



**UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans
le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules
localement avancés : résultats cliniques et topographie des
rechutes, expérience du Centre Oscar Lambret**

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2022 à 18h
au Pôle Formation
par Thomas LE ROY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Monsieur le Docteur Eric DANSIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Florence LE TINIER

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	7
EPIDÉMIOLOGIE.....	7
DIAGNOSTIC.....	9
STAGING.....	10
PRISE EN CHARGE.....	10
Localisés : stades I et II.....	10
Localement avancés : stade IIIA, IIIB, IIIC.....	11
EVOLUTION DE LA RTCT DANS LES CBNPC LOCALEMENT AVANCÉS.....	13
LA RCMi	17
LA DÉLINÉATION.....	21
Du primitif.....	21
Ganglionnaire.....	21
LA RCMi DANS LE CBNPC LOCALEMENT AVANCÉ.....	22
LES AVANTAGES ET LES INCONVÉNIENTS DE LA RCMi DANS LE CBNPC.....	23
Les avantages.....	23
Les inconvénients.....	24
GESTION DES MOUVEMENTS DE LA TUMEUR.....	25
Les techniques passives.....	25
Les techniques actives.....	26
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	27
ARTICLE : IMRT in the treatment of locally advanced NSCLC : clinical outcomes and pattern of relapses, experience from the Oscar Lambret Center.....	29
DISCUSSION.....	54
ANALYSE DES RÉSULTATS CLINIQUES	54
ANALYSE DES RECHUTES.....	57
TOXICITÉS.....	60
PERSPECTIVES.....	62
L'escalade de dose.....	62
Les traitements systémiques.....	64
Immunothérapie.....	64
Thérapie ciblées.....	65
CONCLUSION.....	67
RÉFÉRENCES.....	68
ANNEXES.....	72

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AUC : Area under curve

CBP : cancer broncho-pulmonaire

CBPC : cancer bronchique à petites cellules

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CML : Collimateur multi-lames

CTV : Clinical target volume

EBUS : Endobronchial ultrasound ou Echo-endoscopie bronchique avec ponction
trans-bronchique écho-guidée

EGFR : Epithelial growth factor receptor

Gy : Gray

HAS : Haute autorité de santé

IFT : Involved field radiation therapy

INF : isolated nodal failure

IFRT : involved field radiation therapy

ITV : Internal target volume

OAR : Organe à risque

PTV : planning target volume

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RMM = respiratory motion management

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RTCT : radiochimiothérapie

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

RT-3D : Radiothérapie conformationnelle 3D

TEP-TDM : tomographie par émission de positons

TKI : inhibiteur de tyrosine kinase

TPS : treatment planning system

I) Introduction

1) Épidémiologie des cancers broncho-pulmonaires en France.

Avec une incidence de 46 363 nouveaux cas estimés en 2018 (1) le cancer broncho-pulmonaire (CBP) représente le 2^{ème} cancer en termes d'incidence chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme.

Il reste le cancer le plus mortel avec 33 117 décès enregistrés en 2018 (soit 21,9% des décès par cancers en France sur un total de 157 000), et représente donc un enjeu de santé publique majeur.

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.

La répartition des nouveaux cas reste majoritairement masculine, même si depuis plusieurs années, l'incidence chez les hommes se stabilise, *a contrario* des femmes chez qui l'incidence est en hausse (+5,3% en 2018).

De ce fait, le ratio hommes/femmes est passé de 9,6 en 1990 à 2,2 en 2018.

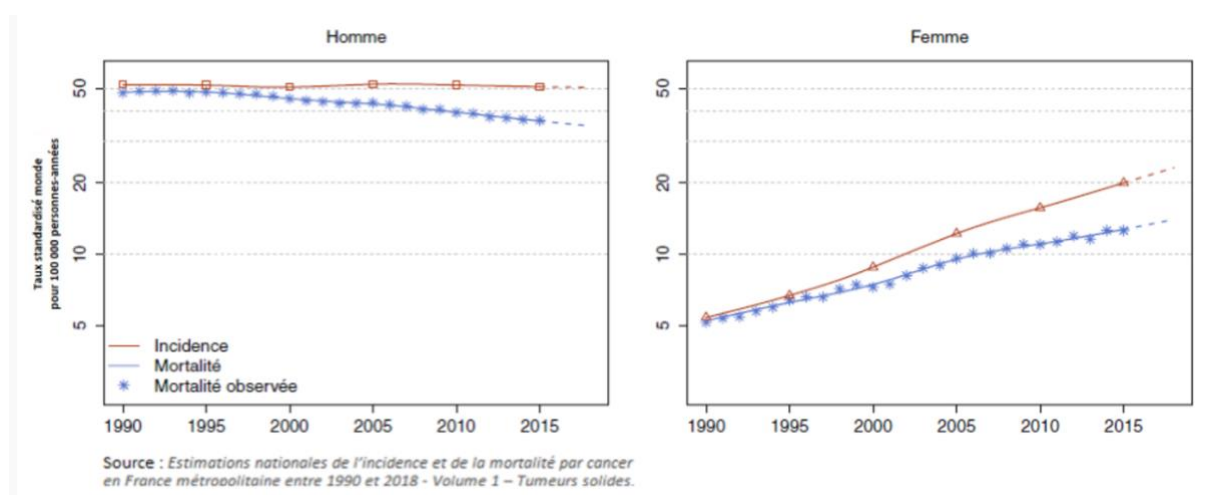


Figure 1 : évolution de l'incidence et de la mortalité en fonction du sexe (1)

Cette disparité homme/femme s'explique par la modification des habitudes et du mode de vie, en effet, si la consommation tabagique se stabilise chez l'homme, elle ne cesse de croître chez la femme. (1)

Le CBP est théoriquement accessible à une stratégie de prévention primaire, en effet le facteur de risque principal est identifié : le tabac (il est admis que près de 90% des CBP sont en lien direct avec le tabagisme). A noter que l'instauration d'un dépistage organisé dans les populations à risque a été étudié par la HAS en 2016 et n'a finalement pas été retenu. (2)

Il convient également de rappeler les autres facteurs de risque de CBP : l'amiante qui est le deuxième facteur de risque environnemental identifié (dans près de 15% des CBP, une exposition environnementale est retrouvée), les rayonnements ionisants, le radon, le silice, les hydrocarbures polycycliques, la susceptibilité génétique.

Le CBP se décompose en deux grandes entités, les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent la forme histologique la plus fréquente des cancers du poumon (85% des cas). Les CBNPC sont en différents sous-types histologiques dont les deux majoritaires sont l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde. Les autres sous-types sont représentés notamment par les carcinomes à grandes cellules, les carcinomes sarcomatoïdes, les carcinomes adénoquameux et les carcinomes non à petites cellules sans précisions.

La survie à 5 ans standardisée est de l'ordre de 20% actuellement, tous stades confondus. (1) Elle était de 13% dans les années 90.

Cette survie est étroitement corrélée au stade, avec un pronostic favorable en cas de découverte précoce, jusqu'à 75-90% de survie à 5 ans pour les stades IA, et un pronostic sombre en cas de stade IV avec <10% survie à 5 ans.

Les autres facteurs pronostiques défavorables connus sont les suivants : le stade OMS, l'amaigrissement, un taux de LDH élevé, l'anémie et l'hyperleucocytose. (3)

2) Diagnostic

Le diagnostic est histologique, et repose sur la fibroscopie endobronchique (ou la biopsie sous scanner en cas de lésion périphérique) permettant ainsi de connaître le sous-type histologique et de réaliser des études immuno-histochimique qui peuvent avoir un impact sur la prise en charge, avec notamment l'étude des gènes EGFR, ALK, ROS1 ou l'expression de PDL1.

Le bilan pré-thérapeutique comprend un scanner thoracique en coupe millimétrique, une IRM cérébrale (ou à défaut un scanner injecté) ainsi qu'une tomographie par émission de positons (TEP-TDM). (4)

Une évaluation précise de l'atteinte ganglionnaire médiastinale est primordiale en raison de l'impact majeur sur le pronostic et les stratégies thérapeutiques. Ainsi, en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire médiastinale, elle doit idéalement être confirmée par un prélèvement au moyen de biopsies endobronchiques écho-guidées, de médiastinoscopie voir de biopsies trans-œsophagiennes.

3) Le staging des cancers broncho-pulmonaires.

La stadification des cancers pulmonaires repose sur la 8^{ème} édition de la classification TNM actualisée en 2017. (Annexe 1)

De cette classification découle la stadification suivante permettant la prise de décision thérapeutique en RCP.

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 1 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d’après (4))
Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

Figure 2 : classification des stades du CBNPC (4)

4) Prise en charge des CBNPC

a. Localisés : Stade I et II

En absence de contre-indication opératoire, une chirurgie d’exérèse complète est recommandée (la lobectomie restant le standard dès qu’elle est possible), par un chirurgien spécialiste expérimenté. Il s’y associe un curage ganglionnaire des zones de drainage anatomique.

En cas de contre-indication opératoire, une radiothérapie à visée curative en conditions stéréotaxiques est recommandée, avec des résultats comparables. (5)

b. Localement avancés : Stade IIIA, IIIB et IIIC

Un tiers des CBNPC sont classés comme localement avancés au diagnostic (6). Lorsqu'une résection chirurgicale est possible (notamment dans les stades IIIA), elle doit être favorisée. En cas de non résécabilité ou de contre-indication opératoire, la radiothérapie associée à la chimiothérapie est le traitement de référence, si l'état du patient le permet.

Dans ce cas, il convient de réaliser idéalement une radio-chimiothérapie concomitante, chez les patients OMS 0-1, de moins de 75 ans et sans lourdes comorbidités, à la dose de 66 Gy couplée à une chimiothérapie à base de sel de platine pour un total de 2 à 4 cures.

Les sels de platine sont validés dans l'indication de radio-chimiothérapie concomitante en association à la Vinorelbine, au Paclitaxel, à l'Etoposide et au Pemetrexed (4).

Le doublet de chimiothérapie le plus utilisé en France est l'association Cisplatine-Vinorelbine, suite à l'étude CALGB 94-31 (7) qui a constaté un rapport efficacité/tolérance supérieur aux autres traitements.

Même si la radio-chimiothérapie concomitante reste le standard, un schéma séquentiel peut également être proposé, notamment chez les patients fragiles et/ou âgés.

Bien qu'étant inférieur au schéma concomitant dans la population générale (6), il a été retrouvé dans une analyse rétrospective de la National Cancer Database un bénéfice en survie de 9% de la chimiothérapie séquentielle par rapport à la

chimiothérapie concomitante chez les patients de plus de 70 ans (8) . Ces résultats s'expliquent notamment par une diminution des toxicités œsophagiennes et pulmonaires.

