

# LE DÉFI DU CONTRÔLE LOCAL DANS LE CANCER PULMONAIRE, NON À PETITES CELLULES, LOCALEMENT AVANCÉ, NON OPÉRABLE

N. BARTHELEMY (1), E. LENNERTS (2), M. MEYNS (3), B. DUYSINX (4), A. PAULUS (5), C. COMPÈRE (6), L. BOSQUÉE (7), G. JÉRUSALEM (8), P. COUCKE (9)

**RÉSUMÉ :** Le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) est fréquent. Pour près d'un patient sur cinq, au moment du diagnostic, la maladie est déjà localement avancée et inopérable. A ce stade, le pronostic de cette affection est mauvais, caractérisé, entre autres, par un taux élevé de récurrence locale, malgré la chimiothérapie et la radiothérapie. Le but de cette revue est de décrire l'hétérogénéité de ce groupe de patients, de clarifier les modalités de traitement combinant la chimiothérapie et la radiothérapie et de préciser l'intérêt des techniques modernes de radiothérapie pour améliorer le contrôle local.

**MOTS-CLÉS :** *Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules - Localement avancé et inopérable - Traitement*

THE CHALLENGE OF LOCAL CONTROL IN UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

**SUMMARY :** Non-small cell lung cancer (NSCLC) is common. Approximately one out of every five patients with NSCLC has locally advanced disease that is surgically unresectable. For these patients, the disease has a poor prognosis characterized by a high rate of local disease progression or recurrence despite attempts at chemo- and radiation therapy. The purpose of this review is to describe the heterogeneity of this group of patients, to clarify the terms of the combination of chemotherapy and radiotherapy and to clarify the efficacy of modern radiotherapy techniques to increase local control.

**KEYWORDS :** *Non-small cell lung cancer - Unresectable locally advanced - Treatment*

## INTRODUCTION

Le cancer pulmonaire était une affection rare au début du 20<sup>ème</sup> siècle. A l'heure actuelle, plus de 1,6 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde et 1,4 millions de patients en décèdent (1). Chez l'homme, la mortalité secondaire à ce cancer a légèrement diminué ces dernières années. A l'inverse, depuis 10 ans, elle augmente régulièrement chez la femme (2).

La majorité (80%) des cancers broncho-pulmonaires sont des cancers non à petites cellules (CBNPC). Il s'agit principalement d'adénocarcinome (45 à 50%) ou de carcinome épidermoïde (30 à 35%) (3). Tous stades confondus, la survie à 5 ans est de l'ordre de 15% (4).

Du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la plupart des patients présentent d'emblée une maladie à un stade localement avancé

ou métastatique. Sur les 20% des patients ayant une tumeur localement avancée, non métastatique, seulement 10 à 25% survivent à 5 ans (5).

Le pronostic des CBNPC localement avancés dépend de plusieurs facteurs étroitement liés comme l'extension tumorale (stade TNM), l'histologie, l'état général du patient et son éventuelle perte de poids, ainsi que les traitements disponibles et administrés. Malgré des critères diagnostiques bien définis et de plus en plus précis, ce groupe de patients reste très hétérogène. Ceci rend difficile l'interprétation et la comparaison des résultats des différentes études.

Cette revue a pour but de mieux comprendre l'hétérogénéité de ce groupe de patients atteints de cancers broncho-pulmonaires localement avancés non opérables, de clarifier les modalités de combinaison de la chimiothérapie et de la radiothérapie et de préciser l'apport de la radiothérapie «moderne».

## HÉTÉROGÉNÉITÉ DES TUMEURS DE STADE III

Les tumeurs pulmonaires localement avancées sont limitées au thorax. Selon la nouvelle classification TNM, il s'agit des tumeurs de stade III, IIIA (T3N1, T4N0-1, T1-3N2) et IIIB (T4N2, T1-4N3) (6). Pour rappel, le T reflète la tumeur (dimension et rapport aux organes voisins) et le N décrit l'atteinte ganglionnaire.

