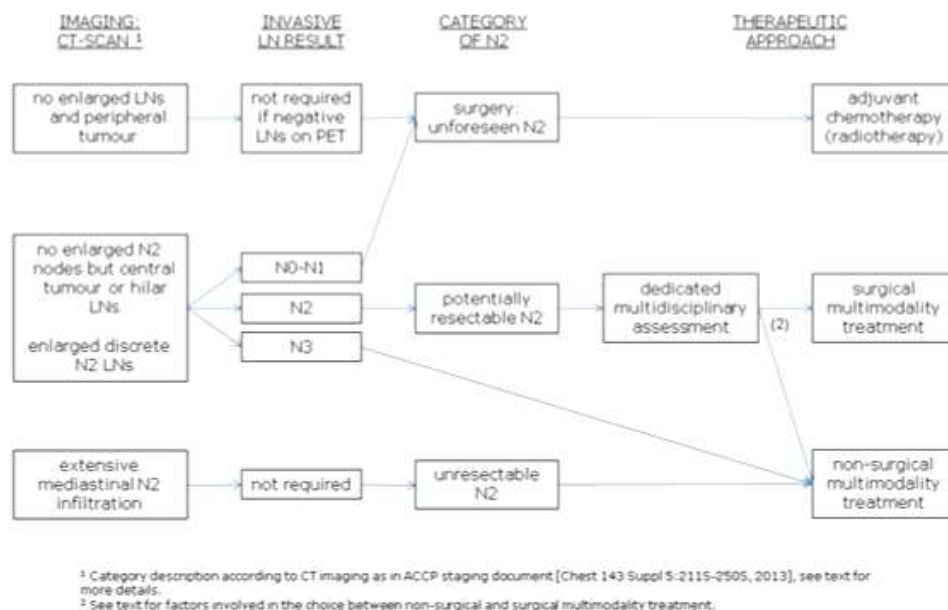
La radiochimiothérapie concomitante est le traitement de préférence chez les patients évalués comme non résécables en stade IIIA et IIIB [I, A].

Si la radiochimiothérapie n'est pas possible pour une raison quelconque, les approches séquentielles de la chimiothérapie d'induction suivies de radiothérapie définitive représentent une alternative valable et efficace [I, A].

4.5. Irradiation crânienne prophylactique (PCI)

Il n'y a actuellement aucun rôle pour l'irradiation crânienne prophylactique dans le CBNPC de stade III [II, A].

Figure I : Algorithme pour le traitement des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules de stade III



D'après la seconde conférence de consensus de l' ESMO dans les cancers du poumon non à petites cellules localement avancés de stade III de Eberhardt WEE et al. publiée en avril 2015 dans Annals of Oncology.

Recommandation 5 :

Quelle est la chimiothérapie optimale à donner aux patients avec un CBNPC de stade III ?

5.1. Cisplatine ou Carboplatine en association avec la radiothérapie ?

En l'absence de contre-indication, la chimiothérapie optimale à combiner avec la radiothérapie devrait être basée sur le Cisplatine.

Il n'y a pas de conclusion définitive quant à l'utilisation du Carboplatine comme un agent radiosensibilisant [I, A].

5.2. Combinaison de chimiothérapie

La plupart des études comparatives de radiochimiothérapie concomitante contre l'administration séquentielle utilisaient le Cisplatine plus Étoposide ou Cisplatine plus un alcaloïde (typiquement : Cisplatine plus Vinorelbine).

Actuellement, il n'y a pas d'essais thérapeutiques de phase III utilisant le protocole Paclitaxel plus Carboplatine dans le cadre de la radiochimiothérapie concomitante.

En péri-opératoire, les combinaisons à base de Cisplatine sont considérées comme le traitement de choix, en l'absence de contre-indication [I, A].

5.3. Nombre de cycles de chimiothérapie

Dans la stratégie de radiochimiothérapie III de la maladie au stade III, 2 à 4 cycles de chimiothérapie concomitante devraient être livrés [I, A].

Il n'y a aucune preuve de l'efficacité d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation à l'heure actuelle.

Dans le contexte péri-opératoire, 3-4 cycles de chimiothérapie à base de Cisplatine sont recommandés [I, A], visant à une dose cumulée totale d'au moins 300 mg / m² de Cisplatine dans le cadre du traitement adjuvant [II, B].

Recommandation 6 :

Quel est le schéma de radiothérapie optimal administré aux patients atteints de CBNPC de stade III ?

6.1.1. Dose et fractionnement dans la radiochimiothérapie

Une dose totale de 60-66 Gy en 30-33 fractions par jour est recommandée dans le cadre de la radiochimiothérapie [I, A].

Le temps de traitement global maximum ne doit pas dépasser sept semaines [III, B].

6.1.2. Dose et fractionnement dans la radiochimiothérapie séquentielle

Une dose totale de 66 Gy en 24 fractions [II, C].

6.1.3. Dose de radiothérapie dans la prise en charge préopératoire

Les doses de radiothérapie préopératoire standards au sein de protocoles de radiochimiothérapie devraient être comprises entre 40 et 50 Gy en fractionnement conventionnel ou 40-45 Gy en fractionnement accéléré [I, B].

6.2. Irradiation ganglionnaire médiastinale élective

L'irradiation élective ganglionnaire médiastinale et l'irradiation prophylactique des ganglions médiastinaux qui ne sont pas impliqués sont déconseillées [I, B].

6.3. Technique de radiothérapie

L'assurance de la qualité des contraintes de dose est nécessaire comme condition préalable [I, A].

Recommandation 7 :

Quelle est la prise en charge chirurgicale optimale dans les CBNPC de stade III résécables ?

7.1. Type et étendue de la chirurgie

La prise en charge chirurgicale optimale vise à une résection complète en préservant autant de parenchyme pulmonaire sain que possible, de préférence effectuée par lobectomie [I, A].

La résection complète inclut nécessairement l'exploration ganglionnaire médiastinale systématique. Chez certains patients sélectionnés, la pneumonectomie peut-être effectuée, mais doit être choisie de manière adéquate et la procédure restreinte aux centres expérimentés [III, B].

7.2. La mortalité postopératoire liée à une intervention chirurgicale

Selon les données de la littérature, les taux de mortalité post-opératoires ne devraient pas dépasser 2 % à 3 % pour les lobectomies et 3 % à 5 % pour les pneumectomies [IV, B].

Recommandation 8 :

Les caractéristiques des patients contribuent-elles à des décisions de traitement pour les CBNPC de stade III ?

8.1. Âge

L'âge en lui-même n'a pas d'influence sur les résultats après une intervention chirurgicale et une chimiothérapie adjuvante ou radiochimiothérapie définitive [I, A]. Cependant, les données sont limitées pour la population âgée, en particulier, chez les patients de plus de 75 ans.

8.2. Performans status (PS)

La réduction du PS est un facteur pronostique négatif significatif en ce qui concerne les résultats de survie globale pour les patients bénéficiant d'une stratégie de traitement par chirurgie puis d'un traitement adjuvant.

La planification du traitement doit être individualisée [III, B].

Recommandation 9 :

Y a-t-il une place pour les thérapies ciblées dans le traitement des CBNPC de stade III ?

Il n'y a actuellement aucun rôle pour les thérapies ciblées pour les CBNPC de stade III en dehors des essais cliniques [I, A].

Recommandation 10 :

Quel est le suivi optimal après la prise en charge thérapeutique curative des CBNPC de stade III ?

10.1. Après un traitement radical

Scanner thoracique et abdominal haut (comprenant les glandes surrénales) doivent être effectués tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuellement pendant 3 ans [III, C].

Le TEP -scanner n'est pas recommandé en routine mais pourrait être envisagé dans le cas d'anomalies détectées par la tomодensitométrie [III, C].

10.2. Méthodes d'imagerie cérébrale

Les patients atteints d'un CBNPC de stade III après le traitement multimodal ont un risque élevé de rechute au niveau cérébral. Les patients sélectionnés avec un risque élevé de rechute cérébrale peuvent être suivis avec des méthodes d'imagerie cérébrale visant à la détection et le traitement des rechutes précoces chez les patients traités à visée curative [V, C].

10.4. Sevrage tabagique

Les patients traités pour un CBNPC de stade III devraient être fortement encouragés à arrêter de fumer et participer à des programmes de renoncement au tabac [I, A].

PARTIE III. ÉTUDE COMPARATIVE DE DEUX PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE, CISPLATINE-ÉTOPOSIDE *VERSUS* CARBOPLATINE-PACLITAXEL, UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT PAR RADIOCHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE DES CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES DE STADE III NON OPÉRABLES : ANALYSE RÉTROSPECTIVE DANS LE DÉPARTEMENT DE PNEUMOLOGIE DU CHU DE NANCY ENTRE 2008 ET 2014

3.1 INTRODUCTION

Les cancers bronchiques sont des cancers fréquents et de mauvais pronostic.

Dans le monde, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent tant en terme d'incidence que de mortalité (1,35 millions de nouveaux cas par an et 1,8 million de décès), avec des taux les plus élevés en Europe et en Amérique du Nord.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent les formes histologiques les plus fréquentes des cancers, environ 85 % des cas. Ils sont diagnostiqués la plupart du temps à un stade non résécable et 30-40 % sont considérés comme localement avancés et répartis dans les stades IIIa et IIIb.

La radiochimiothérapie concomitante (RT-CT) est devenue un standard dans la prise en charge des CBNPC de stade III non résécables (8).

La RT-CT permet une amélioration significative de la survie globale par rapport à la chimiothérapie séquentielle suivie de la radiothérapie (8)(9) malgré l'augmentation de l'incidence des toxicités telles que les oesophagites, les neutropénies et les anémies (39).

Le raisonnement derrière l'association de la RT-CT est que la radiothérapie permet une éradication tumorale locale tandis que la chimiothérapie réduit les foyers micrométastatiques et est radiosensibilisante.

Les taux de survie à 5 ans déclarés pour la radiochimiothérapie concomitante, la radiochimiothérapie séquentielle, et la radiothérapie seule étaient respectivement de 25 %, 15 % et moins de 10 % (40).

Le risque de rechute et de métastases à distance étaient plus faible chez les patients ayant eu une radiochimiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie seule (39).

Il existe différentes combinaisons de radiochimiothérapie concomitante qui ont été mises à l'essai dans des études de phase III. Les principales utilisées sont pour le moment à base d'association par Cisplatine-Étoposide (9), Carboplatine-Paclitaxel (41) et enfin Cisplatine-Vinorelbine (42).

À l'heure actuelle, le choix de chimiothérapie en association à la radiothérapie de façon concomitante n'est pas clairement défini.

Aucune étude randomisée de phase III dans la comparaison du type de chimiothérapie dans la radiochimiothérapie n'a montré une supériorité d'un traitement dans la prise en charge des CBNPC de stade III (43).

Dans le département de pneumologie du CHU de Nancy en association avec le service de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL), les protocoles de radiochimiothérapies les plus utilisés sont le Cisplatine-Étoposide ou le Carboplatine-Paclitaxel.

Nous avons cherché de façon rétrospective à examiner la survie sans progression, la survie globale et la toxicité pour les patients atteints de CBNPC de stade III non opérables traités dans notre service à visée curative par une radiochimiothérapie concomitante avec soit Cisplatine-Étoposide ou Carboplatine-Paclitaxel hebdomadaire.

3.2 MATÉRIELS ET MÉTHODES

3.2.1 Population étudiée

Tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) stade III non résécables et qui ont reçu une radiochimiothérapie concomitante, soit avec un protocole de chimiothérapie par Cisplatine - Étoposide, soit Carboplatine - Paclitaxel hebdomadaire dans le département de pneumologie du CHU de Nancy entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2014 ont été inclus.

Les patients étaient identifiés et les données recueillies de façon rétrospective par l'intermédiaire des dossiers médicaux des patients, des logiciels informatiques de santé du service de pneumologie et des registres informatiques de pharmacie et de radiothérapie.

Le stade TNM de la maladie était déterminé selon la 7^{ième} édition de la classification TNM du poumon (1).

