



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



**ANNEE 2018**

N°

**EVALUATION DU DOUBLET DE CHIMIOThERAPIE SEL DE  
PLATINE-DOCETAXEL HEBDOMADAIRE EN CONCOMITANT DE  
LA RADIOTHERAPIE THORACIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES NON  
OPERABLES DE STADE III.**

*Outcomes of concurrent radiotherapy with weekly docetaxel and platinum-based chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer.*

**THESE**

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 27/09/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Courèche-Guillaume KADERBHAÏ

Né le 26/04/1989

A Besançon



## **AVERTISSEMENT**

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

**ANNEE 2018**

N°

**EVALUATION DU DOUBLET DE CHIMIOThERAPIE SEL DE  
PLATINE-DOCETAXEL HEBDOMADAIRE EN CONCOMITANT DE  
LA RADIOTHERAPIE THORACIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES NON  
OPERABLES DE STADE III.**

*Outcomes of concurrent radiotherapy with weekly docetaxel and platinum-based chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer.*

**THESE**

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 27/09/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Courèche-Guillaume KADERBHAÏ

Né le 26/04/1989

A Besançon

Année Universitaire 2018-2019  
au 1<sup>er</sup> **Septembre 2018**

**Doyen :**  
Assesseurs :

**M. Marc MAYNADIÉ**  
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
Mme Laurence DUVILLARD

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			<b>Discipline</b>
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophtalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN</b>	Hématologie type biologique
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophtalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
(Retraite au 31 Décembre 2018)			
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019)			
M.	Pierre Grégoire	<b>GUINOT</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie

M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-François	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIÉ</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoît	<b>PAGES</b>	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAY</b>	Médecine d'urgence
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoît	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Bernard	<b>BONIN</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	<b>CAMUS</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Maurice	<b>GIROUD</b> (Surnombre jusqu'au 21/08/2019)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			<b>Discipline Universitaire</b>
M.	Jean-Louis	<b>ALBERINI</b>	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
M.	Damien	<b>DENIMAL</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT-NICOT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Cardiologie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

**PROFESSEURS EMERITES**

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b>	01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Marc	<b>FREYSZ</b>	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jean-Noël	<b>BEIS</b>	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Gilles	<b>MOREL</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Benoit	<b>DAUTRICHE</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Jean-Pierre	<b>CHARPY</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

### **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	<b>EVRARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

### **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
Mme	Virginie	<b>ROUXEL</b>	Anglais (Pharmacie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	Toxicologie
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## **COMPOSITION DU JURY**

Président : Professeur François GHIRINGHELLI

Membres : Professeur Gilles CREHANGE

Professeur Sylvain LADOIRE

Docteur Bruno COUDERT (Directeur de thèse)

Docteur Etienne MARTIN

Docteur Pascal FOUCHER

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque."*

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	10
THESE .....	12
AVANT-PROPOS .....	13
I. Introduction .....	14
II. Émergence de l'association radiothérapie-chimiothérapie .....	14
III. Quels patients traiter avec une association radio-chimiothérapie concomitante ? ..	16
IV. Quel protocole de chimiothérapie faut-il associer à l'irradiation thoracique ? .....	17
V. Existe-t-il une place pour un traitement d'induction ou de consolidation ? .....	23
1. Chimiothérapie d'induction .....	24
2. Chimiothérapie de consolidation .....	24
3. Comparaison directe induction/consolidation .....	26
VI. Quelles sont les modalités d'irradiation à réaliser ? .....	26
VII. Pourquoi s'intéresser au Docétaxel en concomitant de la radiothérapie dans la prise en charge des CBNPC de stade III non opérables ? .....	29
ARTICLE .....	34
ABSTRACT .....	36
I. Introduction .....	38
II. Materials and Methods .....	40
1. Patients selection .....	40
2. Treatment and drug administration .....	40
2.1. Chemotherapy administration .....	40
2.2. Thoracic radiation .....	41
3. Objective and endpoints .....	41
4. Statistical analyses .....	42
5. Clinical evaluation and follow up .....	42
III. Results .....	43
1. Patient characteristics .....	43
2. Treatment administration .....	43
3. Treatment response .....	46
4. Survival .....	47
5. Toxicity .....	53
6. Recurrence pattern and subsequent treatments .....	56
IV. Discussion .....	57
V. Conclusion .....	63
VI. References .....	63
CONCLUSIONS DE THESE .....	66
BIBLIOGRAPHIE AVANT-PROPOS .....	69

## INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> .....	44
<i>Baseline patient and disease characteristics.</i>	
<b>Tableau 2</b> .....	46
<i>Patients' characteristics who relapse at first follow-up CT-scan.</i>	
<b>Figure 1</b> .....	48
<i>Kaplan-Meier curves of DFS and OS under concurrent chemo-radiotherapy with docetaxel platinum-based drug doublet.</i>	
<b>Tableau 3</b> .....	49
<i>Univariate and multivariate analysis on OS.</i>	
<b>Tableau 4</b> .....	52
<i>Univariate and multivariate analysis on DFS.</i>	
<b>Tableau 5</b> .....	54
<i>Summary of treatment-related adverse events during concurrent treatment (immediate toxicities) and during follow-up [acute toxicities (occurring within 6 months of the end of concurrent treatment); delayed toxicities (occurring more than 6 months after the end of concurrent treatment)].</i>	
<b>Figure 2</b> .....	57
<i>Proportion of recurrence and initial recurrence pattern.</i>	
<b>Tableau 6</b> .....	62
<i>Comparison of efficacy and toxicity between the different chemotherapy schedules.</i>	

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AT** : Acute Toxicity

**AUC** : Area Under the Curve

**CBNPC** : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules

**CO** : Monoxyde de Carbone

**CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events

**DCR** : Disease Control Rate

**DFS** : Disease-Free Survival

**DT** : Delayed Toxicity

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**GTV** : Gross Tumor Volume

**Gy** : Gray

**HR** : Hazard Ratio

**IC** : Intervalle de Confiance

**IMRT** : Intensity-Modulated Radiation Therapy

**INCa** : Institut National du Cancer

**IT** : Immediate Toxicity

**IV** : IntraVenous

**Mg** : Milligrammes

**MRI** : Magnetic Resonance Imaging

**MVP** : Mitomycine-Vindesine-Cisplatine

**NSCLC** : Non-Small-Cell Lung Cancer

**ORR** : Objective Response Rate

**OS** : Overall Survival

**PET-CT** : Positron Emission Tomography-Computerized Tomography

**PFS** : Progression Free Survival

**PS** : Performans Status

**RC3D** : Radiothérapie Conformationnelle Tridimensionnelle

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**RECIST** : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

**TR** : Thoracic Radiotherapy



# AVANT-PROPOS

---

## I. Introduction

Le cancer bronchique demeure actuellement la première cause de décès par cancer dans le monde (1). En 2012, l'incidence était estimée à 1,8 million pour une mortalité proche de 1,6 million (2). Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) correspond au type histologique le plus fréquent, soit 80% de l'ensemble des cas diagnostiqués. Au sein de ces CBNPC, les formes dites « localement avancées » ou stade III représentent environ 30% de l'ensemble des cas. Les patients diagnostiqués avec un CBNPC de stade III sont majoritairement récusés pour une prise en charge curative chirurgicale, le plus souvent en raison d'une atteinte ganglionnaire médiastinale trop importante. La prise en charge à visée curative de ces patients présentant un bon Performans Status (PS) repose actuellement sur une association de chimiothérapie et radiothérapie avec un doublet à base de sel de platine (3). Le protocole idéal de chimiothérapie concomitante n'a pas encore été parfaitement déterminé. Deux schémas demeurent majoritairement utilisés à travers le monde : i) Carboplatine-Paclitaxel, ii) Cisplatine-Etoposide (4). Quant à la dose optimale d'irradiation, les sociétés savantes de radiothérapie retiennent des schémas allant de 60 à 66 Gray (Gy) (5). Malgré cette stratégie agressive, le pronostic des CBNPC de stade III reste médiocre avec des taux de survie globale de 35-40% à 2 ans et de 15-20% à 5 ans (6). Les taux de rechute locorégionale et métastatique sont estimés respectivement à 40% et 50% après radio-chimiothérapie concomitante (4-5 ; 7).

## II. Émergence de l'association radiothérapie-chimiothérapie

L'association radiothérapie-chimiothérapie est devenue le standard de traitement des CBNPC localement avancés non résécables dans les années 1990, suite notamment aux résultats d'une méta-analyse mettant en évidence une supériorité de cette association par rapport à la

radiothérapie seule en termes de survie **(8)**. Ces données ont été confirmées par deux méta-analyses plus récentes publiées en 2007, retrouvant une supériorité de la radio-chimiothérapie séquentielle ou concomitante par rapport à une radiothérapie seule. Des bénéfices absolus de 2,6% et 3,2% à 3 ans étaient respectivement mis en évidence en faveur de l'association séquentielle et concomitante, en comparaison à la radiothérapie seule.

C'est assez naturellement que par la suite, des essais ont vu le jour afin de comparer les schémas de radio-chimiothérapie séquentielle et concomitante. Trois études de phase III ont été publiées : i) l'essai WJLCG **(9)**, ii) l'essai RTOG 9410 **(10)**, iii) l'essai GLOT-GFPC NPC 95-01 **(11)**. Les deux premiers essais ont montré un bénéfice significatif sur la survie globale en faveur du schéma concomitant par rapport au schéma séquentiel. Le dernier essai de phase III retrouvait également un bénéfice en survie globale en faveur du schéma concomitant mais non significatif. Les données des études ayant comparé ces deux schémas ont été colligées et une méta-analyse sur les données individuelles a été réalisée et a confirmé le bénéfice en termes de survie globale en faveur de l'association concomitante (4,5% à 5 ans ; HR=0,84 [IC 95% : 0,74-0,95], p=0,004) **(12)**. Ce bénéfice semblait d'ailleurs étroitement lié à un meilleur contrôle locorégional puisque le taux de progression locorégionale était significativement plus faible avec le schéma concomitant par rapport au schéma séquentiel (HR=0,77 [IC 95% : 0,62-0,95], p=0,01), donnée qui n'était pas retrouvée concernant la rechute métastatique (HR=1,04 [IC 95% 0,86-1,25], p=0,69). Logiquement, la toxicité œsophagienne était majorée dans le bras concomitant avec une toxicité de grade 3 ou 4, respectivement de 4% et 18% avec les schémas séquentiel et concomitant, et un risque relatif de 4,9% ([IC 95% : 3,1-7,8], p<0,001). Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la toxicité pulmonaire. Il faut tout de même garder en mémoire que ces études ont été réalisées dans les années 1990 avec des techniques d'irradiation bidimensionnelle pouvant expliquer les taux élevés de toxicité

œsophagienne. Les techniques actuelles d'irradiation conformationnelle 3D ou en modulation d'intensité permettent de réduire cette toxicité.

Ainsi, l'association radio-chimiothérapie concomitante représente actuellement la stratégie thérapeutique la plus adaptée et à privilégier dans la prise en charge des CBNPC de stade III non résécables.

### III Quels patients traiter avec une association radio-chimiothérapie concomitante ?

Il est important de rappeler que les différentes études ayant permis de valider cette stratégie incluait principalement des patients en bon état général (PS 0 ou 1), avec peu de comorbidités et pour la plupart âgés de moins de 70 ans. Pour les patients ne présentant pas ces critères, ce schéma concomitant doit donc être rediscuté. En effet, l'association radio-chimiothérapie reste un traitement lourd, potentiellement toxique qui doit donc être consciencieusement évalué en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) chez les patients ne présentant pas les critères sus-décrits.

En plus de ces critères, d'autres caractéristiques sont à prendre en compte dans la décision. Il a par exemple été démontré de façon rétrospective, au sein d'une cohorte de 381 patients présentant un CBNPC de stade III traités entre 2004 et 2011 par radio-chimiothérapie concomitante, en bon état général et avec une perte pondérale de moins de 10%, qu'en plus d'un âge supérieur à 75 ans, une diffusion du CO (Monoxyde de Carbone) inférieure ou égale à 80%, un GTV (Gross Tumor Volume) supérieur ou égale à 100 cm<sup>3</sup>, et un envahissement de l'aire sous carénaire, représentaient 4 facteurs pronostiques à la fois en analyse univariée et multivariée (13). Quatre groupes étaient identifiés : i) Groupe 1 sans facteur de risque, ii)

Groupe 2 avec un facteur de risque, iii) Groupe 3 avec deux facteurs de risque, iv) Groupe 4 avec au moins trois facteurs de risque. Les analyses qui en ressortent mettent en évidence une médiane de survie globale significativement différente entre les quatre groupes, respectivement de 36 mois, 29 mois, 18 mois et 14 mois ( $p < 0,001$ ). Il est également très intéressant de noter que la toxicité pulmonaire ou œsophagienne de grade 3 ou plus est également différente en fonction du groupe à risque (respectivement 5,9% ; 14,1% ; 12,5% et 22,2%). Cette toxicité est responsable d'une interruption de la radiothérapie significativement différente entre les groupes (8,8% ; 15,4% ; 22,7% et 30,6% ;  $p = 0,0017$ ). Dans une autre cohorte rétrospective de 151 CBNPC traités par radio-chimiothérapie concomitante entre 2006 et 2013, il a été mis en évidence qu'une perte pondérale précoce en cours de radio-chimiothérapie (au moins 5% du poids pré-traitement dans les trois premières semaines du traitement) ressortait comme un facteur pronostique délétère avec une médiane de survie globale passant de 23 à 13 mois (HR=1,8 [IC 95% : 1,12-2,96],  $p = 0,017$ ) (14).

En somme, il semble donc primordial de réserver le schéma de traitement concomitant à des patients bien sélectionnés et de privilégier un schéma séquentiel chez les patients plus fragiles, notamment en raison de leur âge, leur état général, leur fonction respiratoire ou encore de leur volume tumoral important.

#### IV. Quel protocole de chimiothérapie faut-il associer à l'irradiation thoracique ?

Actuellement, trois protocoles de chimiothérapie sont validés et utilisés en concomitant de la radiothérapie dans le cadre du traitement des CBNPC de stade III non opérables :

- Cisplatine-Etoposide
- Cisplatine-Vinorelbine

- Carboplatine-Paclitaxel.