(1) Professeur de Clinique, (2) Chef de Clinique Adjoint (3) Chef de Clinique, (9) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(4) Chef de Clinique, (5) Chef de Clinique Adjoint, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

(6) Pneumologue, Service de Pneumologie, CHR Citadelle, Liège.

(7) Pneumologue, Service de Pneumologie, Clinique André Renard, Herstal.

(8) Professeur, Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

Celle-ci peut être hilaire (N1), médiastinale homolatérale (N2) ou hétérolatérale (N3). Un seul ganglion peut être atteint ou plusieurs. Il s'agit alors d'une extension ganglionnaire multizone qui peut être «bulky», c'est-à-dire volumineuse, fixée et /ou en rupture capsulaire. S'il est clair que la place de la chirurgie n'est pas recommandée pour les tumeurs de stade IIIB, elle reste un des outils thérapeutiques essentiels lorsqu'il s'agit d'une tumeur de stade IIIA avec atteinte ganglionnaire limitée, par exemple mono-zone. Bien que l'atteinte médiastinale influence grandement le pronostic, elle est souvent mal décrite dans de nombreuses études. Or, le pronostic vital et le contrôle local sont fortement influencés par la localisation et l'importance de l'extension médiastinale (7). Une description plus détaillée des adénopathies lors du bilan de base permettrait, tant dans la pratique journalière que dans les études, de diminuer l'hétérogénéité des patients. Par exemple, l'ACCP («American College of Chest Physicians») divise les stades IIIA, N2 en 4 sous-groupes selon que le ganglion pathologique est découvert, sur la pièce opératoire (stade IIIA1) ou lors de la thoracotomie (stade IIIA2) ou encore, lors du bilan pré-thérapeutique suivant l'étendue de l'atteinte ganglionnaire. Dans ce cas, il s'agit d'un stade IIIA3 si un ou peu de ganglions sont atteints et IIIA4 si l'atteinte ganglionnaire est multizone ou «bulky». S'il ne fait pas de doute que les patients de stade IIIA1 et 2 peuvent bénéficier d'une chirurgie, cette modalité thérapeutique a fait la preuve de son inefficacité pour les patients de stade IIIA4. Pour les patients de stade IIIA3, la place de la chirurgie doit toujours être discutée au cas par cas lors des réunions de concertation multidisciplinaire, après le traitement d'induction qui consiste en une chimiothérapie seule ou une chimiothérapie associée à la radiothérapie (8).

Jusqu'il y a peu, les traitements proposés étaient identiques, que l'histologie soit adénocarcinome, carcinome épidermoïde ou carcinome à grandes cellules. Cependant, la classification de ces tumeurs a été récemment bouleversée par la découverte des «profils moléculaires». Dans le poumon, cette «révolution conceptuelle» a éclaté en 2004, quand une équipe américaine publie dans *Science* la découverte des premières mutations dans des tumeurs pulmonaires (9). De plus en plus de formes différentes de cancers bronchiques sont décrites à ce jour sur la base de ces anomalies moléculaires identifiées dans les cellules cancéreuses de chaque malade. Citons la mutation

EGFR, l'activation de la tyrosine kinase ALK par translocation, diverses mutations et surexpressions d'oncogènes tels le KRAS, l'HER2, le BRAF, le P13K et le FGFR. Ces diversités au sein des cellules tumorales participent à l'hétérogénéité des tumeurs. Il est donc nécessaire d'inclure ces nouvelles connaissances aux études actuelles et de lire les anciennes données en tenant compte de ces éléments (10). Ces considérations sont largement détaillées pour les stades métastatiques, mais il n'y a pas encore de description utile pour la routine clinique dans les stades localement avancés.