Le stade clinique de la maladie était identifié à la fois par les données d'imagerie médicale après la réalisation du bilan d'extension (TDM corps entier, TEP scanner 18F-FDG) mais aussi par les résultats histologiques de prélèvements biopsiques des ganglions médiastinaux et sus-claviculaires (staging ganglionnaire) obtenus par échographie bronchique, médiastinoscopie ou échographie cervicale.

La validation du plan personnalisé de soins avec la chimiothérapie d'induction, suivie d'une radiochimiothérapie concomitante a été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'Oncologie Thoracique pour chaque patient inclus dans l'étude, conformément aux recommandations officielles.

Les données épidémiologiques recueillies concernaient l'âge au moment du diagnostic, l'âge de décès, le sexe, la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC en kg/m²), le Performans Status (PS), l'exposition professionnelle à des cancérigènes, la présence d'un tabagisme actif ou sevré ainsi que les comorbidités cardiologiques, pneumologiques, néphrologiques et hépatiques.

Les autres données récupérées étaient la méthode diagnostique histologique, le type histologique et la présence de mutations selon la nouvelle classification OMS d'anatomopathologie des cancers pulmonaires qui intègre la classification histomoléculaire des adénocarcinomes déjà publiée en 2011 sous l'égide de l'IASLC/ATS/ERS sur la base de collaborations multidisciplinaires entre les pathologistes, les cliniciens et les biologistes moléculaires (1).

3.2.2 Chimiothérapie

Pour les patients ayant reçu le protocole de radiochimiothérapie avec Carboplatine-Paclitaxel (groupe 2/PC), les doses administrées étaient déterminées pour le Carboplatine selon l'aire sous la courbe avec un AUC 2 et du Paclitaxel à la dose de 45 mg/m².

Une cure de chimiothérapie par Carboplatine-Paclitaxel comportait des perfusions administrées aux jours J1, J8, J15 avec reprise à J28 pendant une période de sept semaines, soit au total deux cures (19).

Dans le protocole de radiochimiothérapie par Cisplatine-Étoposide (groupe 1/PE), les patients recevaient deux cures de chimiothérapie à l'intervalle de 21 jours, chaque cure comportait deux perfusions de Cisplatine à une dose de 50 mg/m² J1 et J8 et cinq perfusions d'Étoposide à une dose de 50 mg/m²/jour de J1 à J5 (44).

3.2.3 Radiothérapie

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner thoracique injecté de contraste.

La délimitation des cancers bronchiques traités par radiothérapie 3D conformationnelle pour la réalisation du volume cible anatomoclinique et du volume cible prévisionnel s'appuyait sur les recommandations de l'Europe Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) élaborées par De Ruyscher et al. en 2010 (6).

Le volume tumoral macroscopique (gross tumour volume, GTV) comprenait toutes les lésions tumorales ou ganglionnaires visibles en imagerie ou endoscopie dont l'implication a pu être confirmée de façon histologique ou ayant un hypermétabolisme pathologique au TEP scanner. Le TEP-scanner permettait d'inclure dans le volume tumoral macroscopique des ganglions non hypertrophiés mais qui présentaient un foyer hypermétabolique.

In fine, le volume tumoral macroscopique comprend la tumeur et les adénopathies de plus de 10 mm de petit axe visibles sur la scanographie.

Le volume-cible anatomique (CTV) comprend les zones non modifiées en imagerie mais susceptibles de contenir des cellules tumorales. Le CTV correspondait à l'envahissement en périphérie de la tumeur ou aux adénopathies incluses dans le GTV.

Des marges de 5 mm étaient mises en place autour du GTV pour le CTV comme le recommandent de nombreuses études, avec une exclusion si besoin de la trachée, de l'oesophage et de l'aorte (30)(31).

Le volume-cible prévisionnel (planning target volume, PTV) incluait des marges de sécurité qui prenaient en compte les incertitudes de repositionnement sous l'accélérateur et les mouvements internes des organes. Le PTV correspondait au CTV auquel une marge de 7 mm était ajoutée au niveau des lobes supérieurs et de 7 à 10 mm au niveau des lobes inférieurs.

Les patients ont bénéficié d'une radiothérapie 3D conformationnelle avec un accélérateur linéaire produisant des photons de 6 MV.

Tous les patients devaient bénéficier d'une dose totale de radiothérapie supérieure ou égale à 60 Grays en 2 Grays par fraction avec un étalement de 5 fractions par semaine durant 7 semaines consécutives.

Au niveau des organes à risque (organs at risk, OR), la contrainte de dose au poumon a été spécifiée de telle sorte que le volume pulmonaire recevant une dose de > 20 Grays soit inférieur à 37 % (V20).

L'histogramme de dose-volume (HDV) comprenait la somme des volumes pulmonaires droit et gauche de laquelle était soustrait le PTV pour permettre d'avoir une V20 < 30 %.

La dose maximale totale permise au niveau de la moelle épinière était de 45 Grays.

3.2.4 Toxicités

Les toxicités ont été classées selon les critères de gravité recommandés par le National Cancer Institute dans sa version 4.0 (45).

Nous avons évalué les toxicités hématologiques (leucopénie, neutropénie, neutropénie fébrile, thrombopénie et anémie) et les toxicités non hématologiques suivantes : asthénie, anorexie, vomissements, nausées, oesophagites radiques, mucites, pneumopathies radiques, dermites radiques et neuropathies périphériques. Les différents grades pour chaque toxicité sont détaillés dans le tableau A.

Tableau A : Événements imputables à la radiochimiothérapie selon le grade CTCAE version 4.0.

Evènements toxiques imputables à la radiochimiothérapies selon le grade CTCAE version 4.0					
Toxicités hématologiques					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Leucopénie	>2000/mm3	>3000/mm3	entre 3000 et 2000/mm3	entre 2000 et 1000/mm3	<1000/mm3
Neutropénie	>1500/mm3	1500/mm3	entre 1500 et 1000/mm3	entre 1000 et 500/mm3	<500/mm3
Neutropénie fébrile				Polynucléaires neutrophiles <1000/mm3 avec une seule prise de température > 38,3°C ou > 38°C pendant plus d'une heure	Vie en danger immédiat d'urgence d'intervention
Thrombopénie	>150000/mm3	>75000/mm3	entre 75000 et 50000/mm3	entre 50000 et 25000/mm3	<25000/mm3
Anémie	>12g/dl	>10g/dl	10-9g/dl	8-9,9g/dl	Menace du pronostic vital
Toxicités non hématologiques					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Asthénie	Absence d'asthénie	Fatigue modérée	Fatigue entraînant des difficultés à répondre aux critères ADL	Fatigue sévère interférant avec les critères ADL	Impossibilité de répondre aux critères ADL
Anorexie	Absence d'anorexie	Perte de 5 à 10% du poids de base	Perte de 10 à 20% du poids de base	Perte de plus de 20% du poids de base	Mise en jeu du pronostic vital
Vomissements	Absence de vomissements	1 à 2 épisodes de vomissements séparés par plus de 5 minutes par jour	3 à 5 épisodes séparés d'au moins 5 minutes par jour	> 5 épisodes par jour, moins séparés de 5 minutes de l'alimentation par sonde nasogastrique ou gastrostomie	Mise en jeu du pronostic vital indication d'intervention en urgence
Nausées	Absence de nausées	Perte d'appétit sans altération des habitudes alimentaires	Diminution de l'alimentation per os sans perte de poids significative, ni altération de l'alimentation	Apports oraux caloriques et liquidiens inadéquats, alimentation par sonde nasogastrique	Mise en jeu du pronostic vital indication d'intervention en urgence
Oesophagite radique	Absence d'oesophagite	Asymptomatique pas de traitement	Symptomatique l'alimentation et les compléments nutritionnels oraux nécessaires	Altération sévère de l'alimentation et déglutition inadéquates par sonde nasogastrique ou gastrostomie hospitalisation indiquée	Mise en jeu du pronostic vital indication d'intervention en urgence
Mucite	Absence de mucite	Asymptomatique ou symptômes légers. Traitement non indiqué	Douleurs modérées sans gêner l'alimentation orale ; indication du régime modifié	Douleurs sévères empêchant l'alimentation orale	Mise en jeu du pronostic vital
Pneumopathie post-radique	Absence de pneumopathie radique	Hypoxémie légère fibrose pulmonaire à la radiographie < 25% du volume pulmonaire	Hypoxémie modérée signes d'hypertension pulmonaire fibrose pulmonaire à la radiographie 25-50%	Hypoxémie sévère signes d'insuffisance cardiaque droite fibrose pulmonaire à la radiographie > 50-75%	Mise en jeu du pronostic vital nécessité d'une intubation avec assistance ventilatoire fibrose pulmonaire à la radiographie > 75% avec aspect en rayon de miel majeur
Dermite radique	Absence de dermite radique	Erythème léger ou desquamation sèche	Erythème modéré à vif desquamation humide localisée, surtout érosion confinée aux plis de la peau ; edème modéré	Desquamation humide non limitée aux plis de la peau ; saignement du contact ou abrasions légères	Mise en jeu du pronostic vital nécrose ou ulcération cutanée de l'épaisseur totale du derme ; saignement spontané du site impliqué ; nécessité d'une greffe de peau
Neuropathies périphériques	Absence de neuropathies périphériques	Symptômes légers	Symptômes modérés pouvant limiter pour les critères ALD	symptômes sévères limitant pour l'autonomie et les critères ALD	Mise en jeu du pronostic vital

3.2.5 Suivi et survie

Le suivi des patients a été réalisé en binôme avec les oncologues thoraciques et les radiothérapeutes tous les 3 à 6 mois pendant les 3 premières années, et tous les 6 mois ou annuellement par la suite.

La fréquence de la surveillance par scanner thoraco-abdomino-pelvien et par TEP scanner était à la discrétion des médecins référents.

Le dernier suivi a été considéré comme la plus récente visite dans le département de pneumologie du CHU de Nancy.

La survie sans progression a été définie comme le temps depuis la fin de la radiochimiothérapie concomitante à la première date de la récurrence de la maladie sur l'imagerie selon les critères RECIST version 1.1 de 2009 (46). Les patients sans récurrence étaient censurés à la date de la dernière visite médicale.

La récurrence locale a été définie comme toute progression de la tumeur au niveau hilair, médiastinal, ou au niveau des ganglions sus-claviculaires homolatéraux vers le site principal de la tumeur. La récurrence à distance a été définie comme toute progression tumorale métastatique.

La survie globale a été définie comme le temps écoulé entre la fin de la radiochimiothérapie concomitante au décès de toute cause. Les dates de décès ont été extraites des dossiers médicaux ou de la base des données du service de pneumologie.

La fin du suivi était considérée au 31 décembre 2014.

3.2.6 Analyse statistique

Les analyses descriptives des caractéristiques des patients inclus, à savoir les données socio-démographiques et cliniques, ont été présentées sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives et de moyennes avec écart-type pour les variables quantitatives.

La comparaison des caractéristiques des patients entre les types de traitement, le taux de réponse, et la toxicité a été réalisée par le Test Exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

La description de la survie globale et de la survie sans progression des patients inclus dans l'étude a été permise par la réalisation de courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier.

Les facteurs ayant influencés la survie globale et sans progression ont été étudiés par des analyses bivariées et multivariées en utilisant la méthode de régression de Cox.

Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification (p) a été fixé à 0,05.

Les données ont été saisies et enregistrées dans des fichiers Excel puis les analyses ont été réalisées par le biais du logiciel SAS version 9.3.

3.3 RÉSULTATS

3.3.1 Caractéristiques de la population (Tableau 1)

Quatre-vingts patients présentant un CBNPC de stade III non opérables suivis dans le Service de Pneumologie du CHU de Nancy entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2014 ont été identifiés à partir de notre base de données.

Parmi eux, 18 ont été exclus de l'analyse : 15 patients étaient exclus car après les cures de chimiothérapies d'induction, devant la bonne réponse au traitement, une chirurgie a été proposée par la suite après discussion en RCP d'Oncologie Thoracique et 3 patients ont progressé avec l'apparition de métastases nécessitant le changement du protocole de soins.

Au total, 62 patients ont été inclus dans l'étude : 27 patients ont reçu une radiochimiothérapie concomitante à base de Cisplatine-Étoposide (Groupe 1/PE) *versus* 35 patients qui ont reçu une radiochimiothérapie à base de Carboplatine-Paclitaxel (groupe 2/PC).