En cas de contre-indication à la chimiothérapie, une radiothérapie exclusive est réalisée. (4)

Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante et en l'absence de progression ou de contre-indication, il est recommandé depuis février 2019 chez les patients dont la tumeur exprime un PDL1 $\geq 1\%$ un traitement par Durvalumab en consolidation pendant 12 mois . Ce traitement doit débuter dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie. (9)

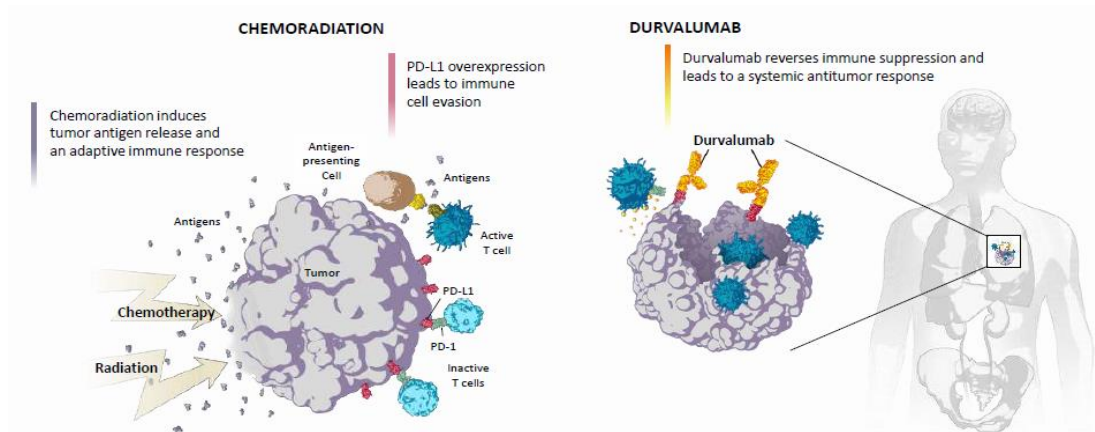


Figure 3 : mécanisme d'action du Durvalumab après radio-chimiothérapie(9)

5) L'évolution de la radio-chimiothérapie dans la prise en charge des CBNPC

localement avancés.

	CHART (1997)	CHARTWELL (2011)	Méta analyse de A.Aupérin (2010)	RTOG 0617 (2015)	PACIFIC (2017)
Rationnel	Essai d'hyperfractionnement et d'accélération de la radiothérapie	Schéma CHART sans les week-ends	Apport de la chimiothérapie concomitante versus séquentielle	Tentative d'escalade de dose et d'ajout de Cetuximab	Ajout de Durvalumab en adjuvant après RTCT concomitante
Dose	54 Gy	60 Gy	48.5-66 Gy	74 Gy + chimiothérapie	54-66 Gy
Étalement	12 jours consécutifs	18 jours sans les week-ends	24-33 jours	37 jours	27-33 jours
Fractionnement	3 x 1,5 Gy quotidien	3 x 1,5 Gy quotidien du lundi au vendredi	2-3 Gy	2Gy quotidien	2 Gy quotidien
Survie à 2 ans	29%	30%	35,6%	44.6 %	66,3% (vs 55,3%)

En 1995, une première méta-analyse du NSCLCCC, retrouve un bénéfice en survie de 3 % à 2 ans de la chimiothérapie en association à la radiothérapie dans la prise en charge du CBNPC localement avancé. Le gain était modéré (3% à 2 ans), mais restait néanmoins significatif. (10)

En 1997 paraissent les résultats de l'étude CHART (11) qui retrouve un avantage à l'hyperfractionnement et l'accélération (1,5 Gy trois fois par jour pendant 12 jours) avec une amélioration de la survie à 2 ans (29% vs 20%) ainsi qu'un meilleur contrôle local que le schéma standard de 60 Gy en 30 fractions. Cette étude

souligne l'importance de la repopulation tumorale dans les causes d'échec du traitement par radiothérapie.

Il a d'ailleurs été constaté plus tard en 2006 que la durée du traitement entre le premier jour de chimiothérapie et le dernier jour d'irradiation était le meilleur facteur prédictif de la survie dans le cancer du poumon localisé ou localement avancé (12).

En 2010, dans la méta-analyse de Aupérin et al. (6), il est retrouvé que l'administration concomitante plutôt que séquentielle de la chimiothérapie apporte un gain en survie (bénéfice absolu de 4,5% à 5 ans) ainsi qu'en contrôle local de la maladie, mais au détriment de toxicités plus importantes. Dès lors, la radio-chimiothérapie concomitante devient un standard de traitement.

En 2011, paraissent les résultats de l'étude CHARTWELL (*CHART week-end less*) qui compare le même schéma de traitement que l'étude CHART, mais sans traitement le week-end pendant 18 jours, soit 60 Gy en 2,5 semaines contre 66 Gy en 6,5 semaines. Cette étude ne retrouvait pas de bénéfice en survie globale du schéma expérimental. Néanmoins, il est important de noter que dans les études CHART et CHARTWELL, la décision d'une chimiothérapie était laissée à la discrétion du médecin et que dans les analyses en sous-groupes, notamment de CHARTWELL, les patient ayant reçu une chimiothérapie complémentaire bénéficiaient du schéma hyperfractionné et accéléré. (13)

En 2012, une méta analyse sur données individuelles publiée par Mauguen et al. (14) a comparé la radiothérapie accélérée au schéma standard avec ou sans chimiothérapie concomitante et a retrouvé une augmentation de la survie globale de 2,5% à 5 ans dans le groupe accéléré (HR 0,88 soit une réduction de 12% du risque de décès), au prix d'une majoration de l'incidence des œsophagites.

En raison de la fréquence des rechutes loco-régionales après radio-chimiothérapie, avec des taux constatés d'environ 30% à 3 ans (6), la question de l'escalade de dose s'est imposée.

Il est ainsi apparu que la dose de 74 Gy en 37 fractions de 2 Gy était la dose maximale tolérée d'après l'étude du RTOG 0117. (15) (16)

Par conséquent, en 2015, l'étude du RTOG 0617 a comparé la radio-chimiothérapie concomitante avec une escalade de dose de 74 Gy sur l'ensemble du volume tumoral au schéma standard de 60 Gy. De façon surprenante, il en a résulté une meilleure médiane de survie dans le bras standard 60 Gy (28.7 mois) par rapport au bras d'escalade de dose à 74 Gy (20.3 mois). (17) La réactualisation des données de survie à 5 ans retrouve la même tendance avec 32,1% de survie dans le groupe 60 Gy et 18,3% dans le groupe 74 Gy. (18)

Plusieurs hypothèses ont été invoquées pour expliquer ces résultats. Premièrement, l'augmentation de la toxicité pulmonaire, œsophagienne et cardiaque pourrait avoir masqué le bénéfice en survie de l'escalade de dose. Deuxièmement, la nécessité de découverte du PTV chez certains patients pour respecter les contraintes de dose aux organes à risque a entraîné une augmentation des taux de récurrence locale avec 38,6% de récurrence locale à 2 ans dans le bras expérimental contre 30,7% dans le bras standard. (17, 18)

A noter que dans cet essai la méthode de prescription de la radiothérapie était différente de celle que nous pratiquons en France. La dose était prescrite afin que 99% du PTV reçoive 93% ou plus de la dose prescrite, alors que nous prescrivons afin que 95% du PTV reçoive 95% ou plus de la dose prescrite.

A noter également que cette étude a évalué l'ajout de Cetuximab à la radio-chimiothérapie, qui s'est avéré sans effet sur la survie en population non sélectionnée, mais avec une tendance à l'amélioration de la survie chez les patients avec une forte expression de l'EGFR.

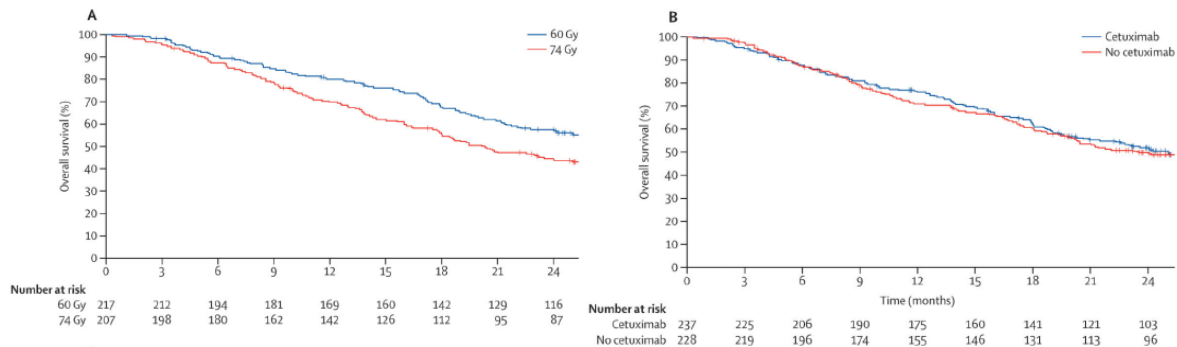


Figure 4 : RTOG 0617 : Courbes de survie en fonction de la dose (A) et de l'utilisation de Cetuximab (B) (17)

En 2017, paraissent les résultats de l'étude PACIFIC, entraînant l'indication de Durvalumab en traitement de consolidation après radio-chimiothérapie concomitante chez les patients exprimant n'ayant pas progressé et exprimant $\geq 1\%$ de PDL1. Ce traitement a démontré une nette amélioration de la survie globale, avec une médiane de survie de 47,5 mois versus 29,1 mois pour le placebo. Ces résultats restent constants dans les études de survie à long terme, avec un taux de survie à 5 ans estimé à 42.9% dans le bras expérimental contre 33.4% dans le bras placebo. L'AMM du traitement est parue en février 2019. (9) (19) (20)

6) La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

a. Généralités

La RCMI est une technique de radiothérapie permettant le traitement de volumes complexes au moyen d'un collimateur multi-lames (CML), en limitant la dose reçue par les tissus sains.

Ce CML est placé devant l'accélérateur, et les différentes lames de plomb qui le composent vont venir se déplacer au cours de la séance d'irradiation afin de produire un faisceau d'intensité modulée, et permettant donc de s'adapter à la forme des structures anatomiques.

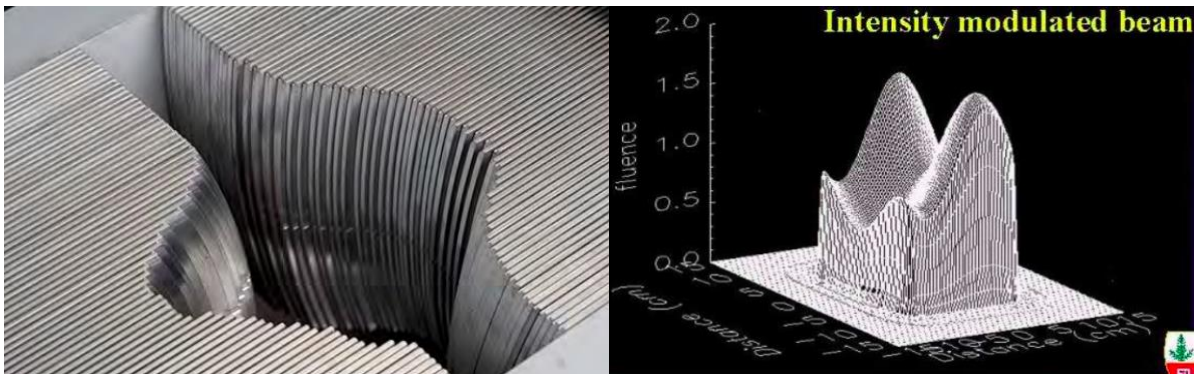


Figure 5 : Collimateur multi-lames produisant un faisceau d'intensité modulé

C'est cette technique qui permet à la fois une répartition homogène de la dose dans le volume cible et une majoration du gradient de dose et donc une épargne optimale des structures saines adjacentes au volume cible.