L'état général des patients, caractérisé par l'indice de performance PS ou l'échelle de Karnofsky, est un paramètre fréquemment étudié dans les études. Par contre, le poids de ces patients, et surtout leur perte de poids, ainsi que leurs comorbidités fréquentes, ne sont que rarement pris en compte (11). La qualité de vie des patients, leurs souhaits sont rarement considérés dans les études. Ces éléments sont pourtant importants pour orienter le choix du traitement et peuvent potentiellement influencer la réponse.

#### **TRAITEMENT DES TUMEURS DE STADE III, LOCALEMENT AVANCÉES, NON OPÉRABLES**

Les mises au point et les traitements sont également très hétérogènes. En effet, il existe de nombreux schémas de chimiothérapie qui ont évolué au cours du temps. A l'heure actuelle, quelques-uns sont considérés comme «standards». Il est intéressant de remarquer qu'ils diffèrent de part et d'autre de l'Atlantique pour des raisons qui ne sont pas toujours d'ordre médical ou scientifique, mais plutôt socio-économique. En Europe, lors de l'administration simultanée d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie, ce sont le plus souvent des bithérapies à base de cisplatine qui sont utilisées. Aux USA, le carboplatine est le sel de platine de référence. Jusqu'il y a peu, le carboplatine était réputé avoir une moindre efficacité que le platine. La facilité d'utilisation du carboplatine et, surtout, les risques moindres de toxicité rénale, entre autres, en font le sel de platine de choix pour certaines écoles. L'agent associé au sel de platine des deux côtés de l'Atlantique est une chimiothérapie de deuxième ou de troisième génération telle que la navelbine, l'étoposide, le docétaxel, le paclitaxel, la gemcitabine et le pemetrexed. Ces schémas ont-ils la même action sur le contrôle loco-régional et la toxicité lorsqu'ils sont associés à la radio-

thérapie ? Beaucoup de questions ne sont pas encore résolues (12).

Comme la chirurgie, la radiothérapie est un traitement dont le but est le contrôle locorégional du cancer. La radiothérapie fut, jusqu'au début des années 80, considérée comme l'unique traitement des CBNPC localement avancés et non opérables. La survie de ces patients était très mauvaise, moins de 10% à 5 ans. A la fin des années 80, la chimiothérapie a ensuite été combinée à la radiothérapie.

En 1995, une première méta-analyse incluant 52 études randomisées et 9.387 patients a évalué le bénéfice de la chimiothérapie combinée à la chirurgie, à la radiothérapie ou aux soins de confort lors du traitement des CBNPC, tous stades confondus. L'association d'une chimiothérapie permet d'améliorer la survie de 5% à 5 ans en cas d'association à la chirurgie, de 4% à 2 ans en cas de combinaison à la radiothérapie et de 10% à 1 an si le patient ne bénéficie que de soins de confort. Le bénéfice est le même, quels que soient le stade et le type histologique (13).

Une décennie plus tard, Aupérin et coll. ont réalisé une méta-analyse regroupant 9 études randomisées comparant la radiothérapie seule et l'association d'une radiothérapie à une chimiothérapie à base de sel de platine administrée simultanément. Dans ces études, réalisées avant 2000, 89% des 1.764 patients avaient une tumeur de stade localement avancé, dont 37% de stade IIIB. Les résultats confirment une amélioration de la survie de 4% à 2 ans et de 2.2% à 5 ans. L'analyse de sous-groupes suggère un plus grand bénéfice chez les patients atteints de tumeur de stade IIIA et lorsque la chimiothérapie est une bithérapie. L'hétérogénéité des différentes études rend d'autres conclusions hasardeuses (14).