Les deux groupes de patients étaient comparables en ce qui concerne les caractéristiques cliniques et anthropométriques (tableau 1) avec un âge moyen de diagnostic de la maladie de 58 ans pour le groupe 1 traité par PE et de 61,6 ans pour le groupe 2 traité par PC avec une nette prédominance masculine (>80 % dans les deux groupes).

L'exposition professionnelle à des cancérigènes était comparable pour les deux groupes : 25,9 % dans le groupe 1 *versus* 22,9 % dans le groupe 2.

Le tabagisme, comme facteur de risque de cancer bronchique, était présent de manière significative dans les 2 groupes ($p=0,0008$) avec 7,4 % de fumeurs actifs et 92,3 % d'anciens fumeurs dans le groupe 1 *versus* 42,9 % de fumeurs actifs et 51,4 % d'ex fumeurs dans le groupe 2.

Au niveau de l'état général, on retrouvait un PS à 2 uniquement dans le groupe Carboplatine-Paclitaxel à hauteur de 20 % avec une différence significative entre les deux groupes ($p=0,007$).

En ce qui concerne la présence des comorbidités cardiologiques, pneumologiques, néphrologiques et hépatiques, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

La méthode de diagnostic histologique la plus souvent utilisée était la fibroscopie bronchique souple avec des biopsies bronchiques contributives pour le diagnostic histologique dans 66,7 % des cas pour le groupe 1 *versus* 74,3 % des cas dans le groupe 2.

Le pourcentage de stade TNM IIIA et IIIB étaient comparables avec 37 % de stade IIIA dans le groupe 1 *versus* 37,1 % dans le groupe 2 et 63 % stade IIIB dans le groupe 1 *versus* 62,9 % dans le groupe 2.

Sur le plan histologique, dans le groupe 1 on retrouvait 59,3 % des patients avec un adénocarcinome et 40,7 % avec un carcinome épidermoïde ; dans le groupe 2 : 54 % des patients avaient un adénocarcinome, 34,3 % un carcinome épidermoïde et 11,4 % un carcinome à grandes cellules.

Concernant l'immunohistochimie, 3,7 % dans le groupe 1 présentaient une mutation du gène ALK *versus* 2,9 % des patients du groupe 2 ($p=0,75$).

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et pathologies de la population étudiée

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et pathologiques de la population étudiée					
	PC n=35 (56.5%)		PE n=27 (43.5%)		p**
	n	%	n	%	
Age diagnostique (années)	35	61.6	27	58.0	0.0863
Age décès (années)	29	62.4	22	60.9	0.6826
Sexe					0.7422
homme	28	80.0	23	85.2	
femme	7	20.0	4	14.8	
Taille (cm)	35	173.7	27	173.3	0.8756
Poids (kg)	35	71.3	27	74.5	0.4060
IMC (kg/m ²)	35	23.5	27	24.9	0.2013
IMC stade (kg/m ²)					0.5980
normal 18,5-24,9	19	54.3	12	44.4	
surpoids 25-29,9	12	34.3	9	33.3	
obésité grade I 30-34,9	1	2.9	3	11.1	
dénutrition < 18,5	3	8.6	3	11.1	
PS					0.0077
PS0	11	31.4	17	63.0	
PS1	17	48.6	10	37.0	
PS2	7	20.0	0	0.0	
Profession					1.0000
absence d'exposition professionnelle à cancérogène	27	77.1	20	74.1	
exposition professionnelle à cancérogène	8	22.9	7	25.9	
Tabac					0.0008
jamais	2	5.7	0	0.0	
actif	15	42.9	2	7.4	
sevré	18	51.4	25	92.6	
Antécédents cardiologiques					0.5964
non	22	62.9	19	70.4	
oui	13	37.1	8	29.6	
Antécédents pneumologiques					0.2931
non	19	54.3	19	70.4	
oui	16	45.7	8	29.6	
Antécédents néphrologiques					1.0000
non	29	82.9	23	85.2	
oui	6	17.1	4	14.8	
Antécédents hépatiques					1.0000
non	34	97.1	26	96.3	
oui	1	2.9	1	3.7	
Méthode de diagnostic histologique					0.6473
Fibroscopie bronchique souple	26	74.3	18	66.7	
Echo-endoscopie bronchique	6	17.1	4	14.8	
Ponction sous scanner	3	8.6	4	14.8	
Chirurgie	0	0.0	1	3.7	
Stade (TNM)					1.0000
IIIA	13	37.1	10	37.0	
IIIB	22	62.9	17	63.0	
Histologie					0.2309
Adénocarcinome	19	54.3	16	59.3	
Carcinome épidermoïde	12	34.3	11	40.7	
Carcinomes à grandes cellules	4	11.4	0	0.0	
Mutations					0.7504
pas de mutations	32	91.4	26	96.3	
inconnu	2	5.7	0	0.0	
ALK	1	2.9	1	3.7	

* standard deviation

** Fisher's exact test

n nombre; PC, Carboplatine-Paclitaxel; PE, Cisplatine-Étoposide

3.3.2 Parcours de soins selon le protocole de radiochimiothérapie (Tableau 2)

Pour les patients inclus dans l'étude, 14,8 % dans le groupe traité par Cisplatine-Étoposide et 11,4 % dans le groupe traité par Carboplatine-Paclitaxel bénéficiaient d'une radiochimiothérapie concomitante d'emblée sans chimiothérapie d'induction.

Une chimiothérapie d'induction par 2 cures a été réalisée dans 44,4 % dans le groupe 1 traité par Cisplatine-Étoposide *versus* 68,6 % des cas dans le groupe 2 traité par Carboplatine-Paclitaxel. Parfois, les patients recevaient une seule cure d'induction ou 3 cures, selon les délais pour débiter la radiothérapie de façon concomitante.

Au cours de la radiochimiothérapie concomitante, 76,9 % des patients ont reçu deux cures de chimiothérapie dans le groupe 1 et 85,7 % des patients ont reçu deux cures de chimiothérapie dans le groupe 2 conformément aux recommandations.

11,1 % des patients traités par Cisplatine-Étoposide ont dû arrêter le traitement par radiochimiothérapie concomitante en raison d'une toxicité significative.

Pour la radiothérapie, la dose de 66 grays en 33 fractions a été délivrée comme prévu pour 96,3% des patients dans le groupe 1 *versus* 88,6 % des patients dans le groupe 2.

Une chimiothérapie de consolidation a été réalisée uniquement dans le groupe 2 traité par Carboplatine-Paclitaxel (2,9 % des cas).

Après radiochimiothérapie concomitante, 66,7 % des patients du groupe 1 ont bénéficié d'une nouvelle ligne de chimiothérapie après récurrence tumorale *versus* 51,4 % dans le groupe 2 sans différence significative.

En ce qui concerne la ligne de traitement après radiochimiothérapie concomitante, il s'agissait le plus souvent d'une nouvelle ligne de chimiothérapie ne comportant pas de molécules déjà utilisées (44,4 % dans le groupe 1 *versus* 45,6 % dans le groupe 1).

Pour les récurrences après radiochimiothérapie concomitante, la plupart des patients ont reçu en moyenne trois lignes de chimiothérapie, à savoir 55,6 % dans le groupe 1 *versus* 51,4 % dans le groupe 2.

Tableau 2. Parcours de soins selon protocole de radiochimiothérapie concomitante

Tableau 2. Parcours de soins selon protocole de radiochimiothérapie						
		PC n=35 (56.5%)		PE n=27 (43.5%)		p**
		n	%	n	%	
1 ^{ère} ligne de traitement0.0042						
radiochimiothérapie concomitante	oui	4	11.4	4	14.8	
carboplatine-paclitaxel	oui	26	74,3	9	33.3	
cisplatine-navelbine	oui	3	8.6	11	40.7	
autres	oui	2	5.7	3	11.1	
Chimiothérapie d'induction0.0722						
non	oui	11	31.4	15	55.6	
oui	oui	24	68.6	12	44.4	
Nombre de cycles de chimiothérapie0.4569						
	1	1	2.9	3	11.5	
	2	30	85.7	20	76.9	
	3	4	11.4	3	11.5	
Réduction de doses de chimiothérapie0.0252						
non	oui	28	80.0	23	85.2	
oui	oui	7	20.0	1	3.7	
arrêt de chimiothérapie	oui	0	0.0	3	11.1	
Dose totale de radiothérapie (Gray)0.7870						
	50	3	8.6	1	3.7	
	60	1	2.9	0	0.0	
	66	31	88.6	26	96.3	
Fractionnement de radiothérapie (nombre de fractions)0.7870						
	25	3	8.6	1	3.7	
	30	1	2.9	0	0.0	
	33	31	88.6	26	96.3	
Chimiothérapie de consolidation1.0000						
non	oui	34	97.1	27	100.0	
oui	oui	1	2.9	0	0.0	
Traitements après radiochimiothérapie						
non	oui	17	48.6	9	33.3	
oui	oui	18	51.4	18	66.7	
Type de traitements après radiochimiothérapie						
chimiothérapie	oui	14	45.6	12	44.4	
thérapie ciblée	oui	1	2.9	1	3.7	
chirurgie	oui	0	0.0	2	7.4	
radiothérapie seule	oui	0	0.0	1	3.7	
radiothérapie associée à l'antalgique et chimiothérapie	oui	1	2.9	2	7.4	
absence de traitements	oui	19	48,6	9	33.3	
Nombre total de lignes thérapeutiques						
	2	17	48.6	8	29.6	
	3	18	51.4	15	55.6	
	4	0	0.0	4	14.8	

*Standard deviation

**Fisher's exact test

n: nombre; PC, Carboplatine-Paclitaxel; PE, Cisplatine-Étoposide

3.3.3. Toxicités

Il n'y avait pas de décès enregistré pour les patients inclus dans l'étude au décours du traitement par radiochimiothérapie concomitante.

Au niveau des événements toxiques hématologiques, il existait une différence significative entre les deux groupes (Tableau 3a et 3b).

En terme de survenue de leucopénie, une différence de toxicité significative a été enregistrée entre les deux groupes avec un taux de 85,2 % dans le groupe 1/PE *versus* 60 % dans le groupe 2/PC.

Par exemple, il y avait un taux significativement plus élevé ($p=0,0026$) de toxicités de grade 4 dans le groupe 1 traité par Cisplatine-Étoposide *versus* le groupe 2 traité par Carboplatine-Paclitaxel.

Concernant le taux de neutropénies, le taux était significativement plus élevé dans le groupe 1/PE ($p=0,0136$) de 85,2 % *versus* 54,3 % dans le groupe 2/PC avec des toxicités de grade 3 et 4 similaires mais une toxicité de grade 1 significativement plus importante dans le groupe 1/PE de 51,9 % *versus* 40 % dans le groupe 2/PC ($p=0,01$). Des résultats similaires étaient obtenus pour les neutropénies fébriles de grade 3 et 4 qui étaient comparables mais avec une présence plus importante de toxicité de grade 1 dans le groupe 1/PE (18,5 % *versus* 0 %, $p=0,036$).

Le taux de thrombopénies était significativement ($p=0,0001$) plus important dans le groupe 1/PE avec 74,1 % de thrombopénie *versus* 20 % dans le groupe 2/PC avec un taux de thrombopénie de grade 3 significativement plus élevé dans le même groupe (7,4 % *versus* 2,9 %, $p=0,0001$).

Pour les anémies chimio-induites, la fréquence était significativement plus élevée dans le groupe 1/PE (7 %) que pour les patients du groupe 2/PC ($p=0,004$) qui ne présentaient pas d'anémies chimio-induites dans 45,7 % des cas.

Au niveau des événements toxiques non hématologiques, il existait une différence significative entre les deux groupes. (Tableau 4a et 4b)

L'asthénie était plus fréquente dans le groupe 1/PE, avec un taux de 89 % dans le groupe 1/PE *versus* 68,6 % dans le groupe 2/PC avec une toxicité de grade 3 dans 11,1 % dans le groupe 1/PE *versus* 0 % dans le groupe 2/PC ($p=0,0014$).