Elle nécessite obligatoirement une imagerie embarquée afin de pouvoir contrôler avant chaque séance le volume cible et le positionnement du patient.

Ce processus est rendu possible au moyen de la planification inverse. En amont du traitement, le physicien médical fournit au système des contraintes de doses à délivrer aux organes sains et aux volumes cibles tumoraux. Le treatment planning

system (TPS) va par la suite pouvoir, grâce à un processus itératif, déterminer la balistique, le positionnement des champs de traitement ainsi que la modulation de l'intensité de l'irradiation afin de se rapprocher au maximum des objectifs initiaux.

Cette technique d'irradiation a su s'imposer ces dernières années dans certaines localisations tumorales, où elle est devenue un standard de traitement, notamment en cancérologie cervico-faciale, en gynécologie et en urologie (21-26).

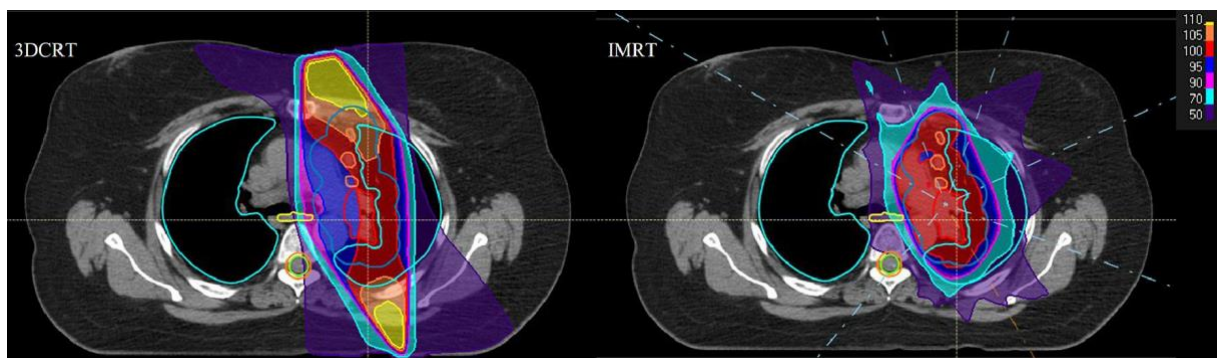


Figure 6 : Comparaison de dosimétrie 3D et IMRT (38)

Actuellement, il n'existe pas de preuve formelle en oncologie thoracique de la supériorité de la RCMI par rapport à la radiothérapie 3D dans une étude prospective randomisée. Les études récentes basées majoritairement sur des séries rétrospectives semblent suggérer une amélioration de la survie par diminution des toxicités cardiaques, pulmonaires et œsophagiennes, même si certains résultats sont discordants. (27-39).

Les seules données prospectives sont une analyse secondaire de sous-groupe du RTOG 0617, qui a comparé le sous-groupe de patients traités par RT-3D au sous-groupe de patients traités par RCMI. Aucune différence n'a été retrouvée, que ce soit en termes de survie globale ou de toxicité. La présence de facteurs pronostics défavorables ayant potentiellement amené le radiothérapeute à choisir la RCMI, (plus

de stades IIIB et une taille de PTV supérieure dans le sous-groupe RCMI), pourrait masquer le bénéfice de la technique . (37)

b. Les différents types de RCMI

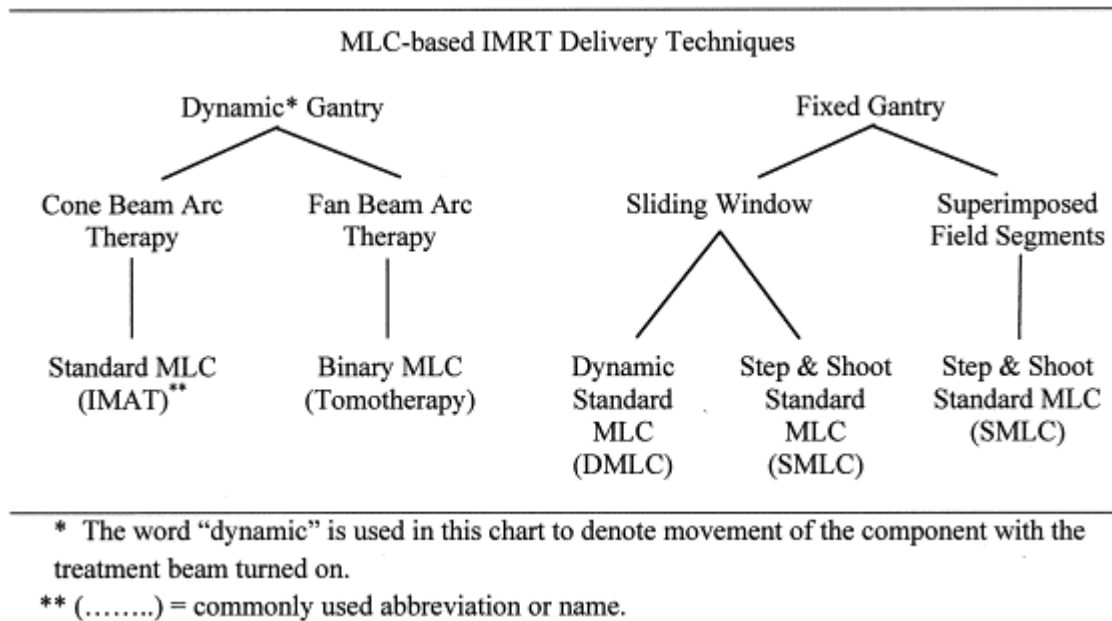


Figure 7 : les différents types de RCMI, (source : *IJROBP, Galvin et al, 2003*)

i. La RCMI Statique

Dans le cas de la RCMI statique, le bras de l’accélérateur est fixe pendant l’irradiation, et utilise en général de 5 à 9 faisceaux, avec différents angles d’incidence convergents vers un même point. Plus les volumes cibles sont complexes, avec notamment une proximité des OARs ou des concavités , plus le nombre de faisceaux nécessaire augmente pour être le plus conformationnel possible.

Il existe deux grandes familles que sont le “step and shoot” et le “sliding window”.

La RCMI de type “step and shoot” consiste en l’addition d’irradiations successives, réalisées sous plusieurs angles d’incidence à l’aide de faisceaux fixes et homogènes. Le bras de l’accélérateur va se déplacer entre chaque irradiation successive et le CML va s’adapter à une nouvelle forme de champ de traitement, autant de fois qu’il y a de faisceaux d’irradiation prévu.

La RCMI de type “sliding window”, appelée RCMI dynamique est une irradiation réalisée en continu, de manière simultanée au déplacement des lames du CML. La vitesse des lames associée au changement de position permet de créer un faisceau d’intensité modulée.

ii. La RCMI Rotationnelle

Dans le cas de la RCMI rotationnelle, le mouvement continu des lames du CML est associé à une rotation continue du bras d’irradiation. Cette technique permet de faire varier au cours de la séance la vitesse de déplacement des lames, la vitesse de rotation de la source et le débit de dose, afin de créer un faisceau d’irradiation toujours plus conformationnel.

1. *Arcthérapie*

L’arcthérapie permet une irradiation en continue sur un arc entier ou partiel. C’est grâce à la fois à la modulation de la vitesse de rotation du bras de l’accélérateur, au CML et au débit de dose qu’un faisceau modulé va être créé. Cette technique permet un traitement rapide, et une nette réduction des temps de séances en comparaison à la RCMI statique.

2. *Tomothérapie hélicoïdale*

La tomothérapie hélicoïdale est une technique d’irradiation qui permet de coupler une imagerie quotidienne embarquée (IGRT) à une irradiation conformationnelle

d'intensité modulée, au moyen d'une section accélératrice disposée dans un anneau tournant autour du patient. La spécificité de cette technique consiste en l'asservissement de la translation longitudinale de la table sur laquelle est installé le patient avec la rotation de l'accélérateur et le mouvement des lames du CML modulant le faisceau. L'irradiation est ainsi délivrée selon une rotation, d'où le nom de tomothérapie hélicoïdale. Les spires régulières du faisceau autour du patient décrivent un pas de rotation défini par la valeur du pitch traduisant le rapport de la distance parcourue par rotation sur la largeur du faisceau

Il s'agit de la technique que nous utilisons au Centre Oscar Lambret dans le traitement des CBNPC localement avancés.

7) La délinéation

a. Du primitif

Il est recommandé actuellement une irradiation du primitif correspondant au volume tumoral macroscopique de la tumeur primitive avec une expansion géométrique de 6 à 8 mm, selon le type histologique, afin de prendre en compte l'extension microscopique. (40)

b. Ganglionnaire

Il existe dans les recommandations actuelles deux écoles de délinéation, toutes deux validées. (41)

La première consiste à irradier l'ensemble de l'aire ganglionnaire pathologique, école dite « anatomique ».

La deuxième consiste à appliquer une marge géométrique prédéfinie autour des ganglions pathologiques, en fonction du sous-type histologique, école dite « géométrique ».

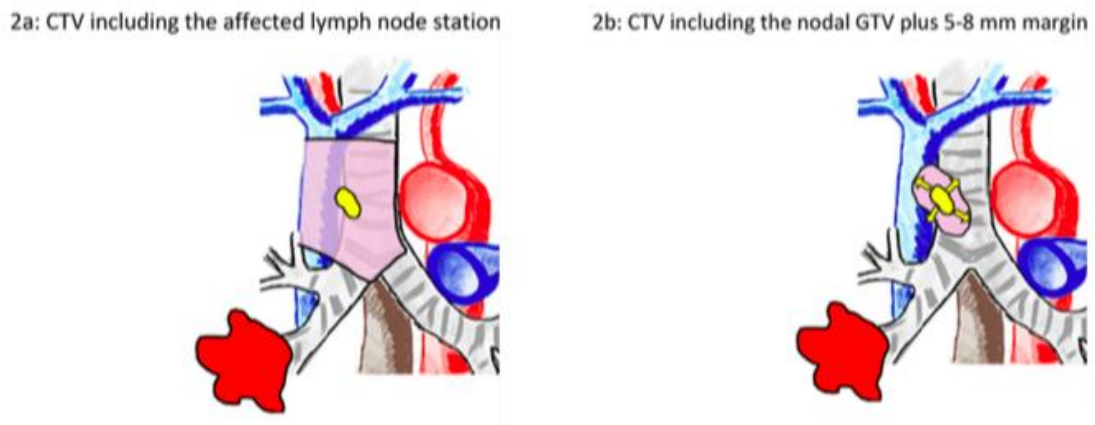


Figure 8 : Schémas des guidelines de l'ESTRO (41)

Il n'existe pas de comparaison frontale entre ces deux techniques de délimitation.