La même équipe publiait en 2010 une nouvelle méta-analyse clarifiant, à la lueur de 6 études randomisées comprenant un total de 1.205 patients, la place de la chimiothérapie lorsqu'elle est associée à la radiothérapie. Ces études ont été réalisées en majorité avant 2000 et les chimiothérapies étaient à base de cisplatine (5) ou de carboplatine (1). Dans chaque étude, les patients atteints de cancer bronchique localement avancé ( $\pm$  90% de stade III) étaient répartis en 2 groupes en fonction de leur traitement : les patients du premier groupe étaient traités par une association de chimiothérapie et de radiothérapie, administrée de façon séquentielle, tandis que dans le second groupe, les 2 traitements étaient délivrés simultanément. La

méta-analyse montre que l'association simultanée apporte un bénéfice absolu de survie de 5,7% à 3 ans et de 4,5% à 5 ans. Elle diminue la progression locorégionale, mais ne modifie pas la progression à distance. Cette méta-analyse souligne l'importance du contrôle local. L'administration simultanée des 2 modalités thérapeutiques est associée à une augmentation de la toxicité aiguë oesophagienne, le plus souvent réversible. Par contre, la toxicité pulmonaire est identique dans les deux groupes. Les toxicités tardives n'ont pas pu être analysées car non rapportées dans plusieurs études (15).

Les résultats de l'ensemble des études, dont nous ne citons que quelques-unes ici, ont permis d'établir des recommandations pour le traitement des cancers broncho-pulmonaires localement avancés : l'administration, si possible simultanée, d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie doit être préférée. Il faut cependant remarquer que seuls 30 à 40% de ces patients ont un état général et un âge leur permettant de bénéficier de cette combinaison simultanée de chimiothérapie et radiothérapie (16).

L'ensemble de ces éléments rappelle la nécessité de prendre en charge ces patients de façon multimodale et interdisciplinaire en respectant au mieux les recommandations établies afin d'assurer aux patients des traitements de la meilleure efficacité, en les considérant dans leur globalité et en tenant compte également du contexte économique des soins de santé.

Cependant, la survie médiane des stades IIIA et IIIB non opérables stagne à 14 et 9 mois et la survie à 5 ans n'est que de 21 et 9%, respectivement (6). Une des pistes permettant l'amélioration du contrôle local et, peut-être, de la survie, est d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie.

### **RADIOTHÉRAPIE DES CANCERS DE STADE III, LOCALEMENT AVANCÉS, NON OPÉRABLES**

Les CBNPC localement avancés sont des tumeurs entourées d'organes radio-sensibles, dits organes à risque, comme l'œsophage, les poumons, la moelle épinière... Chacune de ces structures est caractérisée par une sensibilité propre à la radiothérapie. Ceci incite le radiothérapeute à réduire au maximum le volume des tissus sains irradiés, tout en délivrant la dose la plus élevée possible au niveau de la tumeur. En effet, il existe une relation entre le volume de la tumeur et la dose d'irradiation à administrer pour la contrôler (tableau I) (17).

TABLEAU I. RELATION ENTRE LA TAILLE DE LA TUMEUR ET LA DOSE POUR 90% DES TUMEURS AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES

	Lésion	Taille			
	infra-clinique	< 2cm	2-4 cm	4-6 cm	> 6 cm
DOSE*	50 Gy	61 Gy	68 Gy	73 Gy	79 Gy

\* : dose délivrée, par fraction de 2 Gy, 5 séances par semaine

Cette relation existe également pour les cancers broncho-pulmonaires (18). Les CBNPC localement avancés sont caractérisés par un grand volume tumoral localisé dans le poumon et le médiastin, imposant d'irradier de grands volumes avec des doses élevées. Il a été démontré qu'augmenter la dose administrée de 40-50 Gy à 60 Gy permet d'améliorer le contrôle local et la survie (19). Ceci reste vrai aujourd'hui. Cependant, le lien exact entre le contrôle local et la survie doit être ré-analysé à la lumière d'examen actualisés. En effet, le PET scanner, entre autres, permet d'évaluer avec beaucoup plus de précision la nature exacte des images visualisées au scanner réalisé lors des suivis, et de différencier ainsi la récurrence tumorale ou la poursuite évolutive de lésions radio-induites (20).