Le premier schéma, Cisplatine-Etoposide, est également le plus anciennement utilisé, dès lors que l'association radio-chimiothérapie concomitante était devenue un standard. L'avantage de cette association est de permettre l'utilisation des deux agents cytotoxiques à pleine dose par l'intermédiaire, en règle générale, d'un fractionnement de la dose de Cisplatine sur trois à cinq jours. Son inconvénient principal réside dans sa toxicité, notamment œsophagienne, qui nous le verrons plus loin, est plus élevée comparativement aux autres protocoles utilisés lorsqu'il est associé à une irradiation thoracique.

Par la suite, d'autres agents anti-cancéreux classiquement utilisés en phase métastatique ont été évalués en concomitant de la radiothérapie. C'est le cas principalement de la Vinorelbine et du Paclitaxel qui sont, à l'heure actuelle, en plus de l'Etoposide, les molécules les plus utilisées en association à la radiothérapie dans la prise en charge du CBNPC localement avancé non opérable. L'essai CALGB 94-31 publié en 2002 a évalué trois schémas d'association concomitante de radio-chimiothérapie, toujours à base de Cisplatine, après une phase d'induction : i) Cisplatine-Gemcitabine, ii) Cisplatine-Paclitaxel, iii) Cisplatine-Vinorelbine **(15)**. Cette étude de phase II apporte des données très intéressantes en termes d'efficacité et de tolérance de ces traitements. Concernant l'efficacité, celle-ci semble légèrement moins bonne avec le Paclitaxel, en témoignent le taux de réponse objective en fin de traitement (67%, 73% et 74% respectivement avec le Paclitaxel, la Vinorelbine et la Gemcitabine) et la médiane de survie globale (14,8 mois, 17,7 mois et 18,3 mois respectivement avec le Paclitaxel, la Vinorelbine et la Gemcitabine). Quant à la toxicité, l'utilisation de la Gemcitabine en concomitant d'une irradiation thoracique ne doit pas être réalisée. En effet, cet agent très bon radio-sensibilisant est à l'origine d'une toxicité œsophagienne bien plus élevée qu'avec les autres molécules testées (52% d'œsophagite de grade 3-4 versus 39% et 25% avec respectivement le Paclitaxel et la Vinorelbine). La toxicité hématologique et notamment

neutrophilique semble moins marquée en utilisant la Vinorelbine (respectivement 51%, 53% et 27% de neutropénie de grade 3-4 avec la Gemcitabine, le Paclitaxel et la Vinorelbine). Concernant la toxicité pulmonaire, celle-ci est assez équivalente entre les trois schémas. La conclusion que l'on peut tirer de cette étude CALGB 94-31 repose sur le fait que l'association Cisplatine-Vinorelbine (avec doses adaptées de Vinorelbine à 15 mg/m<sup>2</sup>) semble être le schéma à privilégier en termes d'équilibre de la balance bénéfice/risque. La faisabilité de l'utilisation per os de la Vinorelbine (à 40 mg/m<sup>2</sup>) à J1 et J8 de chaque cycle plutôt qu'intra-veineux (IV) a été apportée par l'essai GFPC 05-03 VINCR (**16**). Le taux de réponse objective était de 41,1%, et la médiane de survie globale de 20,8 mois ([IC 95% : 13,7-24,1]). La toxicité était acceptable avec notamment 10,5% de neutropénie de grade 3-4, et 3,8% d'œsophagite de grade 3-4. Il faut tout de même noter que l'effectif de population ayant reçu l'association radio-chimiothérapie concomitante était assez faible (38 patients).

L'association Carboplatine-Paclitaxel a également été très largement évaluée. Les schémas utilisés en cours d'irradiation sont principalement hebdomadaires avec en général, des injections de Carboplatine AUC2 et des doses de Paclitaxel de 40 à 50 mg/m<sup>2</sup>. Une étude de phase II publiée en 2001 montrait des résultats intéressants avec un schéma Carboplatine-Paclitaxel hebdomadaire en association à une radiothérapie suivi par une phase de consolidation (Carboplatine-Paclitaxel toutes les 3 semaines). Les résultats rapportaient 76,7% de réponse objective en fin de traitement, une médiane de survie globale de 14,5 mois ([IC 95% : 10,59-18,48]), et une toxicité acceptable avec notamment 10% d'œsophagite de grade 3-4 (**17**). Une autre étude américaine évaluant la même séquence thérapeutique (avec des doses hebdomadaires de Paclitaxel de 30 mg/m<sup>2</sup> et du Carboplatine AUC 1,5) retrouvait des résultats assez similaires en termes d'efficacité avec 71% de réponse objective après radio-chimiothérapie, et une médiane de survie globale de 17 mois. La toxicité semblait en revanche

plus importante que dans l'étude précédente avec respectivement 12% et 38% de neutropénie et d'œsophagite de grade 3-4 (18).

Plusieurs études et méta-analyses ont ensuite essayé de comparer les deux protocoles les plus utilisés à travers le monde dans cette indication : Carboplatine-Paclitaxel et Cisplatine-Etoposide. Une équipe américaine du « Veterans Health Administration » a rétrospectivement analysé les données provenant de 1842 patients présentant un CBNPC de stade III traités par radio-chimiothérapie concomitant entre 2001 et 2010, soit avec le protocole Cisplatine-Etoposide (n=499 soit 27% des patients), soit par Carboplatine-Paclitaxel (n=1343 soit 73% des patients). Les injections de Cisplatine-Etoposide étaient réalisées toutes les 3 semaines durant l'irradiation. Le schéma d'injection Carboplatine-Paclitaxel était purement hebdomadaire en concomitant de la radiothérapie. L'analyse statistique sans ajustement sur les facteurs pronostiques mettait en évidence une survie globale statistiquement meilleure avec le protocole Cisplatine-Etoposide (médiane de 17,3 mois) par rapport au doublet Carboplatine-Paclitaxel (médiane 14,6 mois) (HR=0,88 [IC 95% : 0,79-0,99], p=0,0209). Cependant, en ajustant sur les facteurs pronostiques, cette différence n'est pas retrouvée (HR=0,97 [IC 95% : 0,85-1,10], p=0,6212). L'analyse de la tolérance des traitements retrouvait une toxicité significativement plus importante avec le doublet Cisplatine-Etoposide. En effet, le taux de complications infectieuses était respectivement de 47,3% et 39,4% (p=0,0022) avec Cisplatine-Etoposide et Carboplatine-Paclitaxel. Des données similaires étaient retrouvées avec les critères « insuffisance rénale/déshydratation » (30,5% versus 21,2%, p<0,001) et « œsophagite » (18,6% versus 14,4%, p=0,0246). Il en était de même concernant la fréquence moyenne d'hospitalisations pour toxicité (2,4 versus 1,7 hospitalisations respectivement avec Cisplatine-Etoposide et Carboplatine-Paclitaxel, p<0,001) (19). La méta-analyse de Steuer *et al.* confirme ces données. Celle-ci collige 31 essais et plus de 3000 patients et ne retrouve aucune différence entre les deux protocoles en termes de taux de réponse objective (58% avec Cisplatine-

Etoposide versus 56% avec Carboplatine-Paclitaxel,  $p=0,26$ ), médiane de survie sans progression (12 mois versus 9,3 mois,  $p=0,20$ ) et médiane de survie globale (19,6 mois versus 18,4 mois,  $p=0,40$ ). Cette méta-analyse confirme également que la toxicité est significativement plus importante avec le schéma Cisplatine-Etoposide en concomitant de la radiothérapie (4). Une seule étude prospective randomisée de phase III a comparé ces deux protocoles en concomitant de la radiothérapie chez des CBNPC de stade III. Deux cents patients ont été randomisés entre le bras Cisplatine-Etoposide (Cisplatine à 50 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 ; Etoposide à 50 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5) avec un cycle tous les 28 jours, et le bras Carboplatine-Paclitaxel (Carboplatine AUC 2 et Paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaires) associé à une radiothérapie thoracique concomitante de 60-66 Gy. Sur le critère de jugement principal qui était la survie globale, on note une tendance à un allongement de la médiane avec l'association Cisplatine-Etoposide sans pour autant que le résultat ne soit statistiquement significatif (23,3 mois versus 20,7 mois, HR=0,76 [IC 95% : 0,55-1,05],  $p=0,095$ ). Le taux d'œsophagite de grade 3-4 était significativement plus élevé dans le bras Cisplatine-Etoposide (20,0% versus 6,3%,  $p=0,009$ ), alors que l'incidence de pneumopathie de grade 2-3-4 était plus élevée dans le bras Carboplatine-Paclitaxel (33,3% versus 18,9%,  $p=0,035$ ) (20). Ainsi, avec l'ensemble de ces données, nous pouvons conclure que le protocole Carboplatine-Paclitaxel semble être un schéma à privilégier en concomitant de la radiothérapie, par rapport au doublet Cisplatine-Etoposide, chez les patients présentant un CBNPC de stade III non opérable en raison d'une toxicité moindre à efficacité équivalente.

Plus récemment, d'autres molécules très classiquement utilisées dans la prise en charge du CBNPC ont également été évaluées en concomitant de la radiothérapie. C'est le cas du Pemetrexed, qui dans un premier temps, au sein de deux essais de phase II, a montré son intérêt à pleine dose (500 mg/m<sup>2</sup> soit la dose utilisée en phase métastatique dans le CBNPC de type histologique non épidermoïde) associé à un sel de platine et une radiothérapie thoracique pour

des CBNPC de stade III. Le premier de ces deux essais de phase II mené par Gadgeel *et al.* utilisait le Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> comme sel de platine associé au Pemetrexed (selon un schéma classique J1-J22) avec 3 cures concomitantes à la radiothérapie de 66 Gy. Trois cures de Cisplatine-Docétaxel 75mg/m<sup>2</sup> de consolidation étaient réalisées à l'issue de la phase concomitante. Vingt-huit patients ont été inclus dont 43% de carcinomes épidermoïdes. Vingt-quatre d'entre eux (86%) ont terminé la séquence concomitante, et vingt et un, la phase de consolidation. La médiane de survie globale était très intéressante, de l'ordre de 34 mois, et un taux de survie à 1 an de 66% était mis en évidence. Cet essai a également permis de mettre en exergue une absence de surcroît de toxicité avec ce schéma au niveau œsophagien (14% de grade 3-4) et pulmonaire (4% de grade 3-4). La toxicité hématologique était tout de même non négligeable avec 39% de neutropénie de grade 3-4, et 14% de neutropénie fébrile. Un autre élément particulièrement intéressant repose sur le fait qu'aucune différence de survie n'a été mise en évidence en fonction du type histologique, même si le faible nombre de patients inclus ne permet pas de tirer de conclusion définitive sur cette donnée (21). La deuxième étude de phase II menée par l'équipe chinoise de Xu *et al.* a évalué l'association Carboplatine AUC 5-Pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> en concomitant de la radiothérapie pour ces patients. Trois injections étaient réalisées durant la radiothérapie (selon un schéma habituel J1-J22), puis 3 cures de consolidation complétaient le traitement. Vingt-et-un patients ont été traités de la sorte au sein de l'étude. Le taux de réponse objective était de 85,7% excédant l'objectif de l'étude initialement calculé. La médiane de survie sans progression était de 12 mois. La toxicité était de nouveau principalement hématologique (respectivement 28.5%, 19% et 23,8% de neutropénie, thrombopénie et anémie de grade 3 ou plus) sans majoration de la toxicité œsophagienne ou pulmonaire (respectivement 9.5% et 4.8% de grade 3 ou plus). L'analyse statistique des facteurs prédictifs d'efficacité retrouvait une tendance de taux de réponse objective et de médiane de survie sans progression, meilleure dans le groupe histologique

adénocarcinome (22). Cette association semblait donc séduisante particulièrement pour les tumeurs de type adénocarcinome. C'est dans cette optique là que l'essai PROCLAIM a été conçu. Cinq cent quatre-vingt-dix-huit patients présentant un CBNPC de stade III non opérable, de type histologique non épidermoïde, ont été randomisés dans cette étude de supériorité de phase III entre le bras standard Cisplatine-Etoposide-radiothérapie, et le bras expérimental Cisplatine-Pemetrexed-radiothérapie. À la suite de la phase concomitante, un traitement de consolidation était réalisé : 2 cures de chimiothérapie à base de sel de platine dans le bras standard, et 4 cures de Pemetrexed monothérapie dans le bras expérimental. La dose totale reçue allait de 60 à 66 Gy. L'analyse des résultats ne retrouve aucune différence en termes de médiane de survie globale correspondant au critère de jugement principal (25,0 mois et 26,8 mois respectivement dans les bras standard et expérimental HR=0,98 [IC 95% : 0,79-1,20], p=0,831). La toxicité liée spécifiquement à la chimiothérapie était moindre avec l'association Cisplatine-Pemetrexed (76,8% et 64,0% de toxicité liée à la chimiothérapie de grade 3 ou 4 respectivement dans les bras standard et expérimental, p=0,001) notamment sur le plan hématologique (44.5% et 24.4% de neutropénie de grade 3 ou 4 respectivement dans les bras standard et expérimental, p<0,001). Aucune différence concernant la toxicité liée à la radiothérapie n'a été mise en évidence (23). Malgré une tolérance semblant meilleure, le schéma Cisplatine-Pemetrexed ne peut théoriquement pas être retenu comme un standard utilisable en routine dans cette indication.

## V. Existe-t-il une place pour un traitement d'induction ou de consolidation ?

En raison du caractère agressif des CBNPC et du risque de rechute non négligeable, et ce malgré un traitement curatif par radio-chimiothérapie concomitante des stades III non opérables, le renforcement du traitement par une chimiothérapie d'induction ou de consolidation a également été une piste très explorée.