L'anorexie était plus importante dans le groupe 2/PC (85,2 % de tout grade *versus* 60 %, $p=0,047$).

La toxicité digestive de type vomissements et nausées était significativement plus importante dans le groupe 1/PE avec 81,5 % de vomissements induits par le traitement dans le groupe 1 *versus* 34,5 dans le groupe 2/PC. ($p=0,0003$ pour les vomissements et $p=0,0023$ pour les nausées).

La présence d'une oesophagite radique était évaluée à 44,4 % dans le groupe 1/PE *versus* 11,4 % avec un $p=0,0109$.

De même, pour les mucites de tout grade qui étaient plus nombreuses dans le groupe 1/PE (88,9 % *versus* 42,9 % dans le groupe PC, $p=0,0002$).

Les pneumopathies radiques étaient significativement plus fréquentes dans le groupe 1/PE avec une toxicité de tout grade à 44,4 % dans le groupe 1/PE *versus* 11,4 % dans le groupe 2/PC. ($p=0,0109$).

Les neuropathies périphériques étaient plus nombreuses dans le groupe 1/PE avec taux de 70,4 % *versus* 34,3 % dans le groupe 2/PC (18,5 % dans le groupe 1 *versus* 8,6 % dans le groupe 2, $p = 0,0183$).

Tableau 3a. Répartition des évènements toxiques hématologiques selon le grade (CTCAE 4.0)

Tableau 3a. Répartition des évènements toxiques hématologiques selon le grade (CTCAE 4.0)					
	PC n=35 (56.5%)		PE n=27 (43.5%)		p**
	n	%	n	%	
Prévention des toxicités					<.0001
pas d'érythropoïétine ni de facteurs de croissance	18	51.4	5	18.5	
érythropoïétine	3	8.6	1	3.7	
facteurs de croissance	13	37.1	2	7.4	
érythropoïétine et facteurs de croissance	1	2.9	19	70.4	
Leucopénie					0.0026
grade 0	14	40.0	4	14.8	
grade 1	17	48.6	15	55.6	
grade 2	0	0.0	6	22.2	
grade 3	3	8.6	0	0.0	
grade 4	1	2.9	2	7.4	
Neutropénie					0.0104
grade 0	16	45.7	4	14.8	
grade 1	14	40.0	14	51.9	
grade 2	0	0.0	5	18.5	
grade 3	3	8.6	2	7.4	
grade 4	2	5.7	2	7.4	
Neutropénie fébrile					0.0364
grade 0	31	88.6	18	66.7	
grade 1	0	0.0	5	18.5	
grade 3	2	5.7	2	7.4	
grade 4	2	5.7	2	7.4	
Thrombopénie					<.0001
grade 0	28	80.0	7	25.9	
grade 1	6	17.1	13	48.1	
grade 2	0	0.0	5	18.5	
grade 3	1	2.9	2	7.4	
Anémie					0.0040
grade 0	16	45.7	2	7.4	
grade 1	15	42.9	16	59.3	
grade 2	3	8.6	6	22.2	
grade 3	1	2.9	2	7.4	
grade 4	0	0.0	1	3.7	

* Standard deviation

** Fisher's exact test

n nombre; PC, Carboplatine-Paclitaxel; PE, Cisplatine-Étoposide

Tableau 3b. Comparaison des évènements hématologiques selon tous grades confondus (CTCAE 4.0)

Tableau 3b. Comparaison des évènements toxiques hématologiques selon tous grades confondus (CTCAE 4.0)					
	PC n=35 (56.5%)		PE n=27 (43.5%)		p**
	n	%	n	%	
Prévention des toxicités					<.0001
pas d'érythropoïétine ni de facteurs de croissance	18	51.4	5	18.5	
érythropoïétine	3	8.6	1	3.7	
facteurs de croissance	13	37.1	2	7.4	
érythropoïétine et facteurs de croissance	1	2.9	19	70.4	
Leucopénie					0.0474
grade I	14	40.0	4	14.8	
grade II-III	21	60.0	23	85.2	
Neutropénie					0.0136
grade I	16	45.7	4	14.8	
grade II-III	19	54.3	23	85.2	
Thrombopénie					<.0001
grade I	28	80.0	7	25.9	
grade II-III	7	20.0	20	74.1	
Anémie					0.0015
grade I	16	45.7	2	7.4	
grade II-III	19	54.3	25	92.6	

* Standard deviation

** Fisher's exact test

n: nombre; PC, Carboplatine-Paclitaxel; PE, Cisplatine-Étoposide

Tableau 4a. Répartition des évènements non hématologiques selon le grade (CTCAE 4.0)

Tableau 4a. Répartition des évènements non hématologiques selon le grade (CTCAE 4.0)					
		PC n=35 (56.5%)		PE n=27 (43.5%)	
		n	%	n	%
		p**			
Asthénie		0.0014			
grade 1	???	11	31.4	3	11.1
grade 2	???	20	57.1	9	33.3
grade 3	???	4	11.4	12	44.4
grade 4	???	0	0.0	3	11.1
Anorexie		0.0082			
grade 1	???	14	40.0	4	14.8
grade 2	???	13	37.1	6	22.2
grade 3	???	7	20.0	11	40.7
grade 4	???	1	2.9	6	22.2
Vomissements		0.0002			
grade 1	???	23	65.7	5	18.5
grade 2	???	10	28.6	10	37.0
grade 3	???	1	2.9	7	25.9
grade 4	???	1	2.9	5	18.5
Nausées		0.0033			
grade 1	???	17	48.6	3	11.1
grade 2	???	12	34.3	11	40.7
grade 3	???	5	14.3	7	25.9
grade 4	???	1	2.9	6	22.2
Oesophagite modérée		0.0017			
grade 1	???	18	51.4	3	11.1
grade 2	???	6	17.1	9	33.3
grade 3	???	10	28.6	9	33.3
grade 4	???	1	2.9	6	22.2
Mucite		0.0003			
grade 1	???	20	57.1	3	11.1
grade 2	???	10	28.6	10	37.0
grade 3	???	5	14.3	11	40.7
grade 4	???	0	0.0	3	11.1
Pneumopathie modérée		0.0027			
grade 1	???	31	88.6	15	55.6
grade 2	???	4	11.4	5	18.5
grade 3	???	0	0.0	6	22.2
grade 4	???	0	0.0	1	3.7
Dermite modérée		0.0066			
grade 1	???	30	85.7	15	55.6
grade 2	???	4	11.4	9	33.3
grade 3	???	0	0.0	3	11.1
grade 4	???	1	2.9	0	0.0
Neuropathie périphérique		0.0183			
grade 1	???	23	65.7	8	29.6
grade 2	???	9	25.7	14	51.9
grade 3	???	3	8.6	5	18.5

* Standard deviation

** Fisher's exact test

n nombre; PC, Carboplatine-Paclitaxel; PE, Cisplatine-Étoposide

		PC n=35 (56.5%)		PE n=27 (43.5%)		p**
		n	%	n	%	
Asthénie						
	grade I	11	31.4	3	11.1	0.0072
	grade II-III	24	68.6	24	88.9	
Anorexie						
	grade I	14	40.0	4	14.8	0.0474
	grade II-III	21	60.0	23	85.2	
Vomissements						
	grade I	23	65.7	5	18.5	0.0003
	grade II-III	12	34.3	22	81.5	
Nausées						
	grade I	17	48.6	3	11.1	0.0023
	grade II-III	18	51.4	24	88.9	
Oesophagite médicamenteuse						
	grade I	18	51.4	3	11.1	0.0011
	grade II-III	17	48.6	24	88.9	
Mucite						
	grade I	20	57.1	3	11.1	0.0002
	grade II-III	15	42.9	24	88.9	
Pneumopathie médicamenteuse						
	grade I	31	88.6	15	55.6	0.0109
	grade II-III	4	11.4	12	44.4	
Dermite médicamenteuse						
	grade I	30	85.7	15	55.6	0.0098
	grade II-III	5	14.3	12	44.4	
Neuropathie périphérique						
	grade I	23	65.7	8	29.6	0.0002
	grade II-III	12	34.3	19	70.4	
* Standard deviation						
** Fisher's exact test						
n: nombre; PC, Carboplatine-Paclitaxel; PE, Cisplatine-Étoposide						

3.3.4 Survie et réponse tumorale

Tous les patients ont été suivis tout au long de l'analyse, il n'y a pas eu de perdus de vue. La survie globale médiane dans notre étude pour tous les patients est de 15 mois (IC 95 % : 11,1 - 22,5).

La médiane de survie globale dans le groupe 1/PE était plus élevée, même si les résultats n'étaient pas significatifs alors qu'il existait une différence significative au niveau de la survie sans progression qui était plus longue dans le groupe 1/PE.

Pour le groupe 1/PE, la survie globale médiane était de 19 mois (IC 95 % : 9,9 - 35 ; $p=0,22$) versus 15,3 mois de survie globale médiane pour groupe 2/PC (IC 95 % : 11 - 20 ; $p=0,22$) (Tableau 5 et Figure 1).

La survie sans progression était plus longue de façon significative dans le groupe 1/PE avec une médiane de survie sans progression de 9 mois (IC 95 % : 3,9 - 11,8 ; $p=0,01$) versus 3,3 mois (IC 95 % : 2 - 5,6 ; $p=0,01$) pour le groupe 2/PC (Tableau 5 et Figure 2).

Au niveau de la réponse tumorale (selon RECIST v1.1) à la radiochimiothérapie concomitante 88,9 % des patients du groupe 1 traité par Cisplatine-Étoposide avaient une réponse partielle ou complète *versus* 74,3 % dans le groupe 2 traité par Carboplatine-Paclitaxel ($p=0,2$). (Tableau 5)

En terme de récurrence, 80 % de tous les patients avaient des récurrences à distance : 32 % au niveau cérébral, 14 % au niveau osseux, 17,7 % au niveau hépatique et 14,5 % au niveau surrénalien.

Le taux de récurrence était moins important dans le groupe 2/PC, avec 77,1 % de récurrences *versus* 85,2 % dans le groupe 1/PE mais sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,52$). La localisation des récurrences était comparable pour les deux groupes. (Tableau 6)

En analyse multivariée (Tableaux 7 et 8) : l'âge, le tabagisme, le performans status (PS), le stade TNM, le protocole de radiochimiothérapie et le type histologique n'avaient pas d'impact significatif sur la survie globale.

Par contre en analyse multivariée, en terme de survie sans progression, le type histologique et le protocole de radiochimiothérapie avaient une influence significative.

Les tumeurs de type carcinome à grandes cellules étaient associées à une diminution significative de l'ordre de 36 fois de la survie sans progression par rapport aux adénocarcinomes avec un risque relatif RR à 36,2 (IC 95 % : 2,2 - 584,7 ; $p=0,039$).

De plus, s'il s'agissait d'une tumeur de type carcinome épidermoïde, la survie sans progression était légèrement meilleure que pour les adénocarcinomes avec un risque relatif RR à 0,9 (IC 95 % : 0,5 - 1,8 ; $p=0,039$).

Le protocole de radiochimiothérapie avait une influence protectrice significative en analyse multivariée sur la survie sans progression avec une diminution de moitié du risque de progression tumorale, pour le groupe Cisplatine-Étoposide avec un risque relatif (RR) à 0,5 ; RR= 0,7 (IC 95 % : 0,3 - 0,9 ; $p=0,031$) en comparaison au groupe 2 traité par Carboplatine-Paclitaxel.