Les techniques de radiothérapie ont, elles aussi, évolué. Il était classique d'irradier les aires ganglionnaires envahies et, préventivement, les structures ganglionnaires du médiastin. L'inconvénient de cette technique était que, fréquemment, elle ne permettait pas d'administrer une dose suffisamment élevée pour être curative dans toutes les zones pathologiques, tant le volume était grand.

Aujourd'hui, il est recommandé de n'irradier que les ganglions envahis. Les perfectionnements techniques, tant en matière de CT scanner qu'en matière de PET scanner, ainsi que les méthodes non invasives d'investigation médiastinale, ont permis de mieux préciser la localisation des ganglions pathologiques et, donc, de mieux cibler les zones à irradier. Ceci implique qu'il est indispensable de réaliser un CT scanner et un PET scanner lors de la simulation et d'intégrer ces examens lors de la planification des radiothérapies (21).

Par ailleurs, il a été démontré que limiter l'irradiation aux ganglions pathologiques permet d'obtenir un meilleur contrôle local. En effet, le

volume irradié étant plus petit, irradier jusqu'à 66 Gy, voire au-delà, est possible sans augmenter de façon significative le risque de toxicité, tant au niveau oesophagien qu'au niveau des autres organes à risque (22).

D'autres avancées technologiques contribuent à améliorer l'efficacité de la radiothérapie. Citons, notamment, le CT scanner en 4 dimensions qui permet d'évaluer le mouvement tumoral au cours du cycle respiratoire, l'utilisation de systèmes de contention immobilisant le patient sur la table de traitement et les progrès dans la planification des traitements en ayant recours à des techniques dosimétriques particulières, comme la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) et l'irradiation avec modulation d'intensité volumétrique (VMAT). Il a été démontré, dans de nombreuses études de phases I et II, que l'on pouvait administrer des doses de 66 Gy et plus, avec ou sans chimiothérapie, sans augmenter, de façon importante, les effets délétères.

Diverses méthodes évitent la repopulation tumorale survenant durant la radiothérapie. La première consiste à raccourcir la durée du traitement. Cette radiothérapie dite «accélérée» peut être réalisée en augmentant la dose par fraction chaque jour (hypofractionnement) ou en augmentant le nombre de fractions par jour (hyperfractionnement) (23). Un second moyen est d'administrer simultanément la chimiothérapie et la radiothérapie. L'augmentation de sensibilité de la tumeur à la radiothérapie lorsque la chimiothérapie est simultanée, quoique difficilement évaluable, peut être estimée à environ 9% (24).

Quel que soit le schéma de radiothérapie utilisé et le type de chimiothérapie associée, la dose totale est limitée par la tolérance des tissus sains entourant la tumeur, en particulier lors d'une irradiation thoracique. Le risque d'oesophagite aiguë est souvent augmenté lors d'un traitement combiné (25). Lors d'une radiothérapie à plus de 60 Gy, l'oesophage, les poumons, la trachée, les bronches et les gros vaisseaux sont les organes critiques dont la sensibilité limitera la dose totale. Afin d'augmenter la dose de radiothérapie sans détruire le bénéfice par une augmentation de toxicité, certaines équipes déterminent, pour chaque patient, la dose maximale pouvant être administrée, en se basant sur les doses tolérées par les organes à risque (26).