## 1. Chimiothérapie d'induction

Le concept de la chimiothérapie d'induction avant traitement concomitant repose principalement sur l'objectif d'essayer de diminuer le volume tumoral parenchymateux afin de permettre une irradiation initialement inenvisageable. De fait, la toxicité du traitement concomitant serait également réduite. Un traitement d'induction permet également d'essayer de contrôler rapidement une maladie agressive localement avancée. L'inconvénient théorique majeur de cette stratégie repose donc sur un retard de la mise en place du traitement concomitant, et donc par conséquent un risque de progression de l'atteinte tumorale sous chimiothérapie seule, ne rendant plus possible l'irradiation en raison des volumes majorés. Par ailleurs, en raison des cures de chimiothérapie d'induction, il existe un risque de tolérance plus difficile des cures de chimiothérapie pendant la phase concomitante nécessitant une adaptation des posologies, et donc un traitement sous-optimal. L'essai de phase III CALGB 39-801 a comparé chez 366 patients présentant un CBNPC de stade III non opérable, une stratégie standard par radio-chimiothérapie concomitante (Carboplatine AUC2 et Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaires, associés à une dose totale de 66 Gy) et une stratégie expérimentale reposant sur le même schéma concomitant précédé d'une chimiothérapie d'induction par 2 cycles de Carboplatine AUC6 – Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Aucune différence statistiquement significative en termes de survie sans progression n'est mise en évidence avec une médiane de 12 mois et 14 mois respectivement dans les bras standard et expérimental. La toxicité quant à elle était assez logiquement majorée dans le bras expérimental (24).

## 2. Chimiothérapie de consolidation

L'intérêt théorique d'une chimiothérapie de consolidation après radio-chimiothérapie concomitante repose sur une augmentation possible du contrôle local et une diminution du risque de reprise évolutive en dehors des champs d'irradiation et notamment métastatique de la

maladie. Comparativement à une chimiothérapie d'induction, le risque principal de cette stratégie est de réaliser les injections de chimiothérapie à dose sous-optimale en consolidation (par rapport à l'induction) en raison d'une tolérance plus difficile de ce traitement après radio-chimiothérapie concomitante. L'essai de phase III HOG LUN 01/24/USO 023 a essayé d'apporter une réponse à l'intérêt d'une chimiothérapie de consolidation. Tous les patients inclus étaient pris en charge pour un CBNPC de stade III non opérable et bénéficiaient d'une radio-chimiothérapie concomitante selon un schéma Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J29 J36 et Etoposide 50 mg/m<sup>2</sup> J1-J5 J29-J33, et une dose totale d'irradiation de 59.4 Gy. A l'issue de la phase concomitante, les patients n'ayant pas progressé étaient randomisés soit dans le bras standard à savoir surveillance, soit dans le bras expérimental avec un traitement de consolidation par 3 cycles de Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. L'essai a été arrêté précocement pour futilité, en raison d'une toxicité accrue et majeure dans le bras expérimental, et l'absence de bénéfice sur le critère de jugement principal qu'était la survie globale. En effet, 28,8% des patients du bras expérimental ont dû être ré-hospitalisés durant la phase de consolidation pour des raisons de toxicité (versus 8,1% dans le bras surveillance) avec 5.5% de décès toxique liés au Docétaxel. Concernant les résultats en survie, la médiane de survie globale du bras expérimental était de 21,2 mois semblant même moins bonne que dans le bras standard (23.2 mois, p=0.883). De façon intéressante, la médiane de survie globale du bras expérimental était superposable à la médiane de survie de l'ensemble des patients ayant reçu une radio-chimiothérapie, incluant donc les patients progresseurs non randomisés (21,7 mois). Cela témoigne du caractère potentiellement délétère de cette stratégie sur la survie, en raison principalement de sa toxicité (25).

Une analyse poolée des médianes de survie globale de 41 études de phase II (n=7) et III (n=34) évaluant traitement concomitant versus traitement concomitant associé à une chimiothérapie de consolidation n'a retrouvé aucune différence entre les deux stratégies (19,0 mois [IC 95% 17,3-

21,0] pour le bras avec chimiothérapie de consolidation versus 17,9 mois [IC 95% 16,1-19,9] pour le bras radio-chimiothérapie seule). Les deux populations étaient considérées comme comparables. Il faut tout de même rester vigilant quant à l'interprétation de ces résultats puisque l'analyse statistique de cette méta-analyse n'était pas faite sur les données individuelles des patients, mais sur les médianes de survies poolées. Par ailleurs il existait une grande hétérogénéité de traitement entre les différentes études englobées dans cette analyse (26).

### 3. Comparaison directe induction/consolidation

Trois essais de phase II randomisés ont comparé directement les stratégies d'induction et de consolidation chez ces patients, en parallèle d'un traitement concomitant. Aucune de ces études n'apporte de données solides permettant de privilégier l'une des deux stratégies (27-29). De surcroît, une méta-analyse plus récente reprenant ces essais confirme ces résultats en ne retrouvant aucune différence significative en termes de survie globale (30).

En somme, le standard actuel repose bien évidemment sur la radio-chimiothérapie concomitante qui reste la pierre angulaire de la prise en charge des CBNPC de stade III non opérables. Les recommandations ne retiennent pas la réalisation systématique d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation. Néanmoins, pour des raisons organisationnelles, notamment concernant les délais nécessaires à la mise en place optimisée d'une radio-chimiothérapie concomitante, il est très fréquent qu'une chimiothérapie d'induction soit réalisée. Il faut tout de même envisager de débiter la phase concomitante le plus tôt possible.

## VI. Quelles sont les modalités d'irradiation à réaliser ?

Historiquement, la dose devant être délivrée dans le cadre d'une irradiation curative en radiothérapie thoracique est de 60 Gy. Celle-ci repose sur une étude publiée en 1980 ayant pour

la première fois mis en évidence dans le cancer bronchique, un rapport entre la dose délivrée et la réponse au traitement (31). En effet, dans cette étude, il a été retrouvé un meilleur taux de contrôle local en délivrant 60 Gy versus 40 Gy correspondant au schéma utilisé à l'époque en technique bidimensionnelle. L'amélioration des techniques d'irradiation et notamment l'arrivée de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) a permis dans un second temps d'optimiser la distribution de doses à la tumeur mais également aux organes de voisinage. Cela en a fait la technique de référence en cas d'irradiation thoracique (32), mais a également permis d'envisager une escalade de doses dans la prise en charge des patients présentant un cancer bronchique. Suite à plusieurs essais de phase précoce ayant mis en évidence la possibilité d'escalader la dose jusqu'à 74 Gy avec une toxicité tolérable lors d'une radio-chimiothérapie concomitante, l'essai RTOG 0617 de phase III a été monté afin de répondre définitivement à la question. Cette étude à quatre bras, comparait la dose de référence de 60 Gy, à une haute dose de 74 Gy selon un schéma de 2 Gy par fraction. Par ailleurs, l'essai évaluait également l'adjonction de Cetuximab, anticorps monoclonal humanisé anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), au protocole de chimiothérapie concomitante utilisé dans l'essai, le doublet Carboplatine AUC2 et Paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire (7). Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale. L'inclusion des patients dans les deux bras haute dose à 74 Gy a été interrompue de façon prématurée après une analyse intermédiaire ayant mis en évidence une meilleure survie dans les bras traités par irradiation standard de 60 Gy. En effet, la médiane de survie globale en cas d'irradiation standard était de 28,7 mois [IC 95% 24,1-36,9], alors qu'elle était de 20,3 mois [IC 95% 27,5-33,3] en cas d'irradiation à haute dose (HR=1,38 [IC 95% : 1,09-1,76, p=0,004]). Aucune explication n'a pu être apportée pour comprendre ces données. Aucune différence en termes de toxicité pulmonaire n'était retrouvée pouvant expliquer la survie moins bonne en cas de délivrance de hautes doses. Les auteurs mettaient en évidence simplement et assez logiquement une toxicité œsophagienne de grade 3

ou 4 significativement supérieure dans le bras haute dose (respectivement 21% et 7% dans les bras haute dose et standard,  $p < 0,0001$ ). A noter que l'adjonction du Cetuximab n'apportait également aucun bénéfice en termes de survie globale. Ainsi, la dose à délivrer actuellement retenue hors essai, est comprise entre 60 et 66 Gy en cas de radio-chimiothérapie concomitante d'un CBNPC. A l'instar du schéma de Turrisi dans le cancer bronchique à petites cellules (33), des schémas d'hyper-fractionnement ont également été testés dans le CBNPC localement avancé. L'objectif de cette stratégie est de raccourcir la durée totale d'irradiation afin de limiter le risque de repousse cellulaire de ces tumeurs généralement agressives. L'essai randomisé CHART a par exemple évalué un schéma délivrant 3 fractions par jours de 1,5 Gy pendant 12 jours consécutifs en le comparant au schéma standard délivrant 60 Gy sur 6 semaines. Il n'y avait pas de chimiothérapie concomitante associée. Les analyses retrouvent un contrôle local et une survie globale statistiquement meilleurs dans le bras hyperfractionné au prix d'une toxicité notamment œsophagienne majorée (34). Ces données n'ont pas été retrouvées dans l'essai RTOG 8808 évaluant un schéma bi-fractionné délivrant quotidiennement deux fractions de 1,2 Gy et une dose totale de 69,6 Gy. Il s'agissait de nouveau d'une irradiation séquentielle et non concomitante, et comparativement au bras d'irradiation standard de 60 Gy en six semaines, il n'était pas retrouvé de bénéfice en termes de survie en faveur du schéma bi-fractionné (35). La méta-analyse de Mauguen *et al.* a essayé de définitivement répondre à la question de l'hyper-fractionnement dans le CBNPC. Cette analyse incluait 2000 patients avec un CBNPC localement avancé non opérable provenant de 10 essais ayant comparé une irradiation standard à un schéma modifié (hyperfractionné ou accéléré). L'analyse ne retrouvait aucune hétérogénéité entre les différents essais. Aucune différence significative n'était retrouvée sur la survie sans progression. Néanmoins, un bénéfice significatif sur la survie globale était mis en évidence dans le bras « irradiation modifiée » (HR=0,88 [IC 95% : 0,80-0,97,  $p=0,009$ ]). Seule la toxicité œsophagienne était majorée dans ce bras (36). Il faut tout de même rester prudent

quant à l'interprétation de ces données, dans la mesure où il s'agissait d'études anciennes avec des techniques d'irradiation moins optimisées qu'aujourd'hui et des schémas souvent séquentiels, ne permettant donc pas de valider définitivement cette stratégie dans la prise en charge de nos patients présentant un CBNPC localement avancé non résecable.

La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité est devenue une technique indispensable pour optimiser les traitements en radiothérapie. En effet, elle permet de moduler la dose au volume cible mais également de protéger certains organes de voisinage potentiellement impactés de façon majeure en RC3D. En cas d'irradiation thoracique, cette technique a également sa place notamment pour limiter la toxicité cardiaque. La crainte des radiothérapeutes reste le risque à long terme de délivrer de faibles doses sur un plus grand volume de tissu sain, et notamment de tissu pulmonaire, chez des patients potentiellement fragiles sur ce plan-là en raison principalement de leur antécédent de tabagisme. Néanmoins, l'irradiation en modulation d'intensité est actuellement utilisée dans le cadre de la radiochimiothérapie concomitante de CBNPC localement avancés. Le but est d'optimiser le traitement chez des patients ne pouvant recevoir une RC3D en raison d'une toxicité potentielle aux organes de voisinage trop importante.

## VII. Pourquoi s'intéresser au Docétaxel en concomitant de la radiothérapie dans la prise en charge des CBNPC de stade III non opérables ?

Le Docétaxel est un taxane et agent cytotoxique de troisième génération. Cette molécule est classiquement utilisée dans la prise en charge des CBNPC en phase avancée métastatique. Son utilisation en concomitant d'une irradiation thoracique dans le cadre de la prise en charge des CBNPC de stade localement avancé n'est à l'heure actuelle pas recommandée, même si cette molécule semble intéressante dans cette indication en raison de son effet radio-sensibilisant déjà prouvé (37-38). Peu d'essais ont testé cette molécule en concomitant d'une irradiation

thoracique chez des patients présentant un CBNPC localement avancé de stade III non opérable. L'un d'eux est une étude de phase III randomisée de Segawa *et al.* ayant comparé le doublet Cisplatine-Docétaxel au triplet Mitomycine-Vindesine-Cisplatine (MVP) en concomitant d'une irradiation thoracique chez des patients présentant un CBNPC localement avancé. Il est important de préciser que les injections de Cisplatine et Docétaxel se faisaient à J1, J8, J29 et J36 à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup> pour les deux molécules. Deux cents patients ont été inclus dans cette étude, et les résultats obtenus sont très encourageants. En effet, dans le bras Cisplatine-Docétaxel, il est retrouvé des résultats de médiane de survie sans récurrence et de survie globale respectivement de 13,4 et 26,8 mois. Par ailleurs, le taux de réponse objective était de 78,8% et le taux de survie à 2 ans de 60,3% (39). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux bras, tout en sachant que le triplet MVP ne fait également pas parti des standards dans cette indication thérapeutique. Néanmoins, les résultats obtenus dans le bras Cisplatine-Docétaxel confirment l'intérêt potentiel de cette molécule en concomitant de la radiothérapie thoracique. Le facteur limitant à l'utilisation routinière de ce schéma pourrait être la toxicité. Dans l'étude de Segawa *et al.*, la fréquence de survenue d'œsophagite et de pneumopathie de grade 3 ou plus, étaient respectivement de 14% et 10%, ce qui est tout à fait acceptable si on compare ces résultats à ceux mis en évidence avec les protocoles classiquement utilisés dans cette indication. Néanmoins, la toxicité hématologique n'était pas négligeable avec notamment 22% de neutropénie de grade 3 ou plus.