Tableau 5. Survie sans progression, survie globale

Tableau 5. Survie sans progression, survie globale						
		PC n=35 (56.5%)		PE n=27 (43.5%)		p**
		n	mois	n	mois	
Survie globale (mois)		35	15,3	22	19	0.2957
Survie sans progression (mois)		35	3,3	22	9	0.0054
			%		%	
Réponse selon RECIST (%)						0,2016
	absence de réponse	9	25,7	3	11,1	
	réponse partielle ou complète	26	74,3	24	88,9	

* standard deviation

** Fisher's exact test

n nombre patients; PC, Carboplatine-Paclitaxel; PE, Cisplatine-Etoposide; RT-CT, radiochimiothérapie concomitante

Tableau 6. Récidives

Tableau 6. Récidives						
		PC n=35 (56.5%)		PE n=27 (43.5%)		p**
		n	%	n	%	
Récidive						0.5263
	non	8	22.9	4	14.8	
	oui	27	77.1	23	85.2	
Type de Récidive						0.0530
	absence de Récidive	8	22.9	5	18.5	
	locale	1	2.9	0	0.0	
	loco-régionale	7	20.0	11	40.7	
	distance (hors cérébrale)	9	25.7	2	7.4	
	distance cérébrale	3	8.6	7	25.9	
	distance extra-cérébrale et cérébrale	7	20.0	2	7.4	
Récidive Cérébrale						1.0000
	non	24	68.6	18	66.7	
	oui	11	31.4	9	33.3	
Récidive Osseuse						0.7192
	non	29	82.9	24	88.9	
	oui	6	17.1	3	11.1	
Récidive Hépatique						0.0940
	non	26	74.3	25	92.6	
	oui	9	25.7	2	7.4	
Récidive Surrénalienne						0.2768
	non	28	80.0	25	92.6	
	oui	7	20.0	2	7.4	

* standard deviation

** Fisher's exact test

n nombre; PC, Carboplatine-Paclitaxel; PE, Cisplatine-Étoposide; RT-CT, radiochimiothérapie

Figure 1. Survie sans progression tous protocoles confondus (mois)

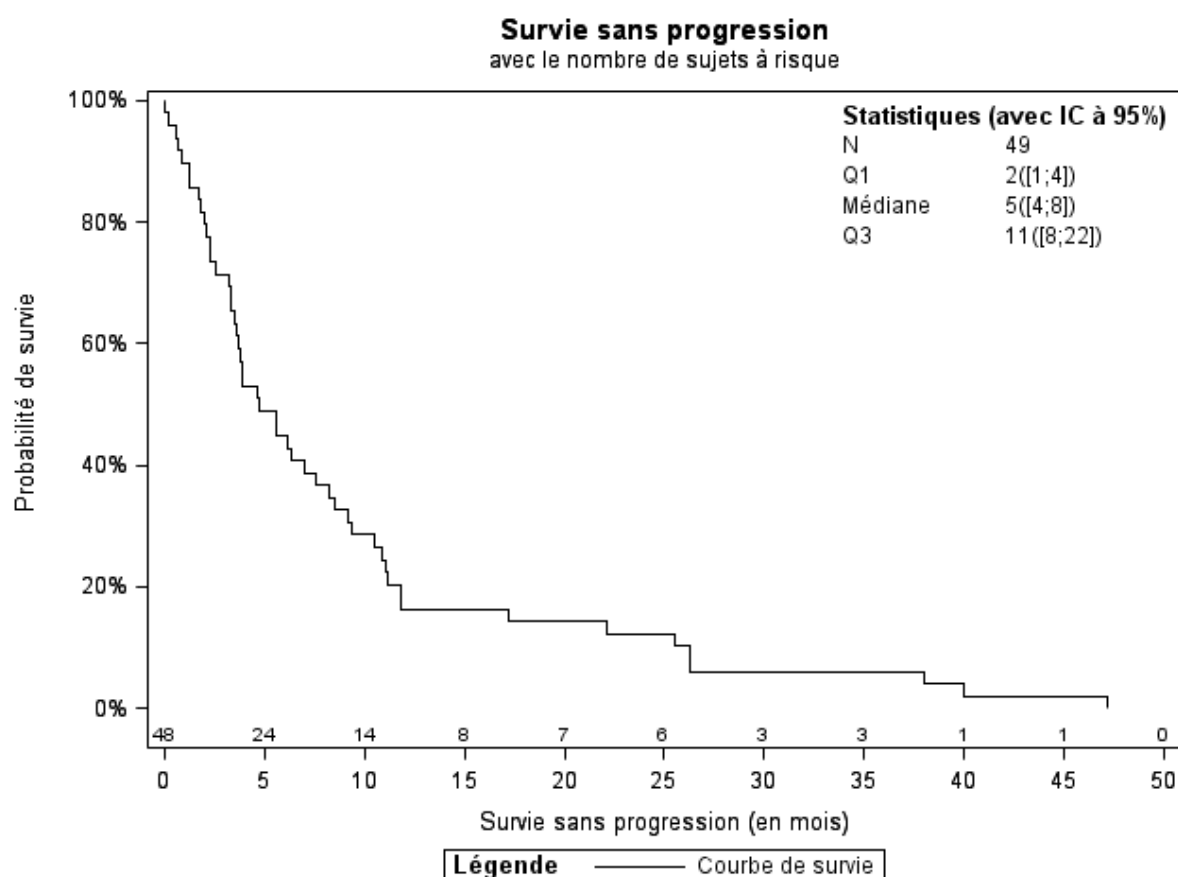


Figure 2. Survie globale tous protocoles confondus (mois)

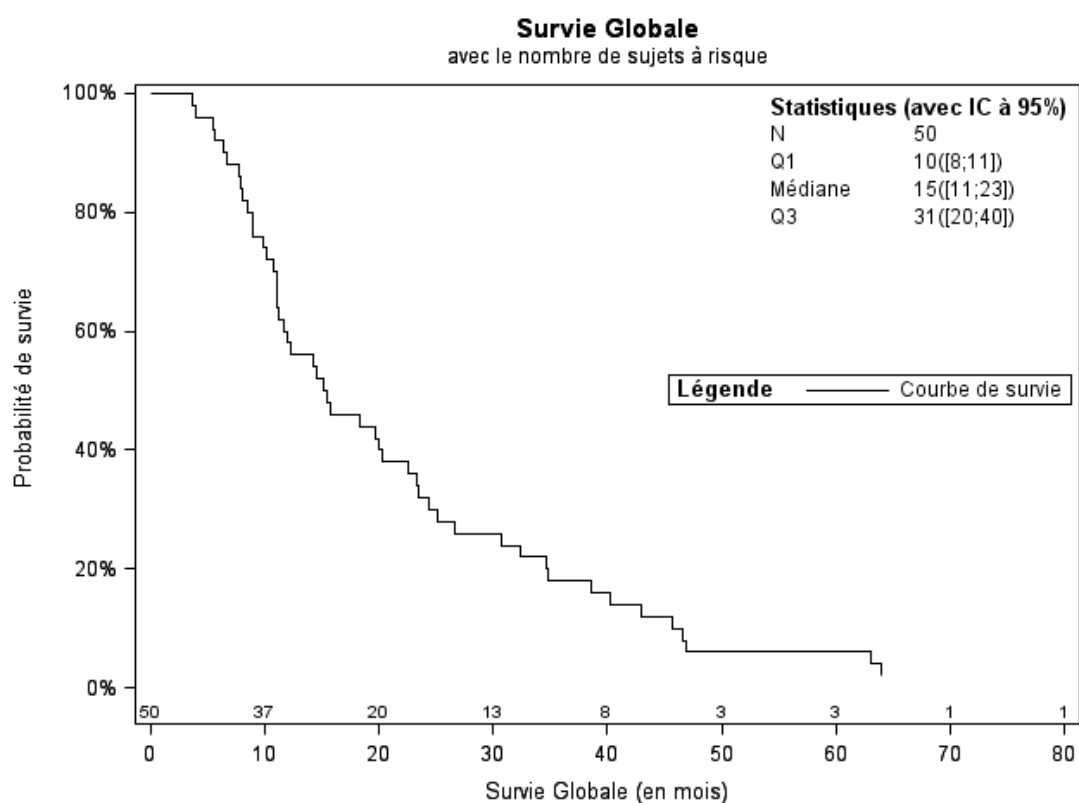


Figure 3. Survie sans progression selon le protocole de radiochimiothérapie (mois)

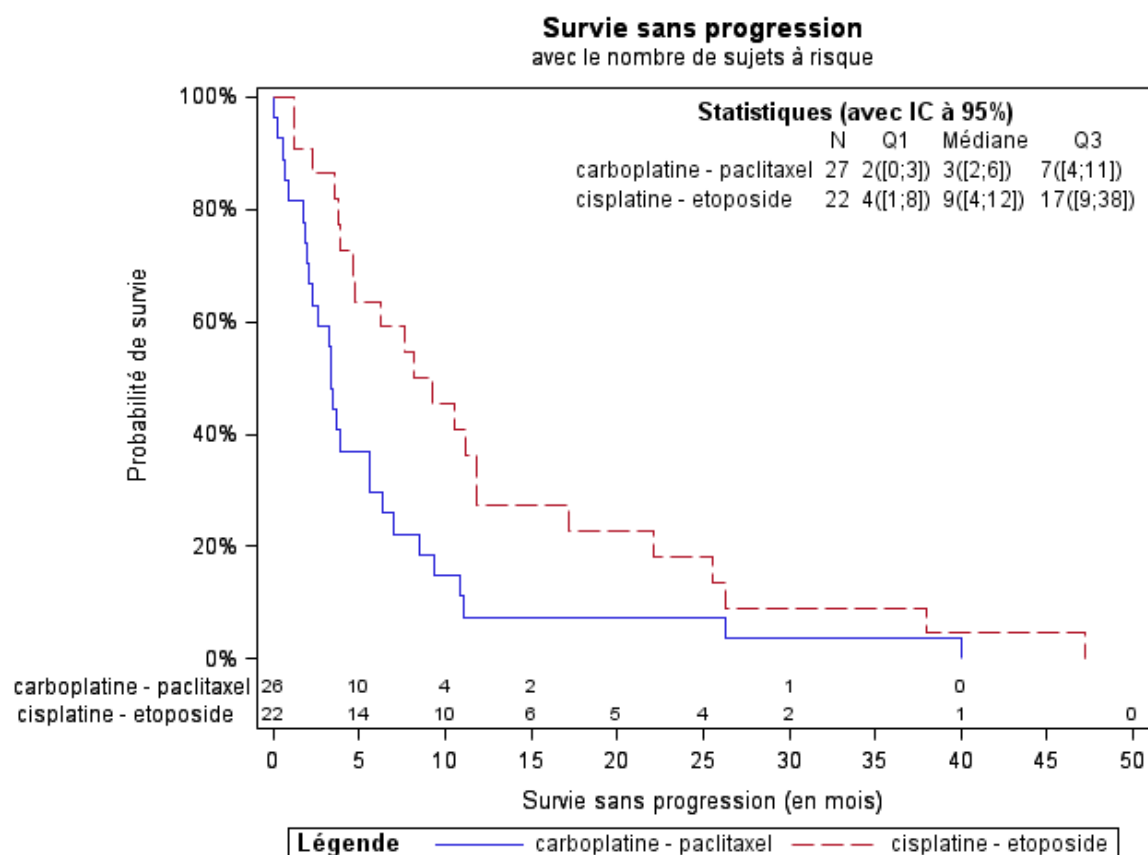


Figure 4. Survie globale selon le protocole de radiochimiothérapie (mois)