Ces études d'escalade de l'intensité de la radiothérapie diffèrent entre elles par de nombreux éléments : critères de sélection des



patients, type de chimiothérapie associée, techniques d'irradiation. Une de ces études, dont les résultats ont été annoncés récemment, ne montre aucun intérêt à augmenter la dose de 60 à 74 Gy. Dans cette étude, tous les patients étaient traités par une combinaison simultanée de chimiothérapie et de radiothérapie. Contre toute attente, la survie des patients recevant la dose la plus élevée était plus courte, le taux de récurrence locale et de métastases plus élevé et les effets indésirables plus nombreux (12). Ces résultats, *a priori* surprenants, peuvent avoir plusieurs explications. D'abord, le schéma de chimiothérapie utilisé n'était pas conventionnel. De plus, le protocole de traitement prévoyait une thérapie moléculaire ciblée, atypique. Enfin, la radiothérapie s'étendait sur une longue période favorisant la repopulation tumorale. A la lumière de ces résultats et malgré les développements récents, augmenter la dose d'irradiation reste un défi quotidien pour les radiothérapeutes.

## CONCLUSION

Le pronostic des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, localement avancé, quoique meilleur que dans les années 1980, reste sombre malgré les développements récents. Une recherche constante de qualité à chacune des étapes de la prise en charge interdisciplinaire, depuis le bilan conduisant au diagnostic jusqu'à l'évaluation du rapport coûts/bénéfices des traitements, est essentielle. Seules l'évaluation systématique de l'efficacité de ceux-ci et la participation à des études contrôlées permettront d'obtenir de meilleurs résultats.

## BIBLIOGRAPHIE

- Alberg A J, Brock MV, Ford JG, et al.— Epidemiology of lung cancer : diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of chest physicians Evidence-Based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, **143**, e1S-e29S.
- Bosetti C, Malvezzi M, Ross T, et al.— Lung cancer mortality in European women : trends and predictions. *Lung Cancer*, 2012, **78**, 171-178.
- Travis WD.— Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*, 2011, **32**, 669- 692.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K 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*, 2007, **2**, 706-714.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A.— Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2012, **62**, 10-29.
- Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ.— The IASLC Lung Cancer Staging Project : validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2007, **2**, 694-705.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al.— Invasive mediastinal staging of lung cancer : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007, **132**, 202S-220S.
- Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, et al.— Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010, **21**, v103-115.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al.— EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, **304**, 1497-1500.
- Rothschild S, Zippelius A, Betticher DC, et al.— Nouveaux concepts thérapeutiques dans le cancer bronchique. Mécanismes oncogènes et marqueurs moléculaires. *Forum Med Suisse*, 2011, **11**, 941-947.
- Antoun S, Baracos V.— Malnutrition in cancer patient: when to have a specialized consultation? *Bull Cancer*, 2009, **96**, 615-623.
- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, 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. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 7501.
- NSCLCCG.— Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*, 1995, **311**, 899-909.
- Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al.— Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol*, 2006, **17**, 473-483.
- Aupérin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al.— Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 2181-2190.
- Mornex F, Peignaux K, Germain T, et al.— Phase I study of pemetrexed and cisplatin with concurrent high-dose thoracic radiation after induction chemotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2013, **80**, 68-74.
- Fletcher GH.— Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol*, 1973, **46**, 1-12.
- Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, et al.— Local control in medically inoperable lung cancer : an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, **27**, 507-516.
- Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al.— Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*, 1987, **59**, 1874-1881.
- Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al.— Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol*, 2012, **7**, 716-722.

21. Grills IS, Yan D, Black QC, et al.— Clinical implications of defining the gross tumor volume with combination of CT and 18FDG-positron emission tomography in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, **67**, 709-719.
22. Yuan S, Sun X, Li M, et al.— A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*, 2007, **30**, 239-244.
23. Salama JK, Vokes EE.— New radiotherapy and chemoradiotherapy approaches for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 1029-1038.
24. Fenwick JD, Nahum AE, Malik ZI, et al.— Escalation and intensification of radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer : opportunities for treatment improvement. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2009, **21**, 343-360.
25. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, et al.— Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, **6**, CD002140.
26. van Baardwijk A, Reymen B, Wanders, S, et al.— Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 2012, **48**, 2339-2346.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr N. Barthelemy, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.  
Email : nbarthelemy@chu.ulg.ac.be