Ainsi, afin de bénéficier du caractère radio-sensibilisant du Docétaxel associé à un sel de platine, tout en limitant la toxicité de l'association en concomitant d'une irradiation thoracique, l'adaptation du schéma d'administration à une injection hebdomadaire est une option à étudier. Très peu d'études de phase précoce ont évalué ce schéma, et celles-ci sont anciennes et portent sur de petites cohortes de patients (40-41). L'étude de phase I de Wu *et al.* a par exemple évalué la faisabilité de cette association, avec un schéma d'injection hebdomadaire de Cisplatine et

Docétaxel pendant l'irradiation. La dose de Cisplatine était de 20 mg/m<sup>2</sup>. Concernant le Docétaxel, une escalade de doses était pratiquée (de 0 à 30 mg/m<sup>2</sup> par palier de 10 mg/m<sup>2</sup>), en sachant que l'objectif de cette étude était de déterminer la dose maximale tolérable et la toxicité dose-limitante. Dix-huit patients ont été inclus dans cette étude et recevaient une irradiation concomitante de 54 Gy sur la tumeur primitive et les aires ganglionnaires envahies, et un boost de 9 Gy sur la tumeur primitive permettant d'obtenir une dose totale de 63 Gy. Concernant l'œsophagite de grade 3, celle-ci survenait à la dose de 30 mg/m<sup>2</sup> chez deux tiers des patients ayant reçu cette dose. Aucune autre toxicité de grade 3 n'a été mise en évidence notamment en termes de pneumopathie ou toxicité hématologique. Les auteurs concluent à la faisabilité de cette association en limitant la dose hebdomadaire de Docétaxel à 20 mg/m<sup>2</sup> **(41)**. La seconde étude de phase I de Mudad *et al.* reposait sur le même principe avec des posologies différentes. En effet, le Cisplatine était administré à 25 mg/m<sup>2</sup> et le Docétaxel débutait à 15 mg/m<sup>2</sup> avec escalade de dose par palier de 5 mg/m<sup>2</sup>. Les patients bénéficiaient d'une irradiation thoracique concomitante de 60 Gy. Les auteurs concluaient que la dose limitante de Docétaxel était de 25 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire lorsque celui-ci était utilisé en concomitant du Cisplatine à 25 mg/m<sup>2</sup> et d'une irradiation thoracique **(40)**.

Une seule étude de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association hebdomadaire stricte Docétaxel-Sel de platine en concomitant de l'irradiation thoracique chez des patients présentant un CBNPC localement avancé de stade III non opérable **(42)**. Cette étude mono-bras incluait 67 patients traités par radio-chimiothérapie concomitante associant Carboplatine AUC2 et Docétaxel 20 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaires. La phase concomitante était suivie par une phase de consolidation de 2 cycles de Carboplatine AUC6-Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Les patients recevaient une irradiation concomitante thoracique de l'ordre de 63 Gy. La tolérance du traitement concomitant était acceptable avec respectivement 22,4%, 4,5% et 13,4% d'œsophagite, pneumopathie et neutropénie de grade 3 ou plus. En termes d'efficacité, les

résultats sont plus décevants. Les médianes de survie sans récurrence et survie globale étaient respectivement de 8 mois et 12 mois, avec des taux de survie à 1 et 2 ans respectivement de 45% et 20%. Le taux de réponse objective était pourtant bon, de l'ordre de 67%, et le taux de contrôle de la maladie était de 77%. Ces résultats peuvent être expliqués par une raison principale portant sur le staging des patients inclus. L'étude a été menée durant l'air de développement du TEP scanner, et cet examen n'était pas obligatoire dans le cadre du bilan d'extension des patients inclus. Ainsi, il est fort probable qu'une partie des patients inclus étaient sous-stadiés, avec une maladie potentiellement plus grave et plus avancée, ne relevant pas d'un traitement curatif par radio-chimiothérapie concomitante.

Enfin, une seule étude de phase III a également étudié ce doublet de façon hebdomadaire stricte en association à une irradiation thoracique chez des patients présentant un CBNPC de stade III non opérable. Il s'agissait d'une étude asiatique randomisée comparant radio-chimiothérapie concomitante seule avec le doublet Cisplatine-Docétaxel (tous deux à la dose de 20mg/m<sup>2</sup> injectés de façon hebdomadaire) associé à une irradiation de 66 Gy, à ce même schéma avec un traitement de consolidation de trois cycles de Cisplatine-Docétaxel à la dose de 35mg/m<sup>2</sup> J1-J8 avec reprise à J21. Quatre cent vingt patients ont été randomisés. Les résultats concernant les critères analysant l'efficacité du traitement ne sont pas différents statistiquement entre les deux bras. Si on analyse de façon précise les résultats dans le bras radio-chimiothérapie concomitante seule, on retrouve une médiane de survie sans progression de 8,1 mois, une médiane de survie globale de 20,6 mois, un taux de réponse objective de 38,4%, et un taux de contrôle de la maladie de 58%. La toxicité de la phase concomitante était attendue et acceptable avec respectivement 9,5%, 6,4% et 2,6% d'œsophagite, pneumopathie et neutropénie de grade 3-4. Cette étude évalue donc pour la première fois dans une phase III le doublet Cisplatine-Docétaxel hebdomadaire durant la phase concomitante. Les résultats de survies sont assez équivalents à ce que l'on retrouve avec les autres doublets classiquement utilisés, et la toxicité

est acceptable. Néanmoins, il faut garder en tête que cette étude n'incluait que des patients asiatiques ne permettant donc théoriquement pas d'extrapoler ces résultats à une population caucasienne (43).

Au centre anti-cancéreux Georges-François LECLERC de Dijon, l'association Docétaxel-Sel de platine hebdomadaires en concomitant d'une irradiation thoracique est une pratique réalisée depuis une quinzaine d'années pour les patients présentant un CBNPC de stade III non opérable, ceci pour les raisons précédemment exposées et notamment le caractère radio-sensibilisant du Docétaxel. En raison du peu de données disponibles dans la littérature, nous souhaitons rétrospectivement évaluer le bénéfice et la tolérance de cette association dans notre cohorte de patients traités de la sorte. Ainsi, tous les patients pris en charge pour un CBNPC de stade III non opérable et traités par cette association entre 2005 et 2014 ont été inclus. Il s'agissait de patients non préalablement traités pour leur CBNPC. L'objectif était de confirmer la faisabilité de ce schéma de traitement, et d'apporter des données complémentaires en termes de survie et de toxicité pour rediscuter l'intérêt du Docétaxel en concomitant d'une irradiation thoracique dans cette indication.

# ARTICLE

---

## **Outcomes of concurrent radiotherapy with weekly docetaxel and platinum-based chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer.**

Courèche-Guillaume Kaderbhai<sup>1</sup>, Bruno Coudert<sup>1</sup>, Aurélie Bertaut<sup>2,6</sup>, Johan Adnet<sup>2</sup>, Laure Favier<sup>1</sup>, Aurélie Lagrange<sup>1</sup>, Karine Peignaux-Casasnovas<sup>3</sup>, Luce Mettey<sup>4</sup>, Zoé Tharin<sup>1</sup>, Pascal Foucher<sup>5</sup> and Etienne Martin<sup>3</sup>

1. Department of medical oncology, Cancer Center GF Leclerc, Dijon, France
2. Biostatistics unit Cancer Center GF Leclerc, Dijon, France
3. Department of radiation oncology, Cancer Center GF Leclerc, Dijon, France
4. Department of radiology, CHU, Dijon, France
5. Department of thoracic oncology CHU, Dijon, France
6. INSERM, LNC UMR1231, Dijon, France

**Corresponding author :** Courèche-Guillaume Kaderbhai, Centre Georges François Leclerc, 1 rue du professeur Marion, 21000 Dijon, France. Phone: (33) 3-80-73-75-28; Fax: (33) 3-80-73-77-12; E-mail: [courece.kaderbhai@gmail.fr](mailto:courece.kaderbhai@gmail.fr)

### **Others Authors email address :**

Bruno Coudert : [bcoudert@cgfl.fr](mailto:bcoudert@cgfl.fr) ; Aurélie Bertaut : [abertaut@cgfl.fr](mailto:abertaut@cgfl.fr) ; Johan Adnet : [jadnet@cgfl.fr](mailto:jadnet@cgfl.fr) ; Laure Favier : [lfavier@cgfl.fr](mailto:lfavier@cgfl.fr) ; Aurélie Lagrange : [alagrange@cgfl.fr](mailto:alagrange@cgfl.fr) ; Karine Peignaux-Casasnovas : [kpeignaux@cgfl.fr](mailto:kpeignaux@cgfl.fr) ; Luce Mettey : [luce.met@gmail.com](mailto:luce.met@gmail.com) ; Zoé Tharin : [z.tharin@gmail.com](mailto:z.tharin@gmail.com) ; Pascal Foucher : [pascal.foucher@chu-dijon.fr](mailto:pascal.foucher@chu-dijon.fr) ; Etienne Martin : [emartin@cgfl.fr](mailto:emartin@cgfl.fr)

## **ABSTRACT:**

### **Aim**

The present study evaluated the outcomes of concurrent weekly docetaxel and platinum-based drug doublet in association with concurrent thoracic radiotherapy (TR) in the curative treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

### **Materials and Methods**

Patients with stage IIIA/B unresectable NSCLC were retrospectively included. They received weekly docetaxel and either cisplatin or carboplatin intravenous injections during concurrent TR (60 to 66 Gray). Patients who received an induction chemotherapy with the same drug doublet were also included. The endpoints were: disease control rate (DCR), overall recurrence rate, survival rates [disease-free survival (DFS) and overall survival (OS)] and toxicity.

### **Results**

Eighty-nine consecutive patients treated with this association were included. Median follow-up time was 57.8 months. DCR was 76.5% at the first follow-up CT scan (performed 6 to 12 weeks after the end of concurrent treatment). Survival rates were 14.3 months and 29.9 months for DFS and OS respectively. Three-year survival rate was 43%. The overall recurrence rate was 65.9 %. During overall treatment, grade 3 to 4 adverse events occurred in 29.2 % of patients, the most common being esophagitis (12.4% of patients). Only 13.5% of patients presented with a grade 3 or higher adverse event after the end of concurrent treatment.

### **Conclusions**

Weekly docetaxel and platinum-based drug doublet combined with TR yielded promising results in stage III unresectable NSCLC, with high survival rates. The toxicity of this

association is acceptable, with mainly manageable esophagitis. These findings warrant validation in a prospective study before considering this association for standard of care.

**Keywords**

Non-small-cell lung cancer; locally advanced; stage III; chemo-radiotherapy; weekly docetaxel.

## **ARTICLE:**

### **I.Introduction**

Lung cancer is a major public health issue and is the leading cause of cancer-related death worldwide [1]. Every year, 1.8 million new cases, all stages combined, are diagnosed. Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is the most common histological type, representing 80% of all cases [2]. Twenty five percent of patients are diagnosed at an unresectable locally advanced stage [3]. For patients presenting with an inoperable stage III NSCLC and good performance status (PS), treatment may be curative, and consists in concomitant chemoradiotherapy with a platinum-based drug doublet [4-9].

Currently, three regimens of chemotherapy are commonly used, namely: cisplatin-etoposide, cisplatin-vinorelbine and carboplatin-paclitaxel [10-11]. However, the best concomitant doublet has yet to be determined, and clinical results in unresectable stage III NSCLC remain disappointing. In this context, other third-generation cytotoxic drugs in combination with platinum agents have been tested. Recently, the cisplatin-pemetrexed doublet combined with radiotherapy was tested against the cisplatin-etoposide doublet in the PROCLAIM study, but failed to show superiority in stage III unresectable nonsquamous NSCLC [12].

Concerning radiation, the optimal recommended dose ranges from 60 to 66 Gray (Gy) [4, 13, 14]. Despite this aggressive combination, 40% of treated patients develop local recurrence, with, in half of these, metastatic diffusion. Many teams have attempted to improve survival in these patients by adapting therapeutic regimens (e.g. sequential chemoradiotherapy, consolidation chemotherapy, induction chemotherapy), albeit without success [9, 15, 16].

Docetaxel is a cytotoxic drug largely used in the management of NSCLC at an advanced stage. It is currently a standard of care for metastatic NSCLC, either in association with a platinum drug in the first line of treatment, or in second line monotherapy. Docetaxel was tested as

consolidation chemotherapy after chemoradiotherapy in patients with inoperable stage III NSCLC in a phase III study that failed to show a benefit [15]. Docetaxel also presents a radio-sensitizing effect [17-18]. A few older studies demonstrated the feasibility of a weekly docetaxel and cisplatin chemo-radiotherapy regimen [19-20]. A more recent phase III study yielded interesting results with a concurrent schedule of docetaxel-cisplatin. Indeed, the authors reported the best Objective Response Rate (ORR) (78.8%), DCR (96.7%), and median DFS and OS (respectively 13.4 and 26.8 months) found in the treatment of patients with stage III unresectable NSCLC, with acceptable toxicity. However, they failed to observe a statistically significant benefit of this docetaxel-cisplatin combination chemotherapy versus a non-standardized protocol (mitomycin-vindesine-cisplatin) with concurrent thoracic radiation in locally advanced NSCLC. It is important to underline that the administration schedule of the docetaxel-cisplatin doublet injections was not weekly, and the radiation dose was limited to 60 Gy [21]. Only one phase III study has tested radiation therapy with a strictly weekly concurrent cisplatin-docetaxel drug doublet in patients with locally advanced stage III NSCLC. This study, called KGSC-LU05-04, compared radio-chemotherapy with weekly cisplatin-docetaxel both at the dose of 20 mg/m<sup>2</sup> and radiation dose of 66 Gy, and with consolidation chemotherapy (cisplatin-docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> day 1 - day 8 for three cycles). The survival results were somewhat disappointing with acceptable toxicity. However, it is important to note that this study included only Asian patients, and therefore, results cannot be extrapolated to Caucasian populations [22].

The aim of the present study was to investigate outcomes of a cohort of consecutive patients with unresectable stage III (IIIA or IIIB) NSCLC treated in our center with radiotherapy and concurrent weekly injections of docetaxel and a platinum drug. We strongly insist on the weekly form of the injections allowing a radio-sensitizing effect, because of the lack of data in literature on this weekly schedule.