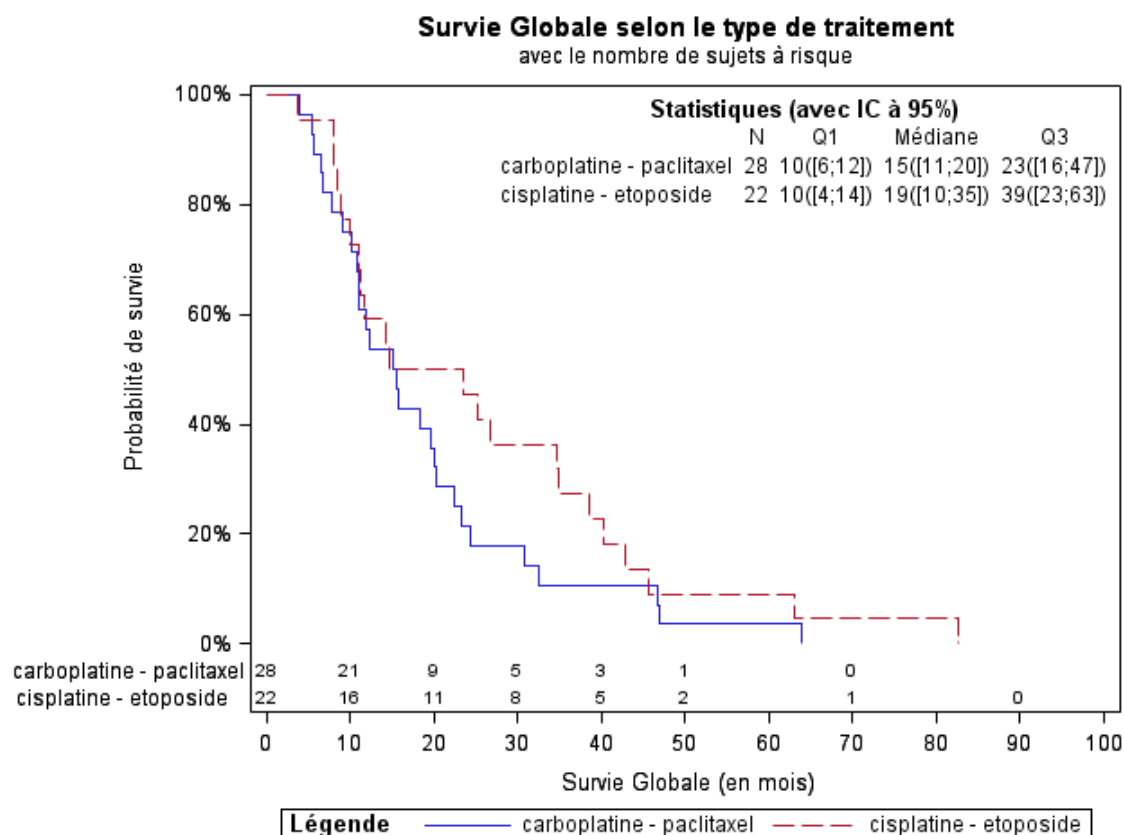


Tableau 7. Analyses multivariées entre covariables et survie globale

Tableau 7. Analyses multivariées entre covariables et survie globale									
		Régression bivariée				Régression multivariée			
		Risque relatif	IC* 95%		p	Risque relatif	IC* 95%		p
			Inférieur	Supérieur			Inférieur	Supérieur	
Sexe					0,124				
	homme	1							
	femme	1,9	0,9	-	3,9				
Tabac					0,59				
	jamais fumeur	1							
	actif	1,2	0,6	-	2,2				
Performances					0,592				
	PS0	1							
	PS1	1,2	0,7	-	2,2				
	PS2	0,7	0,3	-	2,1				
Histologie					0,057				0,02
	adénocarcinome	1				1			
	carcinome épidermoïde	0,8	0,4	-	1,5	0,8	0,4	-	1,5
	carcinome à grandes cellules	4,1	1,4	-	12,4	4,1	1,4	-	12,4
Stade (TNM)					0,189				
	IIIa	1							
	IIIb	1,5	0,8	-	2,7				
Protocole de radiochimiothérapie					0,227				
	Carboplatine-Paclitaxel	1							
	Cisplatine-Étoposide	0,7	0,4	-	1,2				

* IC : Intervalle de confiance

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.1 en modèle bivarié ont été candidats dans le modèle multivarié (n= 50).

Par conséquent, les variables qui n'apparaissent pas dans le modèle multivarié ne répondent pas à ce critère de sélection.

Tableau 8. Analyses multivariées entre covariables et survie sans progression

Tableau 8. Analyses multivariées entre covariables et survie sans progression									
		Régression bivariée				Régression multivariée			
		Risque relatif	IC* 95%		p	Risque relatif	IC* 95%		p
			Inférieur	Supérieur			Inférieur	Supérieur	
Sexe						0,96			
	homme	1							
	femme	1	0,5	-	2				
Tabac						0,462			
	non	1							
	oui	1,3	0,7	-	2,4				
Performances						0,621			
	PS 0	1							
	PS 1	1,3	0,7	-	2,4				
	PS 2	0,9	0,3	-	2,5				
Histologie						0,067			0,039
	adénocarcinome	1				1			
	carcinome épidermoïde	0,8	0,4	-	1,5	0,9	0,5	-	1,8
	carcinome à grandes cellules	44,5	2,8	-	716,6	36,2	2,2	-	584,7
Stade (TNM)						0,213			
	IIIa	1							
	IIIb	1,5	0,8	-	2,9				
Protocole de radiochimiothérapie						0,019			0,031
	Carboplatine-Paclitaxel	1				1			
	Cisplatine-Etoposide	0,5	0,3	-	0,9	0,5	0,3	-	0,9

* IC : Intervalle de confiance

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.1 en modèle bivarié ont été candidats dans le modèle multivarié (n= 50).

Par conséquent, les variables qui n'apparaissent pas dans le modèle multivarié ne répondent pas à ce critère de sélection.
 ∞ Les variables quantitatives n'ont pas de modalité de référence. Le risque relatif exprime la variation de risque pour une augmentation de 1 unité de la variable.

3.4 DISCUSSION

A l'heure actuelle, la radiochimiothérapie concomitante est la meilleure stratégie thérapeutique dans la prise en charge des CBNPC de stade III non opérables chez les patients en bon état général (PS 0 à 1). Un bénéfice en terme de survie globale est en faveur de l'association concomitante *versus* séquentiel de l'ordre de 4,5 % à 5 ans (HR = 0,84 ; IC 95 % : 0,74-0,95, $p = 0,004$). La réduction du taux de rechutes locales est de 6 % à 5 ans avec le schéma concomitant par rapport au schéma séquentiel, Hazard Ratio, (HR = 0,77 (IC 95 % : 0,62-0,95), $p = 0,01$).

Cependant, le type de protocole de chimiothérapie à utiliser dans le traitement par radiochimiothérapie n'est pas clairement défini.

Les dernières recommandations de l'ESMO dans les CBNPC avancés de stade III de Eberhardt WEE et al. publiées en avril 2015 dans *Annals of Oncology* indiquent que la chimiothérapie optimale à combiner avec la radiothérapie devrait être basée sur un doublet à base de platine de préférence le Cisplatine. Il n'y a pas de conclusion définitive quant à l'utilisation du Carboplatine comme agent radiosensibilisant devant l'absence d'essai thérapeutique de phase III.

3.4.1 Survie globale

Dans notre étude rétrospective monocentrique de 2008 à 2014 réalisée dans le Département de pneumologie du CHU de Nancy, nous avons constaté que le protocole de radiochimiothérapie avec l'association Cisplatine-Étoposide permettait une meilleure survie sans progression de 9 mois (IC 95 % : 3,9 - 11,8) *versus* 3,3 mois (IC 95 % : 2 - 5,6) pour le groupe Carboplatine-Paclitaxel ($p=0,01$) soit un delta de 5,7 mois.

Ce résultat met en évidence que le protocole de radiochimiothérapie à base de Cisplatine-Étoposide permet de diminuer de façon significative le risque de récurrence tumorale. Cette diminution du risque de récurrence permet un gain en terme de qualité de vie des patients et allonge le temps de surveillance active sans nouvelle ligne de traitement avant une éventuelle récurrence, ce qui est un réel bénéfice pour les malades.

De plus, la survie sans progression est le meilleur marqueur d'efficacité du protocole de radiochimiothérapie dans le parcours de soins du patient car la survie sans progression juge le traitement en lui-même dans toutes les lignes de traitement dont bénéficiera le patient. Il est clair que la survie sans progression augmente nettement de 5,7 mois avec un protocole de radiochimiothérapie à base de Cisplatine-Étoposide par rapport au protocole avec Carboplatine-Paclitaxel.

Dans le groupe traité par radiochimiothérapie par Carboplatine-Paclitaxel, la médiane de survie globale était de 15,3 mois (IC 95 % : 10,7 - 20 ; $p=0,22$), *versus* 19 mois (IC 95 % : 9,9 - 34,8 ; $p=0,22$) pour le groupe Cisplatine-Étoposide, nous mettons en évidence une médiane de survie globale plus importante dans le groupe Cisplatine-Étoposide ($p=0,22$).

Cependant nos résultats en terme de survie globale sont non significatifs par manque de puissance.

Nos résultats correspondent aux résultats des essais de phase II et III retrouvés dans la littérature avec une médiane de survie plutôt dans la limite haute (médiane de survie globale entre 15 à 35 mois) pour le protocole de radiochimiothérapie à base de Cisplatine-Étoposide et plutôt dans les limites basses pour Carboplatine-Paclitaxel

(médiane de survie globale entre 12 et 22 mois) mais de façon non significative avec p non significatif (p=0,22).

La survie globale médiane dans les essais cliniques prospectifs utilisant le protocole Carboplatine-Paclitaxel variait de 12 à 22 mois avec une médiane de survie globale de l'ordre de 12,7 à 16,3 mois dans l'étude de phase II de Belani et al. , 22 mois dans l'étude de phase III de Yamamoto et al. , 12 mois dans l'étude de phase III de Vokes et al. (19)(17)(47).

Dans les essais cliniques de phase II et III utilisant l'association Cisplatine-Étoposide pour le protocole de radiochimiothérapie, la médiane de survie globale était de 15 à 35 mois avec une médiane de survie de 15,6 mois dans l'essai de phase III de Curran et al. , de 15 mois pour l'essai de phase II d'Albain et al. ; 26 mois pour l'essai de phase II de Gandara et al. ; 23 à 35 mois pour l'essai de phase III de Kelly et al.(9)(13)(22) (Tableau 9).

Tableau 9 : résumé des essais pour les radiochimiothérapies concomitantes avec PC et PE dans les CBNPC stade III

Essais	Patients	Protocole de traitements	Médiane de survie globale	Médiane de PFS	Survival	Toxicités
Curran et al. Phase III (9)	187	bras : PE+RT hypofractionné 59,6 Gy	15,6(13.0-18.0)	NR	5ans OS : 13%	Neutropénie : Grade 3 : 54% Oesophagite : Grade 3 : 5% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 7%
Belani et al. Phase II (19)	74	bras : PC en induction puis RT-CT avec PC 3 Gy	12,7(NR)	6,2(NR)	3ans OS : 15%	Neutropénie : Grade 3 : 16% Oesophagite : Grade 3 : 19% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 3%
	92	bras : PC 3 Gy suivi d'une CT de consolidation par PC	16,3(NR)	8,7(NR)	3ans OS : 17%	Neutropénie : Grade 3 : 26% Oesophagite : Grade 3 : 28% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 16%
Albain et al. Phase II (44)	50	PE+RT 16 Gy	15(11-22)	NR	5ans OS : 15%	Neutropénie : Grade 3 : 32% Oesophagite : Grade 3 : 20% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 10%
Yamamoto et al. Phase III (47)	147	Bras : PC 3 Gy suivi par une CT de consolidation par PC	22,0(NR)	9,5(NR)	5ans OS : 19,5%	Neutropénie : Grade 3 : 1,9% Oesophagite : Grade 3 : 2% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 3%
Vokes et al. Phase III (17)	182	Bras : PC 3 Gy	12(NR)	NR	3ans OS : 19%	Neutropénie : Grade 3 : 15% Oesophagite : Grade 3 : 2% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 3%
Gandara et al. Phase II (13)	83	PE+RT 16 Gy suivi d'une CT de consolidation par docetaxel	26(18-35)	16(NR)	3ans OS : 37%	Neutropénie : Grade 3 : 74% Oesophagite : Grade 3 : 7% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 7% (2 morts)
Hanna et al. Phase III (48)	73	Bras : PE+RT 9,4 Gy	23,2(NR)	9(NR)	3ans OS : 26,1%	Neutropénie : Grade 3 : 32% Oesophagite : Grade 3 : 7,2% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 9,6%
	74	2 bras : PE 9,4 Gy suivi par une CT de consolidation par docetaxel	21,2(NR)	9,2(NR)	3ans OS : 27,1%	Neutropénie : Grade 3 : 24,7% Oesophagite : Grade 3 : 17,2% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 9,6%
Kelly et al. Phase III (22)	118	as : PE+RT 16 Gy suivi d'une CT de consolidation par docetaxel	35(NR)	11,7(NR)	2ans OS : 59%	Neutropénie : Grade 3 : 33% Oesophagite : Grade 3 : NR Toxicité pulmonaire : Grade 3 : NR
	125	as : PE+RT 16 Gy suivi d'une CT de consolidation par docetaxel puis gefitinib en maintenance	23(NR)	8,3(NR)	2ans OS : 36%	Neutropénie : Grade 3 : NR Oesophagite : Grade 3 : 14% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 7% (1 mort)
Département de pneumologie du CHU de Nancy	62	Groupe 1 : PE+RT 50 Gy	19(9,9-35)	9(3,9-11,8)	2ans OS : 20%	Neutropénie : Grade 3 : 14,8% Oesophagite : Grade 3 : 5,5% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 25,9%
		Groupe 2 : PC+RT 50 Gy	15,3(11-20)	3,3(2-5,6)	2ans OS : 15%	Neutropénie : Grade 3 : 14,3% Oesophagite : Grade 3 : 1,5% Toxicité pulmonaire : Grade 3 : 10%

CT, chimiothérapie; RT-CT, radiochimiothérapie concomitante; PC, Carboplatin-Paclitaxel; PE, Cisplatine-Étoposide; MVP, Mitomycine-Vindesine-Cisplatine; RT, radiothérapie; CR, réponse complète; PR, réponse partielle; OS, survie globale; PFS, survie sans progression; NR, non rapporté

3.4.2 Toxicités

L'administration de l'association Cisplatine-Étoposide à pleine dose est associée à une toxicité oesophagienne non négligeable, mais qui peut être réduite par l'optimisation de la radiothérapie.