8) La RCMI dans le CBNPC localement avancé.

Les recommandations actuelles de délimitation suggèrent que seules les structures ou volumes anatomiques considérés comme tumoraux soient irradiés.

Cette sélection des ganglions pathologiques (c'est-à-dire hypermétabolique en TEP ou dont le caractère tumoral a été prouvé anatomopathologiquement) est appelée irradiation « sélective » (ou *involved field radiation therapy (IFRT)*) et s'est imposée comme un standard suite à l'étude de De Ruyscher en 2005. (40) Cette étude a retrouvé un taux de récurrence ganglionnaire locale faible dans les suites d'une irradiation ganglionnaire « sélective », de l'ordre de 4.5% à 16 mois. Des résultats similaires ont été retrouvés dans des études plus récentes à ce sujet, confortant l'abandon de l'irradiation « élective » (ou *elective nodal irradiation*) pourvoyeuse de plus grande toxicité pulmonaire, œsophagienne et cardiaque. (42-48)

Néanmoins, dans l'étude de De Ruyscher ainsi que les études suivantes, l'irradiation était prodiguée selon une technique conformationnelle 3D.

Cette technique, nettement moins conformationnelle et avec des gradients de doses plus faibles que la RCMI, engendre de ce fait une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires adjacentes aux aires ganglionnaires ciblées. Ce phénomène est appelé « *incidental irradiation* » et a fait l'objet de nombreuses études, et semble être une des explications des très faibles taux de récurrence locale ganglionnaire. (49-56)

Il existait dans certaines études jusqu'à 40 Gy de dose moyenne reçue dans les aires ganglionnaires adjacentes en irradiation 3D. (53)

La RCMI est une technique d'irradiation plus conformationnelle, avec des gradients de dose nettement plus élevés. Ainsi le phénomène d'*incidental irradiation* est moindre, et peut donc induire une augmentation du risque théorique de récurrence locorégionale, et notamment d'« *isolated nodal failure* » (INF) (définie dans la littérature anglo-saxonne comme une récurrence ganglionnaire médiastinale isolée, en l'absence de rechute dans le « *clinical target volume* » (CTV)), même si certaines études semblent l'infirmier (49).

9) Les avantages et les inconvénients de la RCMI dans le CBNPC localement avancé.

a. Les avantages

La RCMI permet le traitement de volumes complexes, contrairement à la RT-3D. Elle permet une meilleure couverture du PTV ainsi qu'une meilleure épargne des organes

à risques (OAR) (57-60). Cette précision permet la réalisation d'études d'escalade de dose, de manière plus sécuritaire qu'avec la RT-3D.

b. Les inconvénients

Hormis le risque théorique de sous traitement de la maladie micrométastatique inhérent à la précision de la technique décrit ci-dessus, la RCMI présente également des sources d'incertitudes dosimétriques en lien avec les mouvements de la tumeur durant le traitement. (61)

- Le « Blurring effect » : il s'agit d'un flou dosimétrique lié au mouvement de la tumeur au cours du cycle respiratoire. Par analogie avec la photographie, lorsque nous prenons la photo d'un objet qui se déplace de manière significative pendant l'exposition, l'image est floue. De la même manière, l'irradiation d'un organe qui se déplace pendant le traitement entraîne une distribution de dose floue et imprécise. Cette imprécision est valable pour les mouvements intra-fractionnels mais aussi inter-fractionnels. C'est ce phénomène qui est responsable de la plus grande incertitude dosimétrique. Mais il n'est pas inhérent à la technique d'irradiation, et est tout aussi présent avec l'irradiation 3D. Néanmoins, en raison de la tendance à la diminution des marges dans la RCMI, le « blurring effect » a potentiellement un impact supérieur sur les résultats cliniques de l'irradiation.
- L'effet « interplay » : Il s'agit d'une incertitude spécifique à la RCMI et correspondant à l'interférence des lames du CML perpendiculairement au mouvement de la tumeur, en lien avec une mauvaise coordination spatiale. Le risque étant d'avoir le CTV caché par les lames au cours de la séance. Son effet est néanmoins évalué à 1% lors d'un traitement normofractionné. (61)

- La variation de la distribution spatiale : Les mouvements respiratoires entraînent un mouvement de la tumeur en place mais également des structures anatomiques de la cage thoracique, notamment le gril costal et le parenchyme pulmonaire. Il existe donc des interfaces mobiles entre des milieux avec différentes densités. Or on sait qu'il existe des phénomènes de mise en équilibre électronique pouvant modifier localement le dépôt de dose lors du passage de ces interfaces par le rayonnement ionisant. Le fait d'avoir des interfaces mobiles va donc entraîner une distorsion spatiale du dépôt de dose. L'impact de cette variation est également estimé à 1% lors d'un traitement normofractionné. (61)

10) Gestion des mouvements de la tumeur

Afin de tenter de s'affranchir de ces incertitudes dosimétriques, il existe des techniques permettant de tenir compte des mouvements de la tumeur lors du cycle respiratoire, parmi lesquelles deux groupes, les techniques passives et actives.

a. Les techniques passives

Elles reposent sur la réalisation d'un scanner dosimétrique 4D permettant de modéliser les mouvements de la tumeur au cours du cycle respiratoire et de créer un « internal target volume » (ITV) qui sera le volume traité et qui prendra donc en compte toutes les positions de la tumeur. L'inconvénient de cette stratégie est l'importance du volume traité, chez des patients souvent fragiles et insuffisants respiratoires et à risque de toxicités pulmonaires. Ce volume peut être légèrement réduit avec une compression abdominale afin de limiter l'amplitude du cycle respiratoire, ou en délimitant le volume sur le scanner de mid-ventilation qui est une

moyenne de toutes les positions de la tumeur au cours du cycle, mais le volume reste important, d'autant plus après l'ajout d'une marge géométrique pour créer le « planning target volume » (PTV).

b. Les techniques actives

Elles permettent un suivi en temps réel de la tumeur pendant la séance d'irradiation.

L'asservissement respiratoire (ou *gating* respiratoire) a pour objectif de traiter la tumeur lors d'une phase précise du cycle, ce qui peut être effectué au moyen de l'inspiration bloquée, ou en respiration libre avec une irradiation lors d'une phase respiratoire prédéfinie. Contrairement au *gating* respiratoire qui consiste en un champ de traitement fixe, avec un phénomène de on-off en fonction de la position de la tumeur, le *tracking* est une technique qui permet une irradiation de la tumeur tout au long du cycle respiratoire avec un champ de traitement qui s'adapte en temps réel à la position de la tumeur. Actuellement le *tracking* n'est réalisable que sur des machines de radiothérapie stéréotaxique, tel que le Cyberknife®.

La mise en place de ces techniques actives est difficile en pratique courante pour le traitement des CBNPC, chez des patients avec des difficultés respiratoires, ne pouvant souvent pas tenir d'inspiration bloquée ou ne pouvant maintenir une respiration calme et constante.

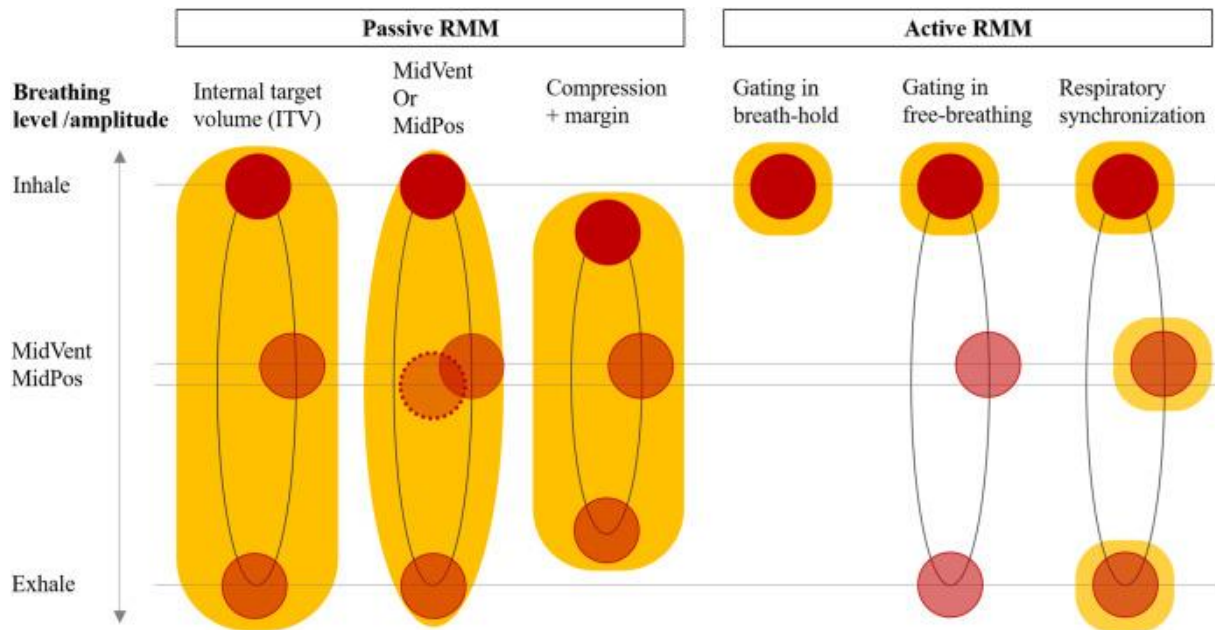


Figure 9 : Différentes techniques de prise en compte des mouvements de la tumeur lors de l'irradiation, avec en jaune le champ d'irradiation, (RMM = respiratory motion management)

Source : Dhont et al. Clinical oncology Dec 2020

11) Objectifs de l'étude

A partir de janvier 2015, tous les patients du Centre Oscar Lambret devant bénéficier d'une radio-chimiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'un CBNPC localement avancé ont été traités par RCMI rotationnelle de type Tomothérapie hélicoïdale. L'objectif de ce retour d'expérience était d'analyser les données de survie, l'incidence des récurrences loco-régionales, ainsi que les toxicités dans une optique d'amélioration de la prise en charge de nos patients.