## **II. Materials and Methods**

### **1. Patients selection**

The study population included all adult patients with histologically or cytologically confirmed stage III NSCLC undergoing curative treatment with concurrent radiochemotherapy at the Georges-François Leclerc Cancer Center (Dijon, Burgundy, France), between 2005 and 2014. Staging was performed according to the 7<sup>th</sup> lung cancer TNM classification and staging system. Patients who received induction and/or consolidation chemotherapy (exclusively with a docetaxel-platinum drug doublet chemotherapy) were also included. Adjuvant chemoradiotherapy after surgery, and local relapse after surgery accessible to chemoradiotherapy were exclusion criteria, in order to obtain a homogeneous cohort of previously untreated stage III patients. Unresectability was assessed in a multidisciplinary team meeting. Pathological confirmation of mediastinal involvement was not required. This was a retrospective study based on everyday practice and real life data. Approval from the local ethics committee was not required, in accordance with French legislation governing strictly observational studies using medical files. In compliance with the national guidelines issued by the French National Institute for Cancer (INCA), patients were fully informed of the treatment by radiotherapy and weekly chemotherapy, and each was given a personalized treatment plan.

### **2. Treatment and drug administration**

#### **2.1. Chemotherapy administration**

All patients received weekly docetaxel and either cisplatin or carboplatin intravenous (IV) injections during radiotherapy. The replacement of cisplatin by carboplatin was left at the physician's discretion, and the decision was based on either the patient's age (over 70 years of age) and/or renal function (creatinine clearance under 60 mL/min). The doses were fixed without escalation: 20 mg/m<sup>2</sup> for cisplatin, 20 or 40 mg/m<sup>2</sup> for docetaxel when associated with

cisplatin or carboplatin respectively, and carboplatin at an area under the plasma concentration time curve (AUC) = 2 mg/mL. The dose of carboplatin was calculated using the Calvert formula [23].

## 2.2. Thoracic radiation

The first weekly injection of chemotherapy was started at the beginning of concurrent thoracic radiotherapy. All patients received daily fractions of 2 Gy, 5 consecutive days per week in order to obtain a total dose of 60-66 Gy in 30/33 fractions, using a megavoltage linear accelerator with photon energy above 6 MV. Patients were treated using either three-dimensional conformal external beam radiotherapy or intensity-modulated radiation therapy (IMRT). The target volume included the primary lesion and involved lymph nodes, identified by a positron emission tomography-computerized tomography (PET-CT) scan. Elective nodal irradiation was not used. Tolerance to radiotherapy was assessed weekly by a radiotherapist during concurrent treatment.

## 3. Objective and endpoints

In order to report the outcomes of this cohort of patients and confirm the feasibility of this association in terms of efficacy and safety, it was necessary to evaluate the following endpoints: objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), disease-free survival (DFS), overall survival (OS) for efficacy, and toxicity for safety.

Response to treatment was assessed using the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1). DFS time was calculated from the beginning of chemotherapy (either induction chemotherapy or concurrent treatment) to progressive disease or death from a cause other than NSCLC. OS time was calculated from the beginning of chemotherapy (either induction chemotherapy or concurrent treatment) to death from any cause. We also graded toxicities occurring during and after chemo-radiotherapy by reviewing the medical supervision

letters and by classifying toxicity events into three categories: immediate toxicity (IT) when occurring during treatment, acute toxicity (AT) when occurring within 6 months after treatment, and delayed toxicity (DT) when occurring at least 6 months after the end of treatment.

#### 4. Statistical analyses

The study population was described using mean  $\pm$  standard deviation (SD) and median and range for continuous variables, and number (percentage) for qualitative variables. The median follow-up was determined using the reverse Kaplan Meier method. Median DFS and OS were calculated using the Kaplan Meier method. Univariate and multivariate analyses were performed using Cox's proportional hazards model to assess the independent effects of patient and disease characteristics on DFS and OS. All variables with a p-value  $<0.20$  by univariate analysis were eligible for the multivariate model. Correlations between eligible variables were tested. In case of a correlation coefficient higher than 0.50 between two variables, only the more significant or the more clinically relevant was entered into the model. The full multivariate models are presented.

All p-values in the present study are two-sided. A p-value  $<0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

#### 5. Clinical evaluation and follow up

Cerebral imaging, thoracic abdominal pelvic CT scan and a PET-CT scan were performed on all patients before the beginning of concurrent chemoradiotherapy. In patients scheduled to have induction chemotherapy, imaging was repeated after induction chemotherapy was completed. During concurrent treatment, patients were evaluated twice a week for toxicities, once by the radiotherapist (clinical toxicities) and once by the chemotherapist on the day of chemotherapy (clinical and biological toxicities). All toxicities were reported in the patient's

medical record and graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. All patients had repeat cerebral and thoracic abdominal pelvic CT scan 6 to 12 weeks after the end of concurrent treatment. All medical images were reviewed by a trained radiologist.

### **III Results**

#### **1. Patient characteristics**

A total of 89 patients were included in our study. Patient demographics and disease characteristics are summarized in **Table 1**. Overall, 20.2% (18/89) of patients were aged over 70 years at diagnosis. The mean age was 63.3 years. The vast majority of patients were in good general condition; 95.5% (85/89) had a PS of 0 or 1. The histological type was squamous cell carcinoma for 53.9% (48/89), adenocarcinoma for 37.1% (33/89), and other types for 9% (8/89), while 52.8% (47/89) were stage IIIA and 47.2% (42/89) stage IIIB. As expected, node involvement was high with 51.7% (46/89) N2 (metastasis in the ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node), and 37.1% (33/89) N3 (metastasis in the contralateral mediastinal, contralateral hilar or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node). Concerning brain imaging, only 21 (23.6%) patients underwent Magnetic Resonance Imaging (MRI).

#### **2. Treatment administration**

Out of 89 patients, 88 (98.9%) received at least 60 Gy, and 79 (88.8%) received a total delivery dose of 66 Gy or more. Only one patient received less than 60 Gy (58 Gy), treatment was discontinued early due to severe grade 3 esophagitis. Only one patient received more than 66 Gy (70 Gy). The median total radiation dose was 66 Gy (range: 58 Gy to 70 Gy). The majority of patients had conformational radiotherapy (85/89).

<b>CHARACTERISTIC</b>	
<b>Sex, No. (%)</b>	
Female	14 (15.7)
Male	75 (84.3)
<b>Age at diagnosis, No. (%)</b>	
< 50	8 (9.0)
50-59	21 (23.6)
60-69	42 (47.2)
>= 70	18 (20.2)
<b>ECOG performance status at beginning RCT, No. (%)</b>	
0	32 (36.0)
1	52 (58.4)
2	5 (5.6)
≥ 3	0 (0)
<b>Cigarette smoking history, No. (%)</b>	
Never smoked	5 (5.7)
Former smoker	48 (54.5)
Current smoker	35 (39.8)
<b>Asbestos exposure, No. (%)</b>	
Yes	4 (4.5)
No	85 (95.5)
<b>Histology, No. (%)</b>	
Adenocarcinoma	33 (37.1)
Squamous cell carcinoma	58 (53.9)
Other	8 (9.0)
<b>Stage T, No (%)</b>	
Tx	2 (2.2)
T1	12 (13.5)
T2	27 (30.3)
T3	26 (29.2)
T4	22 (24.7)
<b>Stage N, No (%)</b>	
N0	5 (5.6)
N1	5 (5.6)
N2	46 (51.7)
N3	33 (37.1)
<b>TNM stage, No (%)</b>	
IIIA	47 (52.8)
IIIB	42 (47.2)
<b>Specific mutation No. (%)</b>	
<b>EGFR</b>	
Mutation	0 (0)

<b>No mutation</b>	29 (32.6)
<b>Unperformed</b>	60 (67.4)
<b>KRAS</b>	
<b>Mutation</b>	7 (7.9)
<b>No mutation</b>	21 (23.6)
<b>Unperformed</b>	61 (68.5)
<b>BRAF</b>	
<b>Mutation</b>	0 (0)
<b>No mutation</b>	16 (18.0)
<b>Unperformed</b>	73 (82.0)
<b>ALK</b>	
<b>Amplified</b>	0 (0)
<b>Non amplified</b>	21 (23.6)
<b>Unperformed</b>	68 (76.4)
<b>Brain imaging, No (%)</b>	
<b>TDM</b>	71 (79.8)
<b>IRM</b>	21 (23.6)
<b>No imaging</b>	0 (0)
<b>PET/CT before treatment, No (%)</b>	
<b>Yes</b>	89 (100)
<b>No</b>	0 (0)

**Table 1.** Baseline Patient and Disease Characteristics. ALK, Anaplastic lymphoma kinase; EGFR, Epidermal growth factor receptor; KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene; MRI, Magnetic resonance imaging; PET/CT, Positron emission tomography-computed tomography; RCT, Radio-chemotherapy; TDM, Tomodensitometry.

In total, 68.5% of patients (61/89) received at least 6 weekly injections during radiotherapy, and only 13 patients (14.6%) missed more than two injections because of toxicity. The median number of weekly cycles was 6 (range 2-7). The type of platinum drug used was almost equivalent, with 56.2% (50/89) of cisplatin, and 43.8% (39/89) of carboplatin. Twenty four percent of patients treated with cisplatin had to switch to carboplatin during thoracic radiation therapy because of significant toxicity (renal function degradation or asthenia).

Moreover, 62.9% of patients (56/89) received induction chemotherapy with a docetaxel-platinum-based doublet [mostly cisplatin 71.4% (40/56 patients)]. The median number of

injections was 2 (range 1-6). Only 2 patients received consolidation chemotherapy with respectively 2 and 3 injections of docetaxel-cisplatin every 3 weeks.

### 3. Treatment response

We collected the first follow-up CT scan for 83/89 patients included. Objective response was evaluated according to RECIST criteria in 81 patients. Ten (12.3%) had complete responses, 25 (30.9%) partial response, 27 (33.3%) stable disease and 19 (23.5%) progressive disease, corresponding to 76.5% of treated patients with disease control using this radio-chemotherapy association. Among the 19 patients who had progressed at the first follow-up CT scan, 2 (10.5%) had local-regional progression; and 17 (89.5%) had a metastatic progression, including 8 patients (42.1%) with brain metastasis. The characteristics of the 19 patients with progressive disease are summarized in **Table 2**.

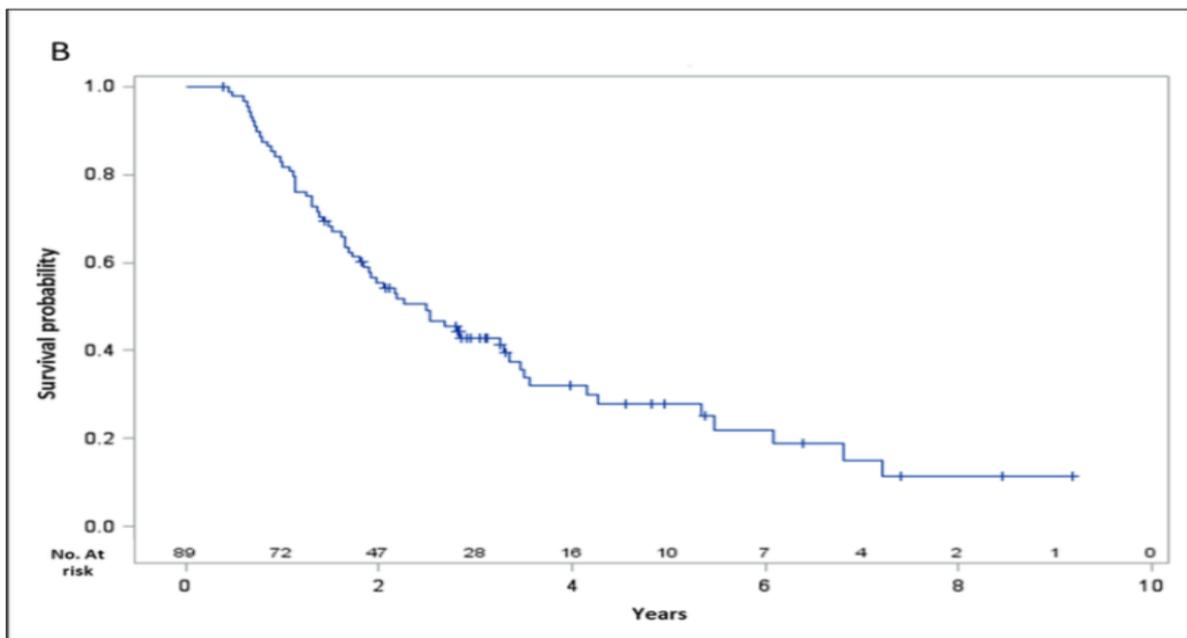
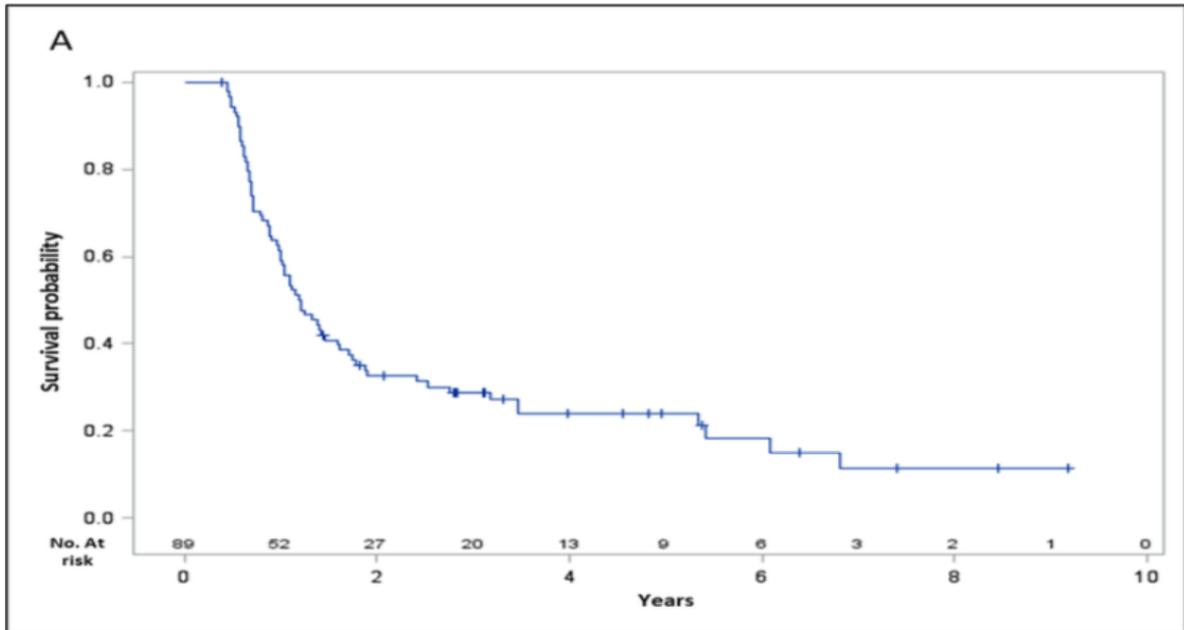
<b>CHARACTERISTIC</b>	
<b>Histology, No. (%)</b>	
Adenocarcinoma	9 (47.4)
Squamous cell carcinoma	9 (47.4)
Other	1 (5.2)
<b>T staging, No. (%)</b>	
T1/T2	6 (31.6)
T3	9 (47.4)
T4	4 (21.0)
<b>N staging, No. (%)</b>	
N0/N1	4 (21.0)
N2	8 (42.1)
N3	7 (36.9)
<b>TNM staging, No. (%)</b>	
IIIA	12 (62.1)
IIIB	7 (36.9)
<b>Cerebral MRI before RCT, No. (%)</b>	
Yes	4 (21.0)
No	15 (79.0)
<b>Platinum based drug during RCT, No. (%)</b>	
Cisplatin	8 (42.1)
Carboplatin	11 (57.9)