Parmi les nouvelles drogues de chimiothérapie, le Paclitaxel est celle qui a été la plus étudiée en association avec la radiothérapie, en règle générale à une dose de 45 à 50 mg/m²/semaine, soit seule, soit en combinaison avec le Carboplatine (aire sous la courbe (AUC) = 2)(16). L'association Carboplatine-Paclitaxel-radiothérapie entraîne un taux important d'oesophagites de grade 3 ou supérieur, variant de 17 à 45 % dans les études actuelles.

Notre étude a rapporté qu'au niveau de la toxicité hématologique et non hématologique de la radiochimiothérapie, celle-ci était plus importante dans le groupe Cisplatine-Étoposide par rapport au groupe Carboplatine-Paclitaxel (neutropénie 85,2 % *versus* 54,3 %, $p=0,01$; anémie 92,3 % *versus* 54,3 %, $p=0,001$). Les fréquences d'oesophagites radiques et de pneumopathies radiques étaient plus élevées dans le groupe Cisplatine-Étoposide par rapport au groupe Carboplatine-Paclitaxel : 44,4 % *versus* 11,4 % ($p=0,01$), et 44,4 % *versus* 11,4 % ($p=0,001$) respectivement.

Comparativement aux essais cliniques réalisés, les neutropénies de grade 3 ou supérieurs dans l'association Carboplatine-Paclitaxel étaient respectivement de 15 % pour l'étude de Vokes et al. (17), 16% pour l'étude de Belani et al.(19) , de 14 % dans notre étude soit des résultats plutôt similaires sauf pour l'étude de Yamamoto et al. où il était retrouvé un taux plus élevé de l'ordre de 61 %.

Concernant les neutropénies de grade 3 ou supérieur dans l'association Cisplatine-Étoposide, elles étaient de 54 % dans l'étude de Curran et al.(9) , 74 % dans celle de Gandara et al. (13)et de 24,7 à 32 % dans l'étude d'Hannah et al. (48)et de 43 % dans celle de Kelly et al. (22) alors que nous ne trouvons que 14% de neutropénies de grade 3 par Carboplatine-Paclitaxel.

Ceci peut s'expliquer par la prévention des toxicités par des facteurs de croissance ou de l'érythropoïétine surtout dans le groupe Carboplatine-Paclitaxel : 37,1 % des patients du groupe Carboplatine-Paclitaxel ont bénéficié de facteurs de croissance *versus* 7,4 % dans le groupe Cisplatine-Étoposide. Cette différence importante dans la prévention des toxicités s'explique par un effet temps. Dans le Département de pneumologie du CHU de Nancy les patients au cours des années 2000 avaient surtout bénéficié de protocoles à base de Cisplatine-Étoposide sans réelle prévention des toxicités par rapport à la pratique quotidienne actuelle.

Au niveau des évènements toxiques non hématologiques, il existait une différence significative entre les deux associations de radiochimiothérapie.

Concernant les oesophagites sévères (grade ≥ 3) pour le protocole à base de Cisplatine-Étoposide, nous avons retrouvé un taux de 22,2 % comparable à celui retrouvé dans la plupart des études publiées : 20 % dans l'étude de Albain et al. (44), 17 % dans l'étude de Gandara et al. (13) et 17,2 % dans celle de Hannah et al. (48). Par contre, l'étude de Curran retrouve un taux plus élevé (45 %).

Dans l'association Carboplatine-Paclitaxel, les résultats variaient de 19 % à 28 % dans l'étude de Belani et al. (19), 32 % dans l'étude de Yamamoto et al. (47), 32 % dans celle

de Vokes et al. tandis que nous trouvions dans notre étude seulement 2,9 % d'oesophagite de grade supérieur ou égale 3. Ceci peut s'expliquer par la prévention systématique dans notre service de l'oesophagite radique par inhibiteurs de la pompe à protons associés à des alginates qui permet de diminuer significativement la sévérité des oesophagites même si elles persistent à des grades moins importants.

Les pneumopathies radiques étaient de l'ordre de 17 % dans l'étude de Curran et al. (9), 0 % dans celle d'Albain et al. (44), 7 % dans celle de Gandara et al. avec deux morts (13) et de 9,6 % dans celle d'Hannah (48), notre étude rapporte l'absence de toxicités pulmonaires dans le groupe Cisplatine-Étoposide ce qui peut correspondre à ce qui est déjà rapporté dans la littérature.

Dans le bras Carboplatine-Paclitaxel, les toxicités pulmonaires de grade 3 sont de 4 % à 16 % dans l'étude de Belani et al. (19), 4 % dans l'étude de Yamamoto et al. (47), 4 % dans celle de Vokes et al. (17) et de 4 % dans notre étude à savoir des résultats plutôt similaires.

3.4.3 Améliorer la survie globale et sans progression : perspectives

Actuellement, il n'y a pas d'essais thérapeutiques de phase III utilisant le protocole Carboplatine-Paclitaxel dans le cadre de la radiochimiothérapie concomitante.

Il serait intéressant de réaliser ce type d'essai de phase III pour confirmer la tendance retrouvée dans notre étude à savoir une réelle supériorité du traitement par Cisplatine-Étoposide par rapport au Carboplatine-Paclitaxel en terme de survie globale et sans progression. Ceci est d'autant plus intéressant car selon les recommandations ESMO 2015 il n'y pas de conclusion définitive quant à l'utilisation du Carboplatine comme agent radiosensibilisant dans la radiochimiothérapie concomitante.

Il serait à l'heure actuelle plutôt recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de platine dont le Cisplatine dans le protocole de radiochimiothérapie chez les patients avec un PS 0 à 1 sans antécédent contre-indiquant le Cisplatine atteints d'un CBNPC de stade III non opérable, en associant des soins de support adaptés avec une prévention des toxicités et un suivi attentif des effets indésirables.

D'un point de vue pratique, la mise en place du Cisplatine-Étoposide est plus difficile que le Carboplatine-Paclitaxel car d'une part elle nécessite une hospitalisation contrairement au Carboplatine-Paclitaxel qui peut être fait en hôpital de jour et d'autre part requiert une hyperhydratation plus longue avant la chimiothérapie.

Dans les pistes de recherche pour améliorer la survie globale et sans progression, de nombreuses études ont cherché à savoir si la chimiothérapie d'induction ou de consolidation ou encore les thérapies ciblées permettaient des bénéfices sur la survie.

La chimiothérapie d'induction avant la radiochimiothérapie concomitante n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale à l'heure actuelle *versus* la radiochimiothérapie seule comme dans l'étude de Vokes et al. (17) avec une médiane de survie de 12 mois (95 % IC 10-16) dans le bras radiochimiothérapie seule *versus* 14 mois (95 % IC 11-16) dans le bras avec chimiothérapie d'induction avec un p non significatif à 0,3.

Dans notre étude, 68,6 % des patients du groupe Carboplatine-Paclitaxel avaient bénéficié d'une chimiothérapie d'induction *versus* 44,4 % dans le bras Cisplatine-Étoposide. Ce pourcentage élevé de chimiothérapie d'induction dans les deux groupes

pourrait s'expliquer par la réalité de la prise en charge des patients d'oncologie thoracique. Conformément aux recommandations officielles, la validation du plan personnalisé de soins, la décision de chimiothérapie d'induction et du nombre de cures à réaliser, étaient débattus en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en fonction des délais pour débiter la radiothérapie dans le cadre de la radiochimiothérapie concomitante.

Au niveau des chimiothérapies de consolidation, l'essai SWOG 95-04 montrait que la réalisation d'une chimiothérapie de consolidation par trois cycles de Docétaxel après radiochimiothérapie à base de Cisplatine-Étoposide semble apporter un bénéfice net en terme de survie par rapport au schéma précédent l'essai SWOG 90-19 (13).

En revanche, l'essai HOG LUN 01-24/USO 023 a comparé une chimiothérapie de consolidation par trois cycles de Docétaxel après radiochimiothérapie à une radiochimiothérapie exclusive et a retrouvé des résultats décevants puisque la consolidation par trois cycles de Docétaxel après radiochimiothérapie n'apporte aucun bénéfice en terme de survie globale (médiane = 21,5 mois *versus* 24,1 mois) et aggrave la toxicité (5,5 % de décès toxiques).

Actuellement, aucune étude ne permet de savoir quelle est la meilleure stratégie en terme de survie globale. Il n'est pas certain qu'ajouter deux à trois cycles de chimiothérapie à la radiochimiothérapie concomitante améliore les résultats.

Dans la population étudiée, seul un patient du groupe Carboplatine-Paclitaxel avait bénéficié d'une chimiothérapie de consolidation sans pour autant améliorer sa survie globale et sans progression par rapport aux autres patients de son groupe.

Au niveau des thérapies ciblées, pour l'instant, ce sont les inhibiteurs du récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGF-R), et en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), qui ont été proposés. L'essai SWOG 0023 (22) avait pour objectif de savoir si un traitement de maintenance par Gécitinib chez des patients en réponse après radiochimiothérapie permettait d'améliorer la survie par rapport à un groupe contrôle recevant un placebo. Cet essai est en défaveur du bras Gécitinib. Des essais de phase I et II associant un anticorps monoclonal dirigé contre l' EGF-R, le Cetuximab (23) ou un inhibiteur de TKI (Erlotinib) et radiothérapie sont en cours de réalisation, de même avec les antiangiogènes tels que le Bevacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), utilisé en même temps que la radiothérapie, en association avec la chimiothérapie, puis en traitement de maintenance.

Aucun de nos patients n'avait bénéficié d'une thérapie ciblée de maintenance.

Pour améliorer la survie, la radiothérapie a présenté des avancées considérables ces dernières années, tant grâce au progrès de l'imagerie qu'à l'évolution technologique des accélérateurs offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les marges utilisées dans la délimitation pour le traitement de ces cancers doivent donc être adaptées aux avancées techniques et redéfinies.

Le volume cible interne est défini avec la scanographie quadridimensionnelle, qui permet de réduire le volume cible prévisionnel et de choisir la meilleure technique d'asservissement respiratoire pour améliorer la tolérance du traitement.

Il prend en compte le volume cible anatomoclinique et les incertitudes de repositionnement dues aux mouvements de la tumeur.

Il existe des techniques d'asservissement respiratoire qui sont soit l'intégration dans le volume cible du mouvement de la tumeur au cours du cycle respiratoire par acquisition

de la scanographie quadridimensionnelle, soit le *gating* qui consiste à réaliser le traitement avec un asservissement de l'irradiation à la respiration libre du patient avec déclenchement automatique de l'irradiation à un temps donné du cycle respiratoire préalablement défini. Une autre technique consiste à contrôler le mouvement des organes par le blocage de la respiration avec utilisation d'un spiromètre. Enfin, il existe la technique du *tracking* qui permet une localisation en temps réel de la tumeur et une adaptation en continu de la position des faisceaux d'irradiation à ces mouvements. Ces nouvelles techniques permettent d'améliorer le contrôle local de la maladie avec une meilleure tolérance du traitement délivré.