L'implémentation de la RCMI par rapport à la RT-3D pose notamment la question d'une augmentation des récurrences ganglionnaires médiastinales du fait de la diminution de l'*incidental irradiation*, ainsi une étude détaillée de la topographie des récurrences a été réalisée pour ce travail, avec une confrontation au plan de traitement dosimétrique en cas de rechute locorégionale. Tous les patients ont été inclus de

manière consécutive jusqu'en décembre 2018, étant donné l'AMM du Durvalumab début 2019 en traitement de consolidation, afin de garder une population homogène. A noter que les techniques de gestion des mouvements respiratoires (gating ou traitement sur ITV avec scanner 4D) n'étaient pas encore mises en place pour les traitements par RCMI lors de la réalisation de cette étude

II) Article

IMRT in the treatment of locally advanced NSCLC : clinical outcomes and pattern of relapses, experience from the Oscar Lambret center

Thomas Le Roy, MD,¹ Jennifer Wallet, MSc,² Alexandre Escande, MD,¹ Thomas Lacornerie, MSc,³ Maël Barthoulot, MD,² David Pasquier, MD, PhD,^{1,4} Xavier Mirabel, MD,¹ Eric Lartigau, MD, PhD,^{1,4} Florence Le Tinier, MD¹

1. Academic Department of Radiation Oncology, Centre Oscar Lambret, Lille, France
2. Department of Biostatistics, Centre Oscar Lambret, Lille, France
3. Department of Medical Physics, Centre Oscar Lambret, Lille, France
4. CRISAL UMR CNRS 9189, Lille University, Lille, France

Abstract :

Purpose : Intensity-modulated conformal radiotherapy (IMRT) has become the technique of choice for the treatment of locally advanced or inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC), replacing three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), due to lower toxicity and better target volume coverage. Nevertheless, this technique presents dosimetric uncertainties, in particular in the treatment of moving targets such as pulmonary neoplasms. Moreover, it theoretically increases the risk of isolated nodal failure (INF) due to a reduction of incidental irradiation. The objective of our study was to evaluate the efficacy and safety of IMRT in patients with inoperable NSCLC and to describe the pattern of relapses.

Methods : Observational, retrospective, data-based, single-center study conducted in patients with histologically confirmed locally advanced NSCLC treated between 2015 and 2018 at the Oscar Lambret Center, prior to Durvalumab marketing authorization. A PET-CT scan was routinely performed as part of the extension workup. Treatment was performed on helical tomotherapy machines, without tumor motion management system, after performing a 3D dosimetric scan. Patient characteristics and toxicities were described. Overall survival and recurrence-free survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method. The cumulative incidence of the different components of recurrence were estimated by the Kalbfleisch and Prentice method. Prognostic factors for recurrence/death were investigated using univariate and then multivariate Cox models. A comparison with literature data was performed using the one sample log-rank test.

Results : 77 patients were included, the majority (68 pts, 88%) had stage III disease and received chemotherapy (71 pts, 92%), most frequently with Cisplatin-Navelbine. The dose received was 66 Gy administered in 33 fractions. The median follow-up was 42.3 months. The median survival was 39.1 months. A total of 39 deaths and 48 relapses, including 32 with metastatic component were reported. The overall survival rates at 1 and 2 years were 79.5% (CI95 68.1- 87.0%) and 66.3% (CI95 54.0 - 76.0%) respectively. 16 patients had a locoregional relapse, including 2 INF, one of which was located in a lymph node area adjacent to the CTV. The median recurrence-free survival was 14.9 months. Only N2-N3 lymph node involvement (HR=2.29 (CI95 1.06-4.96), p=0.035) was found to be statistically associated with the risk of relapse/death in multivariate analysis compared to N0-N1. 7 patients (9.1%)

had grade 3 or higher toxicity, including 5 radiation pneumonitis, 1 radiation esophagitis and 1 radiation esophageal stricture.

Conclusion : In our experience, the use of IMRC for locally advanced or inoperable NSCLC led to favorable long-term clinical outcomes. The rate of locoregional recurrence and in particular of isolated lymph node failure was low and comparable to 3D radiotherapy series, as well as the rate of early and late toxicity.

Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality in the world (1). Although the therapeutic arsenal has been expanded in recent years, with a clear improvement in overall survival, its management represents a public health issue. Radiotherapy is a major therapeutic weapon in the treatment of locally advanced or inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) (representing 85% of lung cancers), for which concomitant radiochemotherapy is recommended. (2-4) Since the advent of intensity-modulated conformal radiotherapy (IMRT), this technique has become a standard in several indications (5-10). Despite the lack of evidence of its superiority in a randomized controlled trial over 3D conformal radiotherapy (3D-CRT), IMRT is widely used worldwide for the treatment of lung cancers, due to better target volume coverage, associated with a decrease in dose delivered to organs at risk. (11-14)

Several retrospective studies have compared 3D-CRT with IMRT in the treatment of NSCLC and have found conflicting results in terms of both efficacy and toxicity (15-26). The only prospective cohort study (24) is a secondary analysis of RTOG 0617,

which found a lower rate of toxicity in the IMRT group with similar clinical outcomes, despite the presence of poor prognostic factors such as larger tumor size or more IIIB stage.

For several years, prophylactic mediastinal irradiation, also called “elective nodal irradiation”, has been abandoned in favor of the treatment of invaded lymph nodes only, also called "selective irradiation" or "involved field radiation therapy".

This change in practices follows the publication of selective irradiation trials describing similar relapse rates, with reduced toxicities. (27-31)

It should be noted that these trials were all performed using 3D-CRT, which in case of selective irradiation allows a part of prophylactic mediastinal irradiation called "incidental irradiation", which could theoretically eliminate micro-metastases from the tumor environment.

With the advent of IMRT, which is much more conformal and allows for larger dose gradients, this "incidental irradiation" is reduced, and there is a theoretical increase in the risk of isolated nodal failure (INF) defined as a mediastinal lymph node relapse outside the CTV without relapse in the treatment field. In parallel to this uncertainty for the treatment of lymph node disease, IMRT also provides dosimetric uncertainty for the treatment of the primary tumor, due to its mobility during breathing. These dosimetric uncertainties are more important than in 3D-CRT (32). They lead to a greater theoretical risk of underdosing and therefore of relapse of the primary tumor, especially without respiratory motion management.

The aim of this study was to investigate the oncological outcomes of patients treated with IMRT in the Oscar Lambret Center, for locally advanced or inoperable non-small cell lung cancer, as well as to describe the topography of each relapse and to

compare it with the dosimetric treatment plan. We have identified the short and medium term toxicities of the treatment. Secondly, we compared survival, relapse and toxicity data to a similar serie.

Material and methods

Study population :

In this study, we consecutively included all patients treated with IMRC for locally advanced or inoperable NSCLC from January 1, 2015 to December 31, 2018, in the radiotherapy department of the Oscar Lambret Center in Lille. Inclusions were voluntarily discontinued in December 2018 due to the authorization of Durvalumab in consolidation from February 2019, in order to maintain an homogeneous population.

Inclusion criteria were age >18 years, newly diagnosed and histologically confirmed NSCLC, systematic extension workup by PET scan and brain imaging, curative IMRT treatment with a planned dose of at least 60 Gy. Exclusion criteria were patient refusal, 3D-CRT treatment, a second synchronous primary, and metastatic disease on extension. Among the 147 patients who received IMRT for NSCLC during this period, 77 met the criteria and were retrospectively included in this study.

Pre-treatment evaluation

All patients underwent PET-CT and brain imaging as part of the extension workup. An additional EBUS was performed in 49% of patients for initial diagnostic purposes or in case of suspicious lymph node fixation on PET.

Treatment planning

Conventional centering scans were performed, in 2.5-mm slices, without 4D-CT acquisition. PET-CT contributed to the tumor and lymph node GTV contouring phase. Selective lymph node irradiation was performed, targeting only PET and/or EBUS positive mediastinal areas, and nodes larger than 1cm on the simulation scan. A margin of 6 to 8 mm was added around the tumor GTV depending on the histology, [CTV = (tumor GTV + 6-8 mm) + affected lymph nodes]. A 5-mm margin was added to the CTV to define the PTV.

Treatment prescription:

Treatments were performed using a rotational IMRT technique, on helical tomotherapy machines, without tumor motion management. The prescribed dose was 60 to 66 Gy, in 2 Gy fractions, concomitantly with chemotherapy if possible, or sequentially if not. The dose constraints to be respected were the following: V20 lungs <30%, V30 lungs <20%, V50 esophagus <30%, Dmax spinal cord < 54 Gy. Radiation therapy prescription was performed on the 95% isodose and verified using the D95 representing the minimum dose received by 95% of the PTV. Homogeneity was also checked by means of D98 and D2% representing respectively the minimum

dose received by 98% of the PTV in Gy and the maximum dose received by at least 2% of the PTV in Gy.

Three patients were included in a dose escalation trial (RTEP-7) but randomized to the standard arm.

Follow-up

Follow-up was performed every 3 months initially, then every 6 months alternating with our onco-pneumologist colleagues, or more regularly in case of unusual treatment toxicities. Reassessments were performed by PET-CT or CT-scan, with brain imaging in case of a call point.

Data collection

All data were collected retrospectively using the information system of the Oscar Lambret Center (SiCOL) and the Lille University Hospital (SILLAGE) as well as the radiotherapy planning, record and verify software (Mosaiq). The initial disease stage was defined in accordance with the 7th version of the TNM.

Follow-up radiology and nuclear medicine images were used to identify relapses.

The relapses were classified in different distinct categories: tumor, lymph node in the treatment field, lymph node out of the field, metastatic.

In case of isolated local or locoregional relapses the images were compared with the radiotherapy treatment plans. Out-of-field node relapses were considered as such in case of localization entirely outside the CTV and were divided into two categories:

adjacent or non-adjacent using the thoracic anatomy atlas of Chapet et al. INF was specifically studied. Locoregional relapse was defined as a relapse of the primary tumor associated or not with a mediastinal lymph node recurrence. Owing to the difficulty of distinguishing a single metastasis from a second lung cancer, recurrences as a single nodule were classified as metastatic relapse. Two patients presented an abdominal lymph node relapse and were therefore considered metastatic.

Toxicities were collected during treatment and at each follow-up visit, following the international CTCAE version 5 scale.

Objectives of this study:

The primary objective of this study was to describe the overall survival of patients, and secondary objectives were to describe the topography of relapse, PFS, toxicities, and to compare our data with a similar serie.

Statistical analysis

Overall survival, PFS and local control were estimated by the Kaplan Mayer method. Overall survival was defined as the interval between the first RT session and death from any cause. PFS was defined as the interval between the first RT session and local or lymph node or metastatic recurrence or death without prior recurrence. Local DFS was defined as the interval between the first RT session and local or mediastinal lymph node recurrence or death.

Observations were censored at the date of last news in patients alive at last news.

The cumulative incidence of the different elements (local, lymph node, distant recurrence, etc.) was estimated by the Kalbfleisch and Prentice method, considering for each event that the others are competitive. The search for prognostic factors for survival was performed using univariate and multivariate Cox models. We also searched for dosimetric factors potentially responsible for grade ≥ 3 toxicities using the same methods.

Our overall survival data were compared with data from the subgroup of patients treated without dose escalation in the RTOG 0617 study by Bradley et al. (the 60 Gy subgroup) (34) using a one-sample log rank test. Preliminary steps were necessary to carry out this test. First, we estimated the coordinates of the Bradley et al. survival curve using the Datathief tool, and generated individual survival data according to the method of Guyot et al.(33). Estimated data were approximated by a parametric distribution according to a log-normal distribution, from which we then calculated the cumulative hazard function in order to apply it to our data.