<b>Switch cisplatin to carboplatin during RCT, No (%)</b>	
Yes	0 (0.0)
No	19 (100%)
<b>Number of weekly chemotherapy injection, No. (%)</b>	
< 6	6 (31.6)
>= 6	13 (68.4)
<b>Total radiation dose, No. (%)</b>	
< 66 Gy	18 (94.8)
>= 66 Gy	1 (5.2)

**Table 2.** Patients' characteristics who relapse at first follow-up CT-scan. Gy, Gray; MRI, Magnetic resonance imaging; RCT, Radio-chemotherapy

#### 4. Survival

The median follow-up was 57.8 months (95% CI, 4.6 to 110.2 months). For the complete cohort, median DFS and OS were respectively 14.3 and 29.9 months (**Figure 1**). One, 2 and 3-year survival rates were respectively 81.8%, 55.4% and 43%. In total, 49 (55.1%) patients died of their disease. Univariate and multivariate analysis were performed for both OS and DFS (**Tables 3 and 4**). The only statistically significant survival predictive factor was RECIST response at first follow-up CT scan performed 6 to 12 weeks after the end of concurrent treatment. Overall survival was significantly better for patients who experienced partial or complete response compared to stable or progressive disease (HR: 0.189; 95% CI, 0.094 to 0.379;  $p < 0.001$ ). Moreover, overall survival isn't statistically associated with the type of platinum drug used during concurrent treatment (HR: 0.633; 95% CI, 0.382 to 1.048;  $p = 0.07$ ).



**Figure 1.** (A) Kaplan-Meier curves of DFS, and (B) OS under concurrent chemo-radiotherapy with docetaxel platinum-based drug doublet (Horizontal axis represents time since the beginning of the treatment: concurrent chemo-radiotherapy or induction chemotherapy). DFS, Disease-Free Survival; OS, Overall Survival.

Among the 56 patients who received induction treatment, “type of platinum drug used in induction treatment” and “type of platinum drug used during concurrent treatment” were correlated ( $r=0.70$ ,  $p<0.0001$ ).

VARIABLES	UNIVARIATE ANALYSIS		
	HR	95% CI	p
<b>Age</b>			0.3269
< 70	0.746	0.416 1.34	
>= 70	1		
<b>Histology</b>			0.1609
Squamous cell carcinoma	0.98	0.574 1.674	
Adenocarcinoma	1		
Other	2.15	0.915 5.051	
<b>Cigarette smoking history</b>			0.4184
Current smoker	1		
Former smoker	1.24	0.722 2.131	
Never smoked	1.888	0.707 5.038	
<b>T Staging</b>			0.9443
1	1		
2	1.222	0.537 2.78	
3	1.389	0.607 3.179	
4	1.29	0.537 3.098	
X	0.879	0.109 7.07	
<b>N Staging</b>			0.2967
0	1		
1	2.808	0.617 12.781	
2	1.108	0.337 3.641	
3	0.982	0.292 3.304	
<b>TNM Staging</b>			0.4541
IIIA	1		
IIIB	0.826	0.5 1.363	
<b>Cerebral MRI before RCT</b>			0.3494
No	1		
Yes	0.739	0.392 1.393	
<b>PS before RCT</b>			0.4739

	0	1			
	1 or more	1.21	0.718	2.04	
<b>Induction chemotherapy</b>					0.7287
	No	0.912	0.541	1.537	
	Yes	1			
<b>Platinum-based drug (induction)</b>					0.0925
	Carboplatin	1			
	Cisplatin	0.571	0.297	1.097	
<b>Number of chemotherapy injections in induction</b>					0.6332
	<= 2	1			
	> 2	0.857	0.454	1.616	
<b>Platinum-based drug (concurrent)</b>					0.0753
	Carboplatin	1			
	Cisplatin	0.633	0.382	1.048	
<b>Number of missed weekly chemotherapy injections during RCT</b>					0.706
	0	1			
	>= 1	1.102	0.665	1.826	
<b>PS at the end of RCT</b>					0.7482
	0 or 1	1			
	>= 2	1.109	0.589	2.091	
<b>RECIST response on first follow-up CT scan</b>					<0.001
	CR - PR	0.198	0.1	0.392	
	SD - PD	1			
	NE	5.496	1.228	24.957	

VARIABLES	MULTIVARIATE ANALYSIS			p
	HR	95% CI		
<b>Histology</b>				0.4954
	Squamous cell carcinoma	0.713	0.406 - 1.252	
	Adenocarcinoma	1		
	Other	0.893	0.294 - 2.718	
<b>Platinum-based drug (concurrent)</b>				0.2127
	Carboplatin	1		
	Cisplatin	0.706	0.408 - 1.221	
<b>RECIST response on first follow-up CT scan</b>				<0.001
	CR - PR	0.189	0.094 - 0.379	
	SD - PD	1		
	NE	4.014	0.71 - 22.685	

**Table 3.** Univariate and multivariate analysis on OS. CI, Confidence interval; CR, Complete response; CT, Computer tomography; HR; Hazard ratio; MRI, Magnetic resonance imaging; NE, Not evaluable; OS, Overall Survival; PD, Progression disease; PR, Partial response; PS: Performans status; RCT: Radio-chemotherapy; SD, Stable disease

VARIABLES		UNIVARIATE ANALYSIS			
		HR	95% CI		p
Age					0.2278
	< 70	0.711	0.408	1.238	
	>= 70	1			
Histology					0.7232
	Squamous cell carcinoma	1.082	0.648	1.807	
	Adenocarcinoma	1			
	Other	1.416	0.607	3.299	
Cigarette smoking history					0.2664
	Current smoker	1			
	Former smoker	1.469	0.876	2.464	
	Never smoked	1.785	0.674	4.726	
T Staging					0.7816
	1	1			
	2	1.334	0.592	3.006	
	3	1.495	0.663	3.37	
	4	1.232	0.526	2.887	
	X	0.55	0.069	4.407	
N Staging					0.7636
	0	1			
	1	1.925	0.427	8.675	
	2	1.108	0.34	3.616	
	3	1.171	0.352	3.894	
TNM staging					0.8756
	IIIA	1			
	IIIB	1.038	0.648	1.665	
Cerebral MRI before RCT					0.177
	No	1			
	Yes	0.659	0.36	1.207	
PS before RCT					0.9073
	0	1			
	1 or more	0.971	0.595	1.585	
Induction chemotherapy					0.739
	No	1			
	Yes	1.089	0.661	1.794	

<b>Platinum-based drug (induction)</b>					0.1829
	Carboplatin	1			
	Cisplatin	0.655	0.351	1.221	
<b>Number of chemotherapy injections in induction</b>					0.4907
	<= 2	1			
	> 2	0.81	0.444	1.476	
<b>Platinum-based drug (concurrent)</b>					0.3024
	Carboplatin	1			
	Cisplatin	0.779	0.484	1.252	
<b>Number of missed weekly chemotherapy injection during RCT</b>					0.7663
	0	1			
	>= 1	1.075	0.666	1.738	
<b>PS at the end of RCT</b>					0.4558
	0 or 1	1			
	>= 2	1.245	0.7	2.213	

<b>VARIABLES</b>	<b>MULTIVARIATE ANALYSIS</b>		
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>Platinum-based drug (concurrent)</b>			0.2673
	Carboplatin	1	
	Cisplatin	0.764 0.475 1.229	
<b>Cerebral MRI before RCT</b>			0.1605
	No	1	
	Yes	0.648 0.353 1.188	

**Table 4.** Univariate and multivariate analysis on DFS. CI, Confidence interval; DFS, Disease-free survival; HR, Hazard ratio; MRI, Magnetic resonance imaging; PS: Performans status; RCT: Radio-chemotherapy.

## 5. Toxicity

All treatment-related toxicities occurring during concurrent treatment and follow-up are listed in **Table 5**.

IMMEDIATE TOXICITIES					
TOXICITY	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	28 (31.5)	19 (21.3)	1 (1.1)	0	0
Anorexia	0	2 (2.2)	0	0	0
Cholestasis	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0
Cough	12 (13.5)	5 (5.6)	0	0	0
Dermatitis associated with radiation	6 (6.7)	4 (4.5)	0	0	0
Diarrhea	7 (7.9)	1 (1.1)	0	0	0
Dysgueusia	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0
Dysphagia	3 (3.4)	0	0	0	0
Dysphonia	0	1 (1.1)	0	0	0
Dyspnea	3 (3.4)	0	0	0	0
Edemato-ascitic decompensation	1 (1.1)	0	0	0	0
Epistaxis	2 (2.2)	0	0	0	0
Fatigue	18 (20.2)	16 (18.0)	2 (2.2)	0	0
Hiccup	1 (1.1)	0	0	0	0
Hypocalcemia	0	1 (1.1)	0	0	0
Hypokaliemia	1 (1.1)	0	0	0	0
Hypomagnesemia	4 (4.5)	3 (3.4)	0	0	0
Lymphopenia	4 (4.5)	10 (11.2)	6 (6.7)	2 (2.2)	0
Nausea	8 (9.0)	3 (3.4)	0	0	0
Neuropathy	8 (9.0)	0	0	0	0
Neutropenia	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	0
Esophagitis	23 (25.8)	44 (49.4)	11 (12.4)	0	0
Onychopathy	1 (1.1)	0	0	0	0
Pneumonitis	0	1 (1.1)	0	0	0
Ototoxicity	0	1 (1.1)	0	0	0
Rash	2 (2.2)	3 (3.4)	0	0	0
Renal event	10 (11.2)	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0
Stomatidis	8 (9.0)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	11 (12.4)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0
Vomiting	2 (2.2)	0	0	0	0
Weight loss	19 (21.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0
ACUTE TOXICITIES					
TOXICITY	Grade				
	1	2	3	4	5
Weight loss	3 (3.4)	4 (4.5)	0	0	0
Anemia	7 (7.9)	4 (4.5)	0	0	0

Anorexia	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0
Cough	1 (1.1)	1(1.1)	0	0	0
Dermatitis associated with radiation	6 (6.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
Fatigue	17 (19.1)	9 (10.1)	1 (1.1)	0	0
Lymphopenia	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
Neuropathy	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Oesophageal fistula	0	0	0	0	1 (1.1)
Esophagitis	24 (27.0)	10 (11.2)	3 (3.4)	1 (1.1)	0
Ototoxicity	1 (1.1)	0	0	0	0
Pneumonitis	18 (20.2)	16 (18.0)	2 (2.2)	0	0
Renal event	3 (3.4)	0	0	0	0
<b>DELAYED TOXICITIES</b>					
TOXICITY	Grade				
	1	2	3	4	5
Fatigue	0	1 (1.1)	0	0	0
Anemia	1 (1.1)	0	0	0	0
Lymphopenia	0	0	1 (1.1)	0	0
Renal event	2 (2.2)	0	0	0	0
Pneumonitis	2 (2.2)	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0
Pleural effusion	0	1 (1.1)	0	0	0

**Table 5.** Summary of treatment-related adverse events during concurrent treatment (immediate toxicities) and during follow-up [acute toxicities (occurring within 6 months of the end of concurrent treatment); delayed toxicities (occurring more than 6 months after the end of concurrent treatment)].

During concurrent treatment (immediate toxicity), 26 (29.2%) patients presented grade  $\geq 3$  toxicity related to treatment. The most common immediate grade  $\geq 3$  adverse event was esophagitis (11/89; 12.4%), requiring enteral feeding with a nasogastric tube in 5 patients, parenteral feeding in 3 patients and oral nutritional support alone for the remaining 3 patients. Considering all grades combined, esophagitis was the most frequent adverse event (83/89; 93.3%). However, we found a low rate of grade  $\geq 3$  weight loss during and after treatment (1/89; 1.1%). Hematologic and renal toxicities were frequent but rarely serious (grade  $\geq 3$

anemia, neutropenia, thrombocytopenia and renal event occurred respectively in 1.1%, 4.5%, 1.1% and 1.1% of cases). Lymphopenia occurred in 25% (22/89).

Concerning acute adverse events, 12 (13.5%) patients presented grade  $\geq 3$  toxicity. Considering all grades combined, esophagitis was again the most frequent adverse event (38/89; 42.7%) principally grade  $\leq 2$  (34/38). Thirty-six patients presented pneumonitis induced by radiation but only 2 had grade  $\geq 3$ . One patient died as a result of an oesophageal fistula after the end of concurrent treatment; this was the only grade 5 adverse event.