IV. CONCLUSION

En conclusion, nous présentons nos résultats de survie sans progression, de survie globale et de toxicités de patients traités par radiochimiothérapie soit par Cisplatine-Étoposide soit par Carboplatine-Paclitaxel dans le cadre des cancers bronchiques non à petites cellules de stade III non résecables.

Dans cette étude monocentrique et rétrospective, l'association Cisplatine-Étoposide-radiothérapie thoracique pour traiter les CBNPC de stade III inopérables a été associée à une survie sans progression significativement plus élevée que l'association Carboplatine-Paclitaxel-radiothérapie. Cette augmentation de survie s'accompagnait d'une toxicité hématologique et d'organes significativement plus importante.

En l'état actuel, il semblerait que le traitement de référence des CBNPC de stade III non opérables serait la radiochimiothérapie concomitante à base de Cisplatine-Étoposide pour laquelle nous devrions améliorer notre prise en charge des toxicités et la prévention de celles-ci pour les réduire au maximum.

Cependant, la survie globale avec les deux traitements restant faible, il est nécessaire de trouver de meilleures stratégies pour améliorer les résultats cliniques des patients inopérables ayant cancers bronchiques localement avancés avec l'évaluation de nouvelles associations de produits de chimiothérapie dans la radiochimiothérapie et l'intégration de nouvelles thérapies ciblées et l'amélioration des techniques de radiothérapie.

V.BIBLIOGRAPHIE

1. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours: J Thorac Oncol. août 2007;2(8):706–14.
2. Wever WD, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. Eur Respir J. 5 janv 2007;29(5):995–1002.
3. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET–CT. N Engl J Med. 2 juill 2009;361(1):32–9.
4. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 20 juill 2008;26(21):3552–9.
5. Group NMC. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. The Lancet. 16 avr 2010;375(9722):1267–77.
6. Ruyscher DD, Faivre-Finn C, Nestle U, Hurkmans CW, Péchoux CL, Price A, 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. 20 déc 2010;28(36):5301–10.
7. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 août 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873172>
8. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, 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. 9 janv 1999;17(9):2692–2692.
9. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non–Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 10 mai 2011;103(19):1452–60.
10. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet P-J, Léna H, Vergnenégre A, 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-Cancérologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol. 9 janv 2005;23(25):5910–7.
11. Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer. oct 2004;46(1):87–98.
12. Auperin A, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, et al. Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs): A1-05. J Thorac Oncol. août 2007;2(Supplement 4):S310.
13. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN, et al. Consolidation Docetaxel After Concurrent Chemoradiotherapy in Stage IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol. 15 mai 2003;21(10):2004–10.

14. Seiwert TY, Connell PP, Mauer AM, Hoffman PC, George CM, Szeto L, et al. A Phase I Study of Pemetrexed, Carboplatin, and Concurrent Radiotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung or Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 janv 2007;13(2):515–22.
15. Vokes EE, Herndon JE, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, 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.* 15 oct 2002;20(20):4191–8.
16. Choy H, MacRae R. The current state of paclitaxel and radiation in the combined-modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* août 2001;28, Supplement 14:17–22.
17. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, 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.* 5 janv 2007;25(13):1698–704.
18. Belani CP, Barstis J, Perry MC, Rocca RVL, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Multicenter, Randomized Trial for Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer Using Weekly Paclitaxel and Carboplatin Followed by Maintenance Weekly Paclitaxel or Observation. *J Clin Oncol.* 8 janv 2003;21(15):2933–9.
19. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, 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.* 9 janv 2005;23(25):5883–91.
20. Fournel P, Vernengoegre A, Robinet G, others. Induction or consolidation chemotherapy with cisplatin and paclitaxel plus concurrent chemoradiation with carboplatin and vinorelbine for unresectable non-small cell lung cancer patients: Randomized phase-II trial GFPC-GL0T-IFCT 02- 01. *J Clin Oncol.* 2006;24.
21. Garrido P, Arellano A, Massutí B, Andreu J, Juan O, Amador R, et al. Randomized phase II trial using concomitant chemoradiation plus induction (I) or consolidation (C) chemotherapy (CT) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p). Mature results of the SLCG 0008 study: C3-02. *J Thorac Oncol.* août 2007;2(Supplement 4):S365.
22. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, 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.* 20 mai 2008;26(15):2450–6.
23. Blumenschein GR, Paulus R, Curran WJ, Robert F, Fossella F, Werner-Wasik M, et al. Phase II Study of Cetuximab in Combination With Chemoradiation in Patients With Stage IIIA/B Non-Small-Cell Lung Cancer: RTOG 0324. *J Clin Oncol.* 6 oct 2011;29(17):2312–8.
24. Mornex F, Danhier S, Van Houtte P. Cancers bronchiques non à petites cellules : toxicité de l'association radiothérapie-chimiothérapie. *Revue de la littérature. Bull Cancer (Paris).* 1994;81(1):5–13.
25. Movsas B, Scott C, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, et al. Randomized Trial of Amifostine in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy and Hyperfractionated Radiation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 98-01. *J Clin Oncol.* 4 janv 2005;23(10):2145–54.

26. Bardet E, Moro-Sibilot D, Chevalier TL, Massard G, Douillard J-Y, Théobald S, et al. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire primitif non à petites cellules localement avancé. *Bull Cancer (Paris)*. 22 mai 2001;88(4):369–87.
27. Armstrong JG, Burman C, Leibel S, Fontenla D, Kutcher G, Zelefsky M, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(4):685–9.
28. Caneva S, Tsiakalos MF, Stathakis S, Zefkili S, Mazal A, Rosenwald J-C. Application of the quality index methodology for dosimetric verification of build-up effect beyond air-tissue interface in treatment planning system algorithms. *Radiother Oncol*. 2006;79(2):208–10.
29. Chapet O. Complications aiguës et tardives des irradiations thoraciques. *Cancer/Radiothérapie*. 2007;11(1):92–100.
30. Hayman JA, Martel MK, Haken RKT, Normolle DP, Todd RF, Littles JF, et al. Dose Escalation in Non-Small-Cell Lung Cancer Using Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: Update of a Phase I Trial. *J Clin Oncol*. 1 janv 2001;19(1):127–36.
31. Siedschlag C, Boersma L, van Loon J, Rossi M, van Baardwijk A, Gilhuijs K, et al. The impact of microscopic disease on the tumor control probability in non-small-cell lung cancer. *Radiother Oncol*. sept 2011;100(3):344–50.
32. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, Stalpaert G, Nackaerts KL, Lerut TE, et al. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: A study of 140 cases. *Ann Thorac Surg*. mai 1997;63(5):1441–50.
33. Yuan S, Meng X, Yu J, Mu D, Chao KSC, Zhang J, et al. Determining optimal clinical target volume margins on the basis of microscopic extracapsular extension of metastatic nodes in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol*. 1 mars 2007;67(3):727–34.
34. Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B, et al. 18F-Deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis2. *Int J Radiat Oncol*. 1 juin 1999;44(3):593–7.
35. Jenkins P, Milliner R, Latimer P. Shrinkage of Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancers in Response to Induction Chemotherapy: Implications for Radiotherapy Treatment Planning. *Int J Radiat Oncol*. 15 nov 2007;69(4):993–1000.
36. Abramyk A, Appold S, Zöphel K, Hietschold V, Baumann M, Abolmaali N. Quantitative modifications of TNM staging, clinical staging and therapeutic intent by FDG-PET/CT in patients with non small cell lung cancer scheduled for radiotherapy — A retrospective study. *Lung Cancer*. nov 2012;78(2):148–52.
37. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. août 2007;57(2):125–34.
38. Eberhardt WEE, Ruysscher DD, Weder W, Péchoux CL, Leyn PD, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally-advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 20 avr 2015;mdv187.
39. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cité 12 juin 2015]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002140.pub3/abstract>

40. Price A. Emerging developments of chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*. oct 2012;9(10):591–8.
41. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters GA, Forster K, Schild SE, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617. *ASCO Meet Abstr*. 20 mai 2013;31(15_suppl):7501.
42. Huber RM, Engel-Riedel W, Kollmeier J, Andreas S, Staar S, Klautke G, et al. GILT study: Oral vinorelbine (NVBo) and cisplatin (P) with concomitant radiotherapy (RT) followed by either consolidation (C) with NVBo plus P plus best supportive care (BSC) or BSC alone in stage (st) III non-small cell lung cancer (NSCLC): Final results of a phase (ph) III study. *ASCO Meet Abstr*. 20 mai 2012;30(15_suppl):7001.
43. Wang L, Wu S, Ou G, Bi N, Li W, Ren H, et al. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. juill 2012;77(1):89–96.
44. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, Gandara DR, Farrar WB, Clark JL, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3454–60.
45. Health UD of, Services H, others. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2013.
46. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
47. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. Phase III Study Comparing Second- and Third-Generation Regimens With Concurrent Thoracic Radiotherapy in Patients With Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol*. 8 oct 2010;28(23):3739–45.
48. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, 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*. 12 oct 2008;26(35):5755–60.

VU

NANCY, le 20 septembre 2015

Le Président de Thèse

NANCY, le 21 septembre 2015

Le Doyen de la Faculté de médecine

Professeur F. CHABOT

Professeur M. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/8043

NANCY, le 22 septembre 2015

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

INTRODUCTION

Dans le traitement par radiochimiothérapie concomitante pour le traitement des CBNPC de stade III inopérables, différentes associations de chimiothérapies ont été recommandées. L'objectif de notre étude était de comparer la survie sans progression, la survie globale et la tolérance de deux schémas de traitement : radiochimiothérapie concomitante à base de Cisplatine-Étoposide vs radiochimiothérapie concomitante à base de Carboplatine-Paclitaxel chez ces patients.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une analyse rétrospective de 62 patients traités par une radiochimiothérapie concomitante pour CBNPC de stade III inopérables dans le Département de Pneumologie (CHU de Nancy). Les patients étaient répartis en 2 groupes en fonction du protocole de chimiothérapie, groupe 1 : Cisplatine-Étoposide (27 patients) et groupe 2 : Carboplatine-Paclitaxel (35 patients).

RÉSULTATS

Les deux groupes étaient comparables en terme d'âge et de genre (âge moyen de 58 ans dans le groupe 1 *versus* 61 ans dans le groupe 2, et 85 % d'hommes dans le groupe 1 *versus* 80 % dans le groupe 2).

La médiane de survie globale était de 19 mois dans le groupe 1 *versus* 15,3 mois dans le groupe 2 ($p=0.22$). La médiane de survie sans progression était plus élevée dans le groupe 1, 9 mois *versus* 3,3 mois dans le groupe 2 ($p=0.01$).

La toxicité hématologique est plus élevée dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 (neutropénie 85,2% *versus* 54,3 %, $p=0.01$; anémie 92,3 % *versus* 54,3 %, $p=0.001$). Les fréquences d'oesophagites radiques et de pneumopathies radiques étaient plus élevées dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 : 44,4% *versus* 11,4% ($p=0.01$), et 44,4% *versus* 11,4% ($p=0.001$) respectivement.

CONCLUSION

Dans cette étude monocentrique et rétrospective, l'association Cisplatine-Étoposide-radiothérapie thoracique pour traiter les CBNPC de stade III inopérables a été associée à une survie sans progression significativement plus élevée que l'association Carboplatine-Paclitaxel – radiothérapie. Cette augmentation de survie s'accompagnait d'une toxicité hématologique et d'organes significativement plus importante.

TITRE EN ANGLAIS

Comparison of survival and toxicities of concurrent radiotherapy with Carboplatin/Paclitaxel or Cisplatin/Etoposide in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a retrospective analysis in the respiratory service at CHU Nancy between 2008 and 2014.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS-CLEFS : Cancers bronchiques non à petites cellules- Radiochimiothérapie concomitante - Cisplatine/Étoposide - Carboplatine/Paclitaxel-Survie globale-Survie sans progression-Toxicités

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Faculté de Médecine de Nancy. 9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex 84