Results

Patient characteristics:

Patient characteristics are summarized in Table 1. The median age at diagnosis was 64 years (range 39-85). 96% of the patients were smokers, 47% of whom were active smokers. Most patients (68 pts, 88%) had locally advanced stage III tumors (30 stage IIIA, 29 stage IIIB and 9 stage IIIC). The median dose delivered was 66 Gy in 33 fractions (range 30-66), with a median PTV size of 362.9 cc (range 76.8-921.8). Most patients received chemotherapy (71 pts, 92%) most often concomitantly (50 pts, 71%). The most commonly used chemotherapy doublet was the combination of

cisplatin and vinorelbine (37 pts, 52%). Five patients received adjuvant Durvalumab under a temporary authorization for use, and only one of them died from a relapse of his lung cancer. One patient was forced to stop treatment prematurely due to metastatic progression and received only 30Gy.

Irradiation characteristics:

The median of D95 PTV, D98 PTV and D2% were respectively: 63.1 (44.3 - 65.5), 61.8 (22.3 - 65.1) and 68.3 (61.8 - 71.0). Median V5 and V20 lung were respectively: 54.4 (7.5 - 99.6), 22.6 (2.9 - 63.2). Median V50 esophagus was 20.8 (0.0 - 68.3)

Clinical outcomes

2 patients were lost to follow-up after their treatment thus they were excluded from the survival analysis Overall survival, PFS and local control are shown in [Figure 1](#).

The median follow-up was 42.3 months (CI95% 39.1 - 46.4). The median survival was 39.1 months (CI95% 26.5 - 49.6), and the 12-month and 24-month survival rates were 79.4% (CI95% 68.1-87.0) and 66.3% (CI95% 54.0-76.0) respectively. The median recurrence-free survival was 14.9 months (CI95% 8.8 - 22.8), and the recurrence-free survival rates at 12 months, 24 months, and 5 years were 56.5% (CI95% 44.4 - 67.0), 33.1% (CI95% 22.4 - 44.2) , and 18.4% (CI95% 9.4 - 29.5), respectively.

8 patients died without prior relapse.

Comparison to literature data :

Overall survival curves estimated in our study and the one from Bradley et al. are shown in [Figure 2](#). These curves are visually very similar and the one-sample log-rank test does not indicate any significant difference ($p=0.94$).

Pattern of relapses and cumulatives incidences

The results about the pattern of relapses are summarized in [Table 2](#). Cumulative incidence curves are shown in [Figure 3](#).

Of the 75 patients, 48 patients had a relapse, of which 16 were locoregional , 20 were isolated metastatic, and 12 were mixed locoregional and metastatic. We thus noted 32 relapses with a metastatic component. 2 patients presented an INF. Both of these relapses were in the form of a single node, outside the field, of which only one was adjacent to the treatment field. This was a recurrence in area 11L while areas 4L, 5 and 10L were initially invaded and included in the CTV. 9 patients presented an isolated tumor relapse, among which 2 in the lower lobe.

The cumulative incidence of isolated locoregional recurrence at 2 and 5 years were 21.0% (CI95% 12.4-31.1) and 22.5% (CI95% 13.6-32.8), respectively. The cumulative incidence of isolated metastatic recurrence at 2 and 5 years were 20.5% (CI95% 12.1-30.4) and 29.2% (CI95% 18.8 – 40.3) respectively. The cumulative incidence of isolated tumor recurrence at 2 and 5 years was 11.1% (CI95% 5.2 - 19.6) and 12.6% (CI95% 6.2 - 21.4) respectively.

The cumulative incidence of INF at 2 years was 2.7% (CI95% 0.5 - 8.4).

The cumulatives incidences are resumed in [Table 3](#).

Predictive factors for relapse/death :

In univariate analysis, the factors significantly associated with the risk of relapse/death at the $p < 0.20$ threshold were: lymph node involvement (N0-1 vs N2-3), the presence of cardiovascular comorbidities, the presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), tumor size, size of the PTV, and the D98 PTV

In multivariate analysis, only lymph node involvement (N0-N1 vs N2-N3) was found to be predictive of mortality at the threshold $p < 0.05$ (HR 2.29 (1.06-4.96), $p = 0.035$)

Toxicities

The toxicities have been summarized in [Table 4](#).

Among the 77 patients, 7 patients presented a grade 3 toxicity (9.1%). One radiation esophagitis required hospitalization and enteral nutritional support, 5 radiation pneumonitis required oxygen therapy, antibiotics and corticosteroids, and one radial esophageal stricture required multiple endoscopic dilations. No patient had grade 4 or 5 toxicities. 2 patients presented a grade 2 pleuritis, with the necessity of introducing anti-inflammatory treatment. 2 patients presented an oesobronchial fistula with the need for a covered stent. 12 patients (16%) had no radiation-related toxicity at all. No acute or late cardiac toxicity such as coronary events were reported.

Discussion

This single-center retrospective study of 77 patients treated with IMRT for concurrent radiochemotherapy found a median overall survival of 39.1 months (CI95% 26.5 - 49.6), and a 2 year overall survival rate of 66.2% (CI95% 54.0 -76.0), with few grade III toxicities (9.1%).

Our estimates are more optimistic than those reported in the literature. Indeed, in the 60 gy subgroup of the RTOG 0617 study (34,35), the median overall survival was 28.7 months and the 2 year overall survival rate was 59.6% (CI95% 52.6-66.0) with treatments performed either in 3D-CRT or IMRT. In a secondary analysis performed by Chun et al. (24), the subgroup of patients treated with IMRT reported a 2-year survival rate of 53.2% (CI95% 46.4-59.6). Similarly, in the control arm of the PACIFIC trial (36) with patients treated for locally advanced NSCLC with radiochemotherapy, without adjuvant Durvalumab, the median survival was 29.1 months, and the 2-year survival rate was 55.6% (CI95% 48.9–61.8).

Several reasons may explain these differences. First, due to our small sample, the study is underpowered, so our estimates are approximate as revealed by a wide median survival 95% confidence interval. Second, our study and our population present certain differences with the two previous ones that need to be explored in greater detail

For example, systemic treatments in the metastatic situation have improved over the years, particularly with targeted therapies and immunotherapy. As a reminder, our patients were treated between January 2015 and December 2018, nearly 8 years after the RTOG 0617 cohort (2007-2011), during which treatment strategies have evolved. In addition, we performed a better selection of our patients by realizing a

systematic PET scan and brain imaging in the extension workup unlike the two studies previously described (24, 34, 36). It should be noted that 9 of our patients (12%) had stage II disease, with a theoretically better prognosis, but 6 of them (67%) relapsed and died. On the other hand, 5 patients were treated with adjuvant Durvalumab under its ATU with only one of the 5 patients having relapsed, providing improved survival.

The difference in recurrence-free survival was less significant with a 2-year PFS of 25.2% (CI95% 19.7 - 31.1) in the RTOG 0617 and 25.1% (IC95% 19.3 - 31.2) in PACIFIC versus 33.1% (CI95% 22.4 - 44.2) in our study. However, recurrence-free survival may be artificially improved by the retrospective, real-life nature of this study with check-ups that may have been delayed and recurrence detected less early than in a clinical research protocol. The majority of relapses in locally advanced or inoperable NSCLC are metastatic, which was found in this study with 32 of 48 relapses with a metastatic component, with a cumulative incidence of isolated metastatic relapse at 2 and 5 years of 20.5% (CI95% 12.1-30.4) and 29.2% (CI95% 18.8 – 40.3) respectively.

2 of 75 patients presented an INF. These two relapses were mediastinal, outside the field of treatment, one of which was adjacent to the lymph nodes included in the CTV. The cumulative incidence of INF at 2 years was 2.7% (CI95% 0.5 - 8.4). Comparable rates were found in the selective 3D-CRT irradiation studies of De Ruyscher et al (27) and Belderbos et al (28) with respectively 2% and 2.3% of INF. Our results are also comparable with those of the selective IMRT irradiation study by Martinussen et al (37) which found 4 INF out of 183 patients treated (2.2%) including one adjacent INF. In this same study, the patients underwent a 4D simulation scan and the volumes were performed on the mid-ventilation scan to which 5 mm was added for

the CTV and 10 mm for the PTV. They noted 21 isolated tumor relapses among the 183 patients (11.4%). In our study we found 9 out of 75 patients. The cumulative incidence of isolated tumor recurrence at 2 and 5 years was 11.1% (CI95% 5.2 - 19.6) and 12.6% (CI95% 6.2 - 21.4) respectively.

Although the rates are comparable, it should be noted that we probably had more dosimetric uncertainties in the delivery of our treatments, in the absence of tumor motion management. One theoretical way to overcome the IMRT uncertainties (which include the blurring effect, the interplay effect and the distortion of the dose distribution (32)) would be the respiratory gating, which consists in the control of the patient's breathing during the treatment delivery.

The prospective Gating 2006 study (38,39) compared two groups of patients with NSCLC treated with radiochemotherapy with or without respiratory gating, and found no differences in terms of overall survival, recurrence-free survival or toxicities. However, these were patients treated exclusively with 3D-CRT and these results are not entirely extrapolable to IMRT treatments.

The cumulative incidence of isolated locoregional recurrence at 2 and 5 years was 21.0% (CI95% 12.4-31.1) and 22.5% (CI95% 13.6-32.8) respectively, which is consistent with the rates found in the literature, and which encourages further dose escalation trials. As a reminder, RTOG 0617 did not find any benefit from dose escalation at 74 Gy over the entire volume (34,35). The current trend is to perform more selective dose escalation trials, particularly focused on the most hypermetabolic tumor volume on the initial PET scan (40), the remaining hypermetabolic volume on the PET scan performed at mid-irradiation (41), or isotoxic radiotherapy, which consists in dose escalation until the constraints of the OARs are reached. In these

trials, IMRT is the chosen technique in order to limit the dose to organs at risk, particularly the heart, which seems to be a major predictive factor for survival (35,42).

The toxicities found in this study were relatively low. We counted 5 grade 3 radiation pneumonitis (7%), which is comparable to the various studies with rates of between 3.5 and 11% (16,24,43), and 1 grade 3 radiation esophagitis (1.5%), which is low compared to the various studies with rates of between 10.3 and 28% (16,24,44). However, these studies are based on the CTCAE 3.0 classification, which classifies grade 3 esophagitis as symptoms leading to calorically inadequate oral feeding. In our study, we classified grade 3 esophagitis as requiring enteral nutritional support, the only factor that could be assessed retrospectively when the grade of esophagitis was not specified. We found 21% of grade 2 esophagitis, which we defined as the need for the introduction of a symptomatic treatment in connection with an important discomfort and which could approach the grade 3 of the CTCAE 3.0 classification. We did not find any immediate on-treatment cardiac toxicity or death related to cardiovascular pathology, despite the prolonged median follow-up, but the retrospective nature of the study does not guarantee exhaustive data.

In conclusion, this study suggests that IMRT is a safe technique for the treatment of locally advanced NSCLC with radiochemotherapy, with encouraging overall survival results, despite the absence of adjuvant immunotherapy at the time of this study. We did not find any significant excess risk of INF, which seems to indicate that selective irradiation is a safe technique regardless of the lower mediastinal incidental irradiation. The toxicities also remained acceptable. However, these data remain

monocentric and retrospective with many biases that may artificially increase clinical outcomes, and would need to be confirmed in a prospective randomized phase III trial. Still, controlled clinical trials comparing IMRT and 3D-CRT in lung cancers would be difficult to perform because IMRT improves the benefit-risk ratio for patients, and it would no longer be considered ethical to propose clinical trials comparing the two techniques. IMRT has therefore been implemented by most teams and is currently widely used in the treatment of lung cancers.

Despite the many uncertainties about the optimal irradiation technique, clinical research is rather focused on individualized dose escalation (41,42), fractionation, stereotactic boost of the primary tumor and the association with innovative therapies. Driven by the very promising results of consolidation immunotherapy with Durvalumab, many studies evaluate the combination and the best therapeutic sequence of radio-chemotherapy with immunotherapy, targeted therapies, or even bi-immunotherapy. The management of locally advanced NSCLC is therefore bound to evolve in the future.

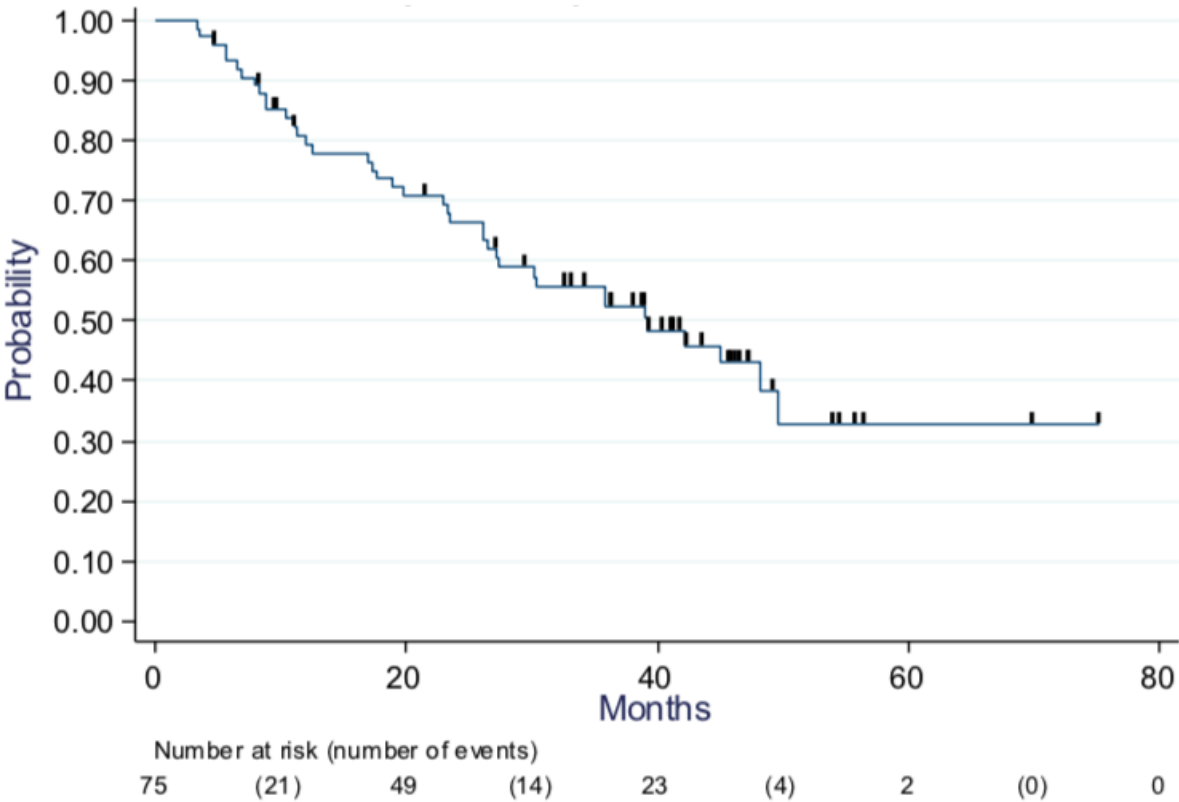
Appendix

Table 1 : patient, tumor and treatment characteristics

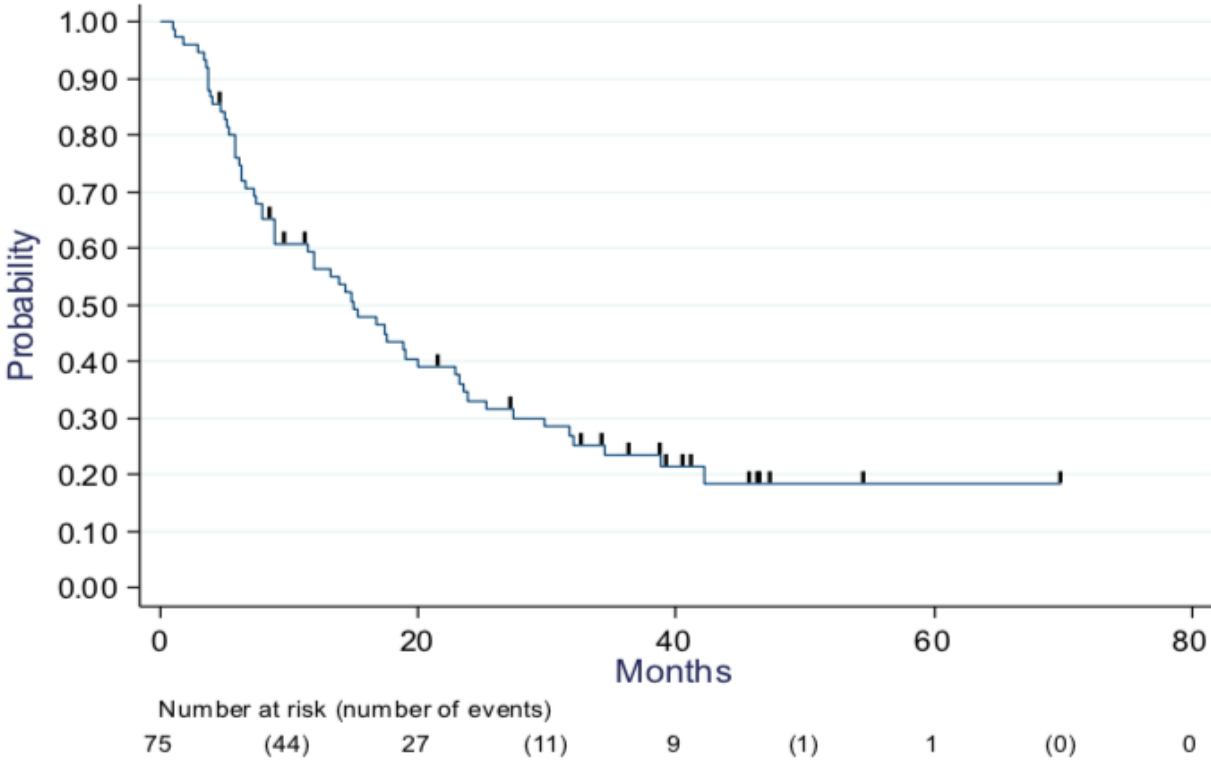
Characteristic (N=77)	n (%)
<u>Age</u>	
- Median	64
- Range	39-85
<u>Sexe</u>	
- Men	62 (81)
- Woman	15 (19)
<u>Smoker</u>	
- Active	35 (46,7)
- Weaned	37 (49,3)
- No	3 (4,0)
- MD	2
<u>COPD</u>	
- No	48 (62,3)
- Yes	29 (37,7)
- Stage 1	6
- Stage 2	10
- Stage 3	7
- Stage 4	2
<u>Stage</u>	
- II	9 (11,7)
IIA	3 (3,9)
IIB	6 (7,8)
- III	68 (88,3)
IIIA	30 (39)
IIIB	29 (37,7)
IIIC	9 (11,7)
<u>Histology</u>	
- Adenocarcinoma	35 (45,5)
- Squamous cell carcinoma	37 (48,1)
- Sarcomatoid	1 (1,3)
- Large cells	1 (1,3)
- NSCLC unspecified	3 (3,9)
<u>Lobe</u>	
- Inferior	14 (19,7)
- Median	2 (2,8)
- Superior	55 (77,5)
<u>Chemotherapy</u>	
- No	6 (7,8)
- Yes	71 (92,2)
- Concomitant	50
- Sequential	21
<u>Delivered dose (Gy)</u>	
- Median	66
- Range	30-66
<u>PTV size</u>	
- Median	362,9

Figure 1 : Results

Overall survival



Progression free survival :



Overall survival / progression free survival / local progression free survival

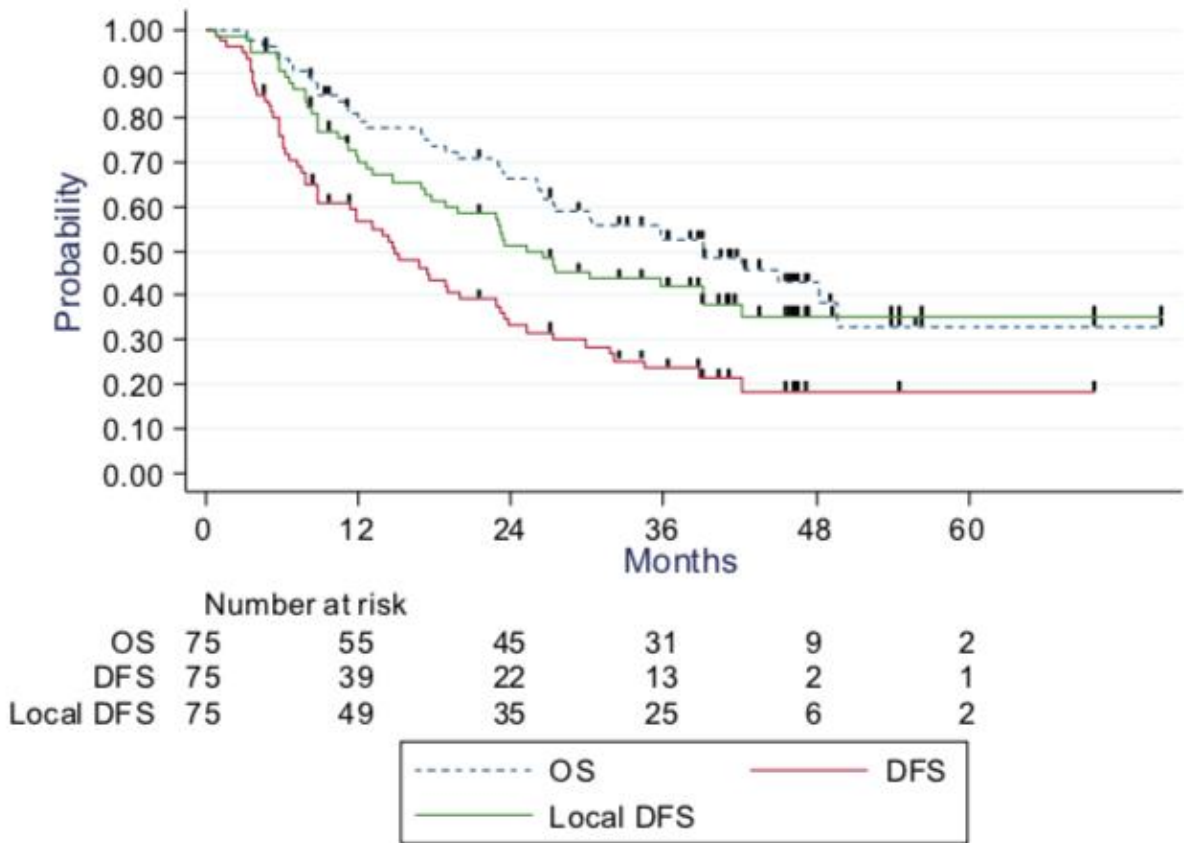


Figure 2 : Comparison of survival curves with RTOG 0617

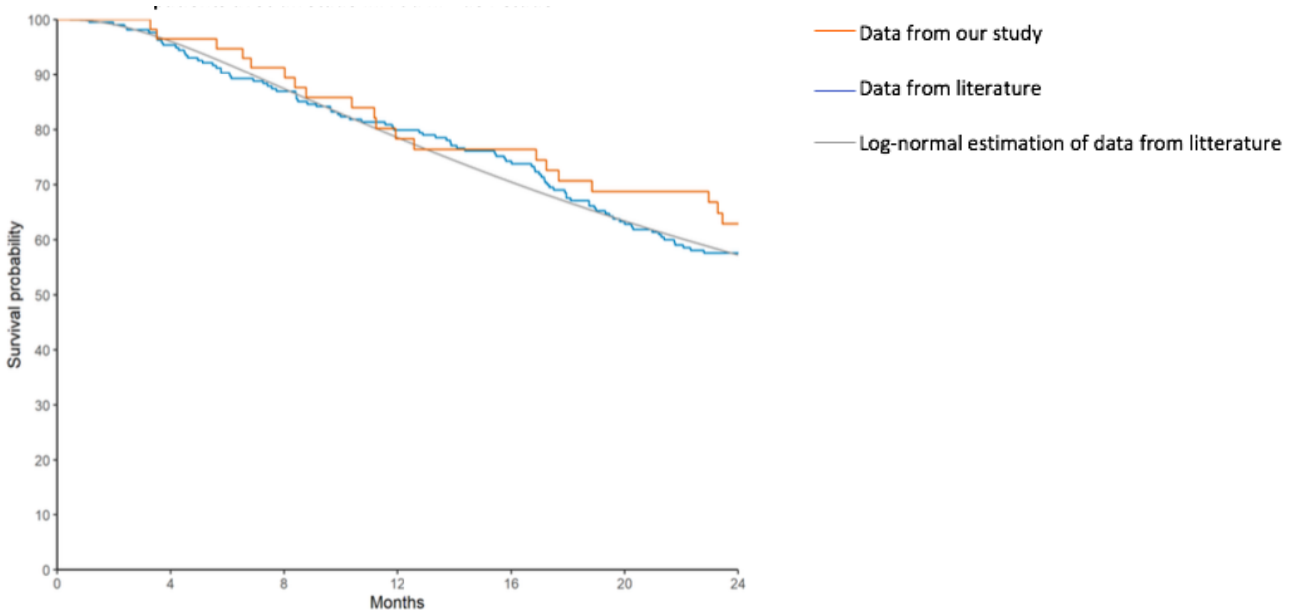


Table 2 : Pattern of relapses

Type of relapse	Number of patients (%)
Relapses	48 (64%)
Isolated primary tumor	9 (12%)
- Upper lobe	7
- Lower lobe	2
Isolated nodal failure (INF)	2 (2,7%)
- In field	0
- Out of field	2
- Adjacent	1
- Non adjacent	1
Loco-regional (tumour and nodal relapse)	5 (6,7%)
- In field	4
- Out of field	1
Distant metastases	20 (27%)
Loco-regional with distant metastases	12 (16%)

Figure 3 : Cumulative incidence curves

Cumulative incidence of locoregional/metastatic/tumoral relapse :

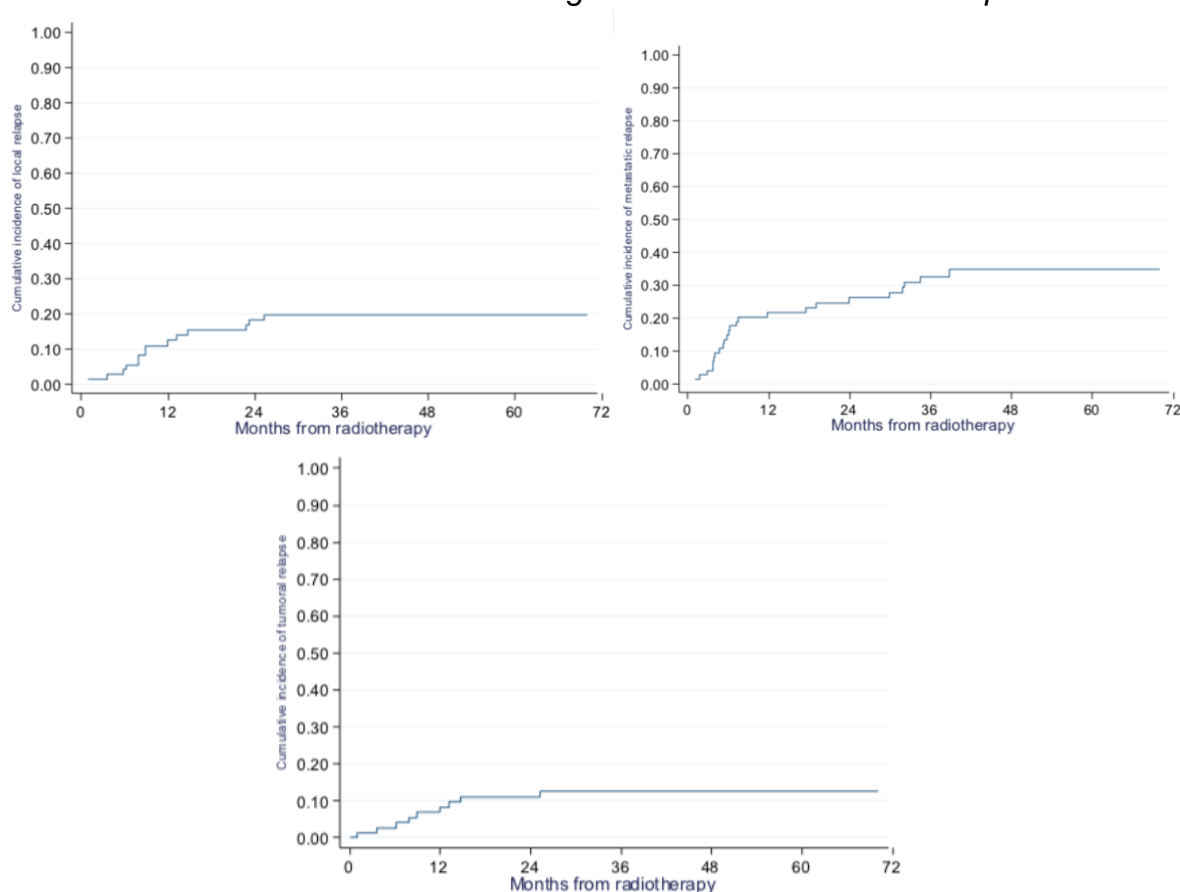


Table 3 : Cumulatives incidences

	Isolated locoregional	Isolated metastatic	Isolated tumor	INF
2 years	21.0% (CI95% 12.4-31.1)	20.5% (CI95% 12.1-30.4)	11.1% (CI95% 5.2 - 19.6)	2.7% (CI95% 0.5 - 8.4)
5 years	22.5% (CI95% 13.6-32.8)	29.2% (CI95% 18.8 - 40.3)	12.6% (CI95% 6.2 - 21.4)	2.7% (CI95% 0.5 - 8.4)

Table 4 :Toxicities

Toxicities	Number
<u>Early :</u>	
Radiation pneumonitis	37
- Grade 1	31
- Grade 2	1
- Grade 3	5
- Grade 4-5	0
Radiation esophagitis.	46
- Grade 1	29
- Grade 2	16
- Grade 3	1
- Grade 4-5	0
Pericarditis	0
<u>Late :</u>	
Esophageal stricture	4
- Grade 1	0
- Grade 2	3
- Grade 3	1
Radiation plexopathy	2
- Grade 1	0
- Grade 2	2
Oesobronchial fistula	2
Cardiovascular event	0

References

- (1) HAS 2016 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport_depistage_cbp_.pdf
- (2) AURA 2021 Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique
- (3) Aupérin A, Péchoux CI, Rolland E, Curran W, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181–90.
- (4) Vansteenkiste DDR W, Eberhardt E, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S, ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi89–98.
- (5) Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* févr 2011;12(2):127-36.
- (6) Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* sept 2012;104(3):343-8.
- (7) Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque JV, Witte MG, van der Heide UA, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2015;91(4):737-44.
- (8) Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, van der Heide UA, Lebesque JV, Aluwini S, et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2016;95(2):680-9.
- (9) Gupta T, Sinha S, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Mummudi N, Swain M, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. *Radiat Oncol.* 16 sept 2020;15(1):218.
- (10) Chopra S, Gupta S, Kannan S, Dora T, Engineer R, Mangaj A, et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 20 nov 2021;39(33):3682-92.
- (11) Lievens Y, Nulens A, Gaber MA, Defraene G, Wever WD, Stroobants S, et al. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a dose-escalation planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:306–13.
- (12) Chen A, Li L, Cronin A, Schrag D. Comparative effectiveness of intensity-modulated versus 3D conformal radiation therapy among medicare patients with stage III lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2014;9:1788–95.
- (13) Christian J, Bedford J, Webb S, Brada M. Comparison of inverse-planned three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:735–41.
- (14) Bree L, Hinsberg MV, Veelen LV. High-dose radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer: comparison of volumetric modulated arc therapy, dynamic IMRT and 3D conformal radiotherapy. *Med Dosim* 2012;37:353–7.
- (15) Vogelius IS, Westerly DC, Cannon GM, Mackie TR, Mehta MP, Sugie C, et al. Intensity-modulated radiotherapy might increase pneumonitis risk relative to three-dimensional conformal radiotherapy in patients receiving combined chemotherapy and radiotherapy: a modeling study of dose dumping. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2011;80(3):893-9.
- (16) Jiang Z-Q, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2012;83(1):332-9.
- (17) Rousseau D, Autret D, Krhili S, Yossi S, Dupas A, Édouard M, et al. La radiothérapie avec modulation d'intensité rotationnelle apporte-t-elle un avantage dosimétrique dans le traitement du cancer bronchique localement évolué ? *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2012;16(7):619-26.
- (18) Shirvani SM, Jiang J, Gomez DR, Chang JY, Buchholz TA, Smith BD. Intensity modulated radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer in the United States: predictors of use and association with toxicities. *Lung Cancer.* nov 2013;82(2):252-9.
- (19) Chen AB, Li L, Cronin A, Schrag D. Comparative effectiveness of intensity-modulated versus 3D conformal radiation therapy among medicare patients with stage III lung cancer. *J Thorac Oncol.* déc 2014;9(12):1788-95.
- (20) Harris JP, Murphy JD, Hanlon AL, Le