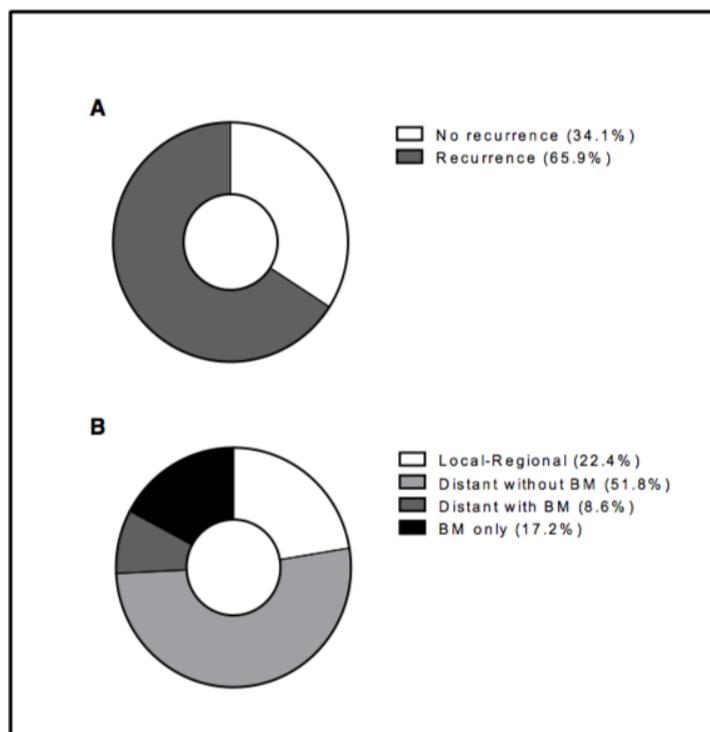
We observed only 12 delayed toxicity events, and only 2 with grade  $\geq 3$  (one pneumonitis and one lymphopenia). The most frequent delayed adverse event was pneumonitis (6/89; 6.7%).

At the end of concurrent treatment, Performance Status was 0 or 1 in 77.5% of patients (69/89), and only one patient had a Performance Status = 3. No patient had Performans Status = 4.

## 6. Recurrence pattern and subsequent treatments

Follow-up data were available for 88 patients. Fifty eight (65.9%) relapsed after concomitant treatment. **Figure 2** summarizes the different types of recurrences. Relapse principally occurred out of the radiation treatment field (43/56; 76.8%). Only 14.8% (13/88) of patients presented a local-regional progression. Cerebral relapse occurred in 15 patients (17%), of whom 10 (11.4%) had exclusively cerebral relapse.

At relapse, patients remained in good general condition, with 61.1% having a PS of 0 or 1 and only 9.3% a PS of 3 or 4. Forty four (77.2%) patients who relapsed received at least one subsequent treatment. The median of subsequent treatment lines was 1 (range 0-5).



**Figure 2.** (A) Proportion of recurrence and (B) Initial recurrence pattern. BM, Brain Metastasis.

#### **IV. Discussion**

In this retrospective study, we focused on a docetaxel and platinum-based drug doublet associated with concurrent thoracic radiation therapy, for the treatment of locally advanced NSCLC. Indeed, for patients presenting with inoperable stage III NSCLC, treatment is based on radiochemotherapy, and three regimens of chemotherapy are commonly used: cisplatin-etoposide, carboplatin-paclitaxel and cisplatin-vinorelbine [7, 9]. Only one phase III study has shown interesting results with a docetaxel-platinum drug doublet schedule and concurrent thoracic radiation for these patients [21]. However, the injection schedule was not strictly weekly in this study, and the radiation dose was limited to 60 Gy. Another phase III study (KCSG-LU05-04) has tested this drug doublet with weekly injections during concurrent thoracic radiation. Median PFS and OS were respectively 8.1 months and 20.6 months and DCR

was 58%. Toxicity was acceptable (respectively 9.5% and 6.4% of grade 3-4 esophagitis and pneumonitis). However, since this study included only Asian patients, no conclusions can be drawn from these results for Caucasian populations [22].

In our cohort of consecutive patients, we showed interesting results with the weekly docetaxel and platinum-based doublet. Indeed, the median survival rates in our study are at least similar, if not higher than those observed in literature with other drug doublets classically used [6-8, 10-11, 24-25]. Our median DFS and OS were respectively 14.3 and 29.9 months. More precisely, if we compare these survival rates with those obtained with the two most common chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation (carboplatin-paclitaxel and cisplatin-etoposide), we found slightly better results. Indeed, in the meta-analysis by Steuer *et al.*, median progression free survival (PFS) and median OS were 12 and 19.6 months, and 9.3 and 18.4 months for cisplatin-etoposide and carboplatin-paclitaxel regimens respectively [7]. Moreover, our results, obtained in unselected patients, appear to be higher than those observed in the recent phase III PROCLAIM study, which randomized patients to receive either the pemetrexed-cisplatin doublet or the etoposide-cisplatin doublet in addition to thoracic radiation. In this study, median PFS was respectively 11.4 and 9.8 months for the cisplatin-pemetrexed and etoposide-cisplatin doublets, while median OS was respectively of 26.8 and 25.0 months [12]. In their phase III study, Segawa *et al.* highlighted a median survival time of 26.8 months, and a median PFS of 13.4 months in the docetaxel-cisplatin group [21]. In this latter study, it should be underlined that the schedule of docetaxel-cisplatin doublet injection was not strictly weekly, with only four injections during concurrent radiotherapy at days 1, 8, 29 and 36, and the mean total radiation dose was 58.8 Gy. These two elements may explain our slightly better survival results, and especially our weaker toxicity compared to this phase III trial that tested this drug doublet with concurrent TR.

We observed a 3-year survival rate of 43%, which is very promising. Indeed, in a systematic review by Steuer *et al.*, the authors reported 3-year survival rates of 31% and 25% respectively with etoposide-cisplatin and carboplatin-paclitaxel regimens.

Concerning DCR, in our study, 76.5% (62/81) of patients had either response or stable disease at the first follow-up CT scan. Senan *et al.* reported similar results in the PROCLAIM study (70.7% and 80.7% respectively in the cisplatin-etoposide and cisplatin-pemetrexed doublet groups). We found an ORR of 43.2% (35/81), including complete and partial responses. This is lower than those reported in the meta-analysis by Steuer *et al.* (58% and 56% respectively in the cisplatin-etoposide and carboplatin-paclitaxel groups), but higher than those found in the two groups of the PROCLAIM study.

Finally, our interesting survival rates are corroborated by an overall recurrence rate (65.9%) that is slightly lower than observed in recent large trials. Indeed, in the phase III trial by Segawa *et al.*, the overall recurrence rate was 70.7% in the docetaxel-cisplatin group and 72.3% for the mitomycin-vindesine-cisplatin group [21]. Furthermore, in the PROCLAIM study, local-regional and distant relapse rates were respectively 57.8% and 50% in the pemetrexed-cisplatin group, and 62.1% and 45.8% in the cisplatin-etoposide group [12] versus 14.8% and 51.1% in our study. Moreover, in the meta-analysis by Steuer *et al.*, local-regional relapse rates were higher than ours (respectively 38% and 37% in Cisplatin-Etoposide and Carboplatin-Paclitaxel groups) [7].

Despite these results, it is also important to keep in mind that 19/89 patients had already experienced relapse at the first follow-up CT scan. These relapses mostly comprised distant metastatic progressions (17/19, 89.5%). It is noteworthy that 15 of the patients who relapsed early had not had cerebral MRI assessment prior to treatment, and half of them had cerebral recurrence at the first follow-up CT scan. This reveals the importance of performing cerebral

MRI rather than a cerebral CT scan before treatment in order to ensure better cerebral staging and prevent useless concurrent thoracic treatment for metastatic patients.

We performed univariate and multivariate analysis to better understand which patients would benefit from this concurrent treatment. The only statistically significant result was the RECIST response at the first follow-up CT scan. Logically, patients with complete or partial response have a better survival rate than those with stable or progressive disease (HR: 0.189; 95% CI, 0.094 to 0.379;  $p < 0.001$ ).

In our retrospective analysis, there were frequent albeit expected adverse events. The most common adverse event during the concurrent phase was esophagitis (93.3%), as observed in other trials. However, the occurrence of grade 3 or 4 (12.4%) esophagitis was acceptable and similar to rates found in the other trials using etoposide, docetaxel or pemetrexed platinum-based drug doublets [7,10,12]. This adverse event tends to improve quickly because only 4 patients (4.4%) suffered from a grade  $\geq 3$  esophagitis in the 6 months following the end of concurrent treatment. In addition, although frequent, this adverse event is manageable. In support of this, we observed that significant weight loss with  $\geq 3$  grade was very low (1.1%). Pneumonitis occurred in 36/89 patients (40.4%) in the six months following the end of concurrent treatment, with only 2 grade 3 events and no grade 4 or 5. Six patients presented delayed pneumonitis induced by radiation. Our rates are similar to those found in the literature. Indeed Liang *et al.* who compared paclitaxel-carboplatin to etoposide-cisplatin with concurrent thoracic radiation observed respectively 33.3% and 18.9% grade  $\geq 2$  radiation pneumonitis versus 20.2% in our study [26]. Hematologic toxicities were also acceptable with the docetaxel platinum-based drug doublet. Nonetheless, physicians should be attentive to lymphopenia, which was not uncommon, and could be a cause of more frequent infection in these fragile patients.

Finally, two other points plead in favor of the safety of this treatment schedule. Firstly, only 14.6% of patients missed more than two weekly courses of chemotherapy because of toxicity; and secondly, the general condition of the patients remained good at the end of concurrent treatment (77.5% with PS=0 or 1 and only one patient with PS  $\geq$  3).

To more easily compare our results with data coming from literature, we made a summary table of the important studies having analyzed the different drug doublet regimens in the treatment of stage III unresectable NSCLC with concurrent thoracic radiation therapy (**Table 6**).

Our study suffers from several limitations. Firstly, this is a retrospective study of a single cohort, with a relatively small sample size of only 89 patients. However, this is linked to the fact that we decided to select only patients with previously untreated and unresectable stage III NSCLC in order to obtain a homogeneous population. Secondly, we included patients who received induction chemotherapy, but in all cases, induction chemotherapy was a docetaxel and platinum based drug doublet (as during concurrent treatment). This is similar to what happens in real life practice, where thoracic radiation is often started after induction chemotherapy for organizational reasons. No recent paper has focused on the strictly weekly schedule of the docetaxel and platinum drug doublet with concurrent radiotherapy for Caucasian patients, which is the strength of our work.

	Steuer <i>et al.</i> [7]		Vokes <i>et al.</i> [11]			Senan <i>et al.</i> [12]		Segawa <i>et al.</i> [21]		Ahn <i>et al.</i> [22]	Kaderbhai <i>et al.</i>
	E-Cis	Carbo-P	G-Cis	P-Cis	V-Cis	Pem-Cis	E-Cis	D-Cis	MVP	D-Cis weekly	D-Platinum weekly
<b>No.</b>	3090	3728	62	58	55	301	297	99	101	420	89
<b>Radiation dose (Gy)</b>	63 (median)	64.6 (median)	66 (median)			63.2 (mean)	61.0 (mean)	58.8 (mean)	59.4 (mean)	66 (median)	66 (median)
<b>DCR (%)</b>	NS	NS	NS	NS	NS	80.7	70.7	96.7	92.1	58	76.5
<b>Median DFS (months)</b>	12	9.3	NS	NS	NS	11.4	9.8	13.4	10.5	8.1	14.3
<b>Median OS (months)</b>	19.6	18.4	18.3	14.8	17.7	26.8	25	26.8	23.7	20.6	29.9
<b>3-years survival (%)</b>	31	25	28	19	23	52	37	38.1	35.4	NS	43
<b>Esophagitis grade ≥ 3</b>	23	21	52	39	25	15.5	20.6	14	6	9.5	12.4
<b>Pneumonitis grade ≥ 3</b>	12	9.3	14	20	20	1.8	2.6	10	7	6.4	2.2
<b>Neutropenia grade ≥ 3</b>	54	23	51	53	27	24.4	44.5	22	39	2.6	3.4

**Table 6.** Comparison of efficacy and toxicity between the different chemotherapy schedules. Cis, Cisplatin; D, Docetaxel; DCR, Disease Control Rate; DFS, Disease Free Survival; E, Etoposide; G, Gemcitabine; Gy, Gray; MVP, Mitomycin-Vindesine-Cisplatin; NS, Not Specified; ORR, Objective Response Rate; OS, Overall Survival; P, Paclitaxel; V, Vinorelbine.

## **V. Conclusion**

In this retrospective study, we show the feasibility of concurrent radio-chemotherapy with weekly docetaxel and platinum-based chemotherapy in locally advanced (stage III) NSCLC. We observed survival rates that were at least similar to, if not higher than those observed with other doublets of chemotherapy conventionally used in this indication. The toxicity of this association was acceptable, with mainly manageable esophagitis. The results warrant validation in a larger, prospective study, before this doublet can be recommended as standard of care for locally advanced NSCLC in the future.

## **REFERENCES:**

- [1] A Jemal, MJ Thun, LA Ries, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100: 1672– 1694.
- [2] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:584-594.
- [3] Van Meerbeeck JP: Staging of non-small cell lung cancer: consensus, controversies and challenges. *Lung Cancer.* 2001;34(Suppl 2): S-95-S107.
- [4] Bezjak A, Temin S, Franklin G, et al. Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33:2100-2105.
- [5] Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:vi89-vi98.
- [6] Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol.* 2015;33:567-574.
- [7] Steuer CE, Behera M, Ernani V, et al. Comparison of concurrent use of thoracic radiation with either carboplatin-paclitaxel or cisplatin-etoposide for patients with stage III non-small-cell lung cancer: a systematic review. *JAMA Oncol* 10.1001/jamaoncol.2016.4280

- [8] Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. On behalf of the Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group: 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.
- [9] Auperin 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.
- [10] Wang L, Wu S, Ou G, 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.* 2012;77(1):89-96.
- [11] Vokes EE, Herndon JE 2<sup>nd</sup>, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol.* 2002;20(20):4191-4198.
- [12] Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-962.
- [13] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomized, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:187-199.
- [14] Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, et al. Panel Members: 2<sup>nd</sup> ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: Locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26:1573-1588.
- [15] Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008;26:5755-5760.
- [16] Vokes EE, Herndon JE 2<sup>nd</sup>, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007;25:1698-1704.
- [17] Creane M, Seymour CB, Colucci S, et al. Radiobiological effects of docetaxel (Taxotere): a potential radiation sensitizer. *Int J Radiat Biol.* 1999;75(6):731-737.
- [18] Mason K, Staab A, Hunter N, et al. Enhancement of tumor radioresponse by docetaxel: involvement of immune system. *Int J Oncol.* 2001;18:599-606.
- [19] Mudad R, Ramsey M, Kovitz K, et al. Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a dose finding study. *Lung Cancer.* 2003;39(2):173-177.

- [20] Wu HG, Bang YJ, Choi EK, et al. Phase I study of weekly docetaxel and cisplatin concurrent with thoracic radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):75-80.
- [21] Segawa Y, Katsuyuki K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3299-3306.
- [22] Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using Docetaxel and Cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol.* 2015; 33(24):2660-2666.
- [23] Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1748-1756.
- [24] Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4397-4404.
- [25] Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, 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.* 2010;28:3739-3745.
- [26] Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin vs paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2017;28(4):777-783.

## CONCLUSIONS

Le traitement de référence des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade III localement avancés non résecables repose aujourd'hui sur une association concomitante de radio-chimiothérapie. La réalisation d'une irradiation séquentielle après chimiothérapie première est une option chez des patients fragiles ou en cas de volume tumoral trop important à l'initiation du traitement. L'adjonction d'une chimiothérapie d'induction et/ou de consolidation afin d'encadrer la radio-chimiothérapie concomitante n'est à l'heure actuelle pas un standard. Néanmoins, la réalisation d'une chimiothérapie première seule avant initiation de la phase concomitante est assez fréquente dans la pratique courante, en raison d'un délai indispensable et souvent incompressible nécessaire à la préparation et la mise en place de l'irradiation. Cette dernière doit délivrer au minimum 60 Gray, et idéalement 66 Gray en concomitant, avec un fractionnement de 2 Gray par fraction quotidienne.

Trois schémas de chimiothérapie sont actuellement classiquement utilisés à travers le monde : Cisplatine-Navelbine, Cisplatine-Etoposide et Carboplatine-Paclitaxel. Les résultats de survie et de toxicité de ces trois protocoles sont assez proches, et aucun d'eux ne constitue un réel standard. D'autres molécules de troisième génération ont été évaluées à l'instar du Pemetrexed dans les CBNPC de type histologique non épidermoïde avec des résultats très intéressants.

Le manque de données dans la littérature concernant le doublet sel de platine-Docétaxel dans cette indication, et notamment de la forme hebdomadaire d'injection de ces deux agents cytotoxiques en cours d'irradiation concomitante, nous a donc poussé à évaluer nos pratiques au Centre Georges-François LECLERC. En effet, sur la base du caractère radio-sensibilisant des deux molécules, nous utilisons ce doublet dans cette indication depuis une quinzaine d'années.

A l'heure actuelle, seules deux études de phase III ont testé un doublet à base de Docétaxel et sel de platine dans la prise en charge des CBNPC de stade III non résecables en concomitant d'une irradiation thoracique. La plus ancienne des deux a été menée par Segawa *et al.* Les résultats qui y sont rapportés sont très intéressants avec des survies au moins équivalentes, voire même supérieures à celles retrouvées dans la littérature avec les trois protocoles classiquement utilisés. Dans cette étude, le schéma d'injection des deux molécules n'était pas strictement hebdomadaire et la dose totale d'irradiation était limitée à 60 Gray.

La seconde étude de phase III menée par Ahn *et al.* est la seule à avoir exploré l'association sel de platine-Docétaxel en concomitant d'une irradiation thoracique avec un schéma d'injection hebdomadaire des deux agents cytotoxiques, dans cette indication. Celle-ci a permis d'obtenir des médianes de survies équivalentes à celles retrouvées avec les autres doublets de chimiothérapie habituellement utilisés en phase concomitante. La tolérance était acceptable et attendue. Cette étude n'incluait cependant que des patients asiatiques ne permettant pas d'extrapoler ces résultats à une population caucasienne.

Au sein de notre cohorte de 89 patients présentant un CBNPC localement avancé de stade III non résecable traités par radio-chimiothérapie concomitante, reposant sur un doublet sel de platine-Docétaxel, les injections étaient réalisées de façon hebdomadaire lors de la phase concomitante. La dose totale d'irradiation était de 66 Gray. Nos analyses apportent des résultats très intéressants avec notamment des médianes de survie au moins équivalentes à celles obtenues avec les trois doublets classiquement utilisés. Nos résultats en termes de survie sont superposables à ceux retrouvés dans le bras « Cisplatine-Docétaxel » de la phase III de Segawa *et al.*, et semblent meilleurs que ceux retrouvés dans l'essai de Ahn *et al.* Ces bons résultats de survie sont corroborés par un taux de contrôle de la maladie, et un taux de survie globale à 3 ans intéressants. La tolérance de notre association est attendue, acceptable et comparable à celle objectivée avec les autres doublets utilisés. Elle semble meilleure qu'avec le schéma d'injection

utilisé dans l'essai de phase III de Segawa *et al.*, notamment concernant la toxicité pulmonaire et hématologique.

Ainsi, à travers ce travail rétrospectif, nous apportons la preuve de la faisabilité de l'association sel de platine-Docétaxel en concomitant d'une irradiation thoracique chez des patients présentant un CBNPC localement avancé de stade III non résécable. Les résultats de survie et de toxicité retrouvés encouragent fortement la réalisation d'un essai prospectif afin de peut-être faire de ce schéma, un standard dans la prise en charge de ces patients.

  
Le Président du jury,  
Pr. François GHIRINGHELLI

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 20 Août 2018  
Le Doyen

  
Pr. M. MAYNADIÉ

**BIBLIOGRAPHIE**

**AVANT PROPOS**

1. Siegel RL, Miller KD, and Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Manczuk M, *et al.* Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med.* 2016;4(8):150.
3. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, *et al.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv1-iv21.
4. Steuer CE, Behera M, Ernani V, *et al.* Comparison of concurrent use of thoracic radiation with either carboplatin-paclitaxel or cisplatin-etoposide for patients with stage III non-small-cell lung cancer: a systematic review. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1120-1129.
5. Bezjak A, Temin S, Franklin G, *et al.* Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2100-2105.
6. Cartier L, Fournel P. Principes et traitements par chimiothérapie et radiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules. *EMC, Pneumologie.* 2009;6-002-L-12.
7. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, *et al.* Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-199.
8. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J.* 1995;311(7010):899-909.

9. Furuse K, Fukuoka KM, Kawahara M, *et al.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2692-2699.
10. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, *et al.* Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1452-1460.
11. Fournel P, Robinet G, Thomas P, *et al.* Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5910-5917.
12. Aupérin A, Le Péchoux 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(13):2181-2190.
13. Kim HY, Ahn SJ, Kim YC, *et al.* Predictive factors for survival and correlation to toxicity in advanced Stage III non-small cell lung cancer patients with concurrent chemoradiation. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(2):144-151.
14. Warner A, Dahele M, Palma DA, *et al.* Factors associated with early mortality in patients treated with concurrent chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(3):612-620.
15. Vokes EE, Herndon JE 2<sup>nd</sup>, Crawford J, *et al.* Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol.* 2002;20(20):4191-4198.

16. Descourt R, Vergnenègre A, Barlési F, *et al.* Oral vinorelbine and cisplatin with concurrent radiotherapy after induction chemotherapy with cisplatin and docetaxel for patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the GFPC 05-03 study. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):351-357.
17. Ratanatharathorn V, Lorvidhaya V, Maoleekoonpaibroj S, *et al.* Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):257-265.
18. Lau D, Leigh B, Gandara D, *et al.* Twice-weekly paclitaxel and weekly carboplatin with concurrent thoracic radiation followed by carboplatin/paclitaxel consolidation for stage III non-small-cell lung cancer: A California Cancer Consortium phase II trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):442-447.
19. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, *et al.* Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):567-574.
20. Liang J, Bi N, Wu S, *et al.* Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2017;28(4):777-783.
21. Gadgeel SM, Ruckdeschel JC, Patel BB, *et al.* Phase II study of pemetrexed and cisplatin, with chest radiotherapy followed by docetaxel in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(5):927-933.
22. Xu Y, Ma S, Ji Y, *et al.* Concomitant chemoradiotherapy using pemetrexed and carboplatin for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of a phase II study. *Lung Cancer.* 2011;72(3):327-332.

23. Senan S, Brade A, Wang LH, *et al.* PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-962.
24. Vokes EE, Herndon JE 2<sup>nd</sup>, Kelley D, *et al.* Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1698-1704.
25. Hanna NH, Neubauer M, Yiannoutsos C, *et al.* Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5755-5760.
26. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, *et al.* Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol.* 2013;8(9):1181-1189.
27. Belani CP, Choy H, Bonomi P, *et al.* Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5883-5891.
28. Fournel P, Vergnenègre A, Robinet G, *et al.* Induction or consolidation chemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiation: a randomised phase II trial GFPC - IFCT 02-01. *Eur J Cancer.* 2016;52:181-187.
29. Garrido P, Rosell R, Arellano A, *et al.* Randomized phase II trial of non-platinum induction or consolidation chemotherapy plus concomitant chemoradiation in stage III

- NSCLC patients: mature results of the Spanish Lung Cancer Group 0008 study. *Lung Cancer*. 2013;81(1):84-90.
30. Van Houtte P, Paesmann M, Choy H, *et al*. Consolidation or induction chemotherapy for non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: an individual patients data metaanalysis of phase II/III trials. *Radiother Oncol*. 2014;111:S23.
31. Perez CA, Stanley K, Rubin P, *et al*. Patterns of tumor recurrence after definitive irradiation for inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980;6(8):987-994.
32. Sim S, Rosenzweig KE, Schindelheim R, *et al*. Induction chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation therapy in the definitive treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):660-665.
33. Turrisi AT 3<sup>rd</sup>, Kim K, Blum R, *et al*. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340(4):265-271.
34. Saunders M, Dische S, Barrett A, *et al*. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet*. 1997;350(9072):161-165.
35. Sause W, Kolesar P, Taylor S, *et al*. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*. 2000;117(2):358-364.
36. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, *et al*. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(22):2788-2797.

37. Creane M, Seymour CB, Colucci S, *et al.* Radiobiological effects of docetaxel (Taxotere): a potential radiation sensitizer. *Int J Radiat Biol.* 1999;75(6):731-737.
38. Mason K, Staab A, Hunter N, *et al.* Enhancement of tumor radioresponse by docetaxel: involvement of immune system. *Int J Oncol.* 2001;18(3):599-606.
39. Segawa Y, Katsuyuki K, Takigawa N, *et al.* Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3299-3306.
40. Mudad R, Ramsey M, Kovitz K, *et al.* Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a dose finding study. *Lung Cancer.* 2003;39(2):173-177.
41. Wu HG, Bang YJ, Choi EK, *et al.* Phase I study of weekly docetaxel and cisplatin concurrent with thoracic radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):75-80.
42. Jain AK, Hughes RS, Sandler AB, *et al.* A phase II study of concurrent chemoradiation with weekly docetaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by consolidation chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2009;4(6):722-727.
43. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, *et al.* Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2660-2666.

**TITRE DE LA THESE : EVALUATION DU DOUBLET DE CHIMIOThERAPIE SEL DE PLATINE-DOCETAXEL HEBDOMADAIRE EN CONCOMITANT DE LA RADIOTHERAPIE THORACIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES NON OPERABLES DE STADE III.**

**AUTEUR : COURECHE-GUILLAUME KADERBHAI**

**RESUME :**

Le cancer bronchique représente un problème majeur de santé publique puisqu'il s'agit de la première cause de décès par cancer dans le monde. Le diagnostic du carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC), type histologique représentant 80% de l'ensemble des cas, est souvent réalisé à un stade avancé. Le traitement de référence des CBNPC de stade III localement avancés non opérables, représentant 30% de l'ensemble des CBNPC diagnostiqués, repose actuellement sur une stratégie curative associant radiothérapie et chimiothérapie de façon concomitante. Trois schémas de chimiothérapie sont classiquement utilisés dans cette indication : Cisplatine-Navelbine, Cisplatine-Etoposide et Carboplatine-Paclitaxel, avec des résultats de survie et de toxicité assez proches. Le doublet sel de platine-Docétaxel n'a que très peu été étudié dans cette indication, à la différence de son indication en phase métastatique.

L'objectif de nos travaux était d'évaluer de façon rétrospective l'efficacité et la tolérance de l'association sel de platine-Docétaxel hebdomadaire en concomitant d'une irradiation thoracique délivrant 60 à 66 Gy. Pour cela, nous avons inclus 89 patients consécutivement traités au centre anti-cancéreux Georges-François LECLERC de Dijon entre 2005 et 2014 avec cette association, pour un CBNPC localement avancé de stade III non opérable. Les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction à partir du même doublet étaient également inclus.

Sur le premier scanner de contrôle faisant suite au traitement concomitant, un taux de contrôle de la maladie de 76,5 % a été mis en évidence avec cette association. Les médianes de survie sans récurrence et de survie globale étaient respectivement de 14,3 mois et 29,9 mois. Le taux de survie à 3 ans était de 43%. Deux tiers des patients traités (65,9%) présentaient une rechute de la maladie. Durant la phase concomitante, 29,2% des patients ont présenté un effet indésirable de grade 3 ou 4 en lien avec le traitement. Le plus fréquent d'entre eux était l'œsophagite (12,4% des patients traités). La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou plus diminuait à 13,5% après la fin de la phase concomitante.

Dans cette étude rétrospective, nous apportons la preuve de la faisabilité de cette association dans la prise en charge des patients présentant un CBNPC de stade III non opérable. En effet, les données obtenues relatives au taux de contrôle de la maladie et à la survie sont au moins équivalentes à celles retrouvées dans la littérature avec les autres doublets classiquement utilisés dans cette indication. De surcroît, la toxicité de cette association est acceptable avec principalement une œsophagite en cours de traitement. La validation de cette association au sein d'un essai prospectif permettrait peut-être d'en faire un standard dans cette indication dans le futur.

**MOTS-CLES : CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES ; LOCALEMENT AVANCE, STADE III, RADIO-CHIMIOThERAPIE ; DOCETAXEL HEBDOMADAIRE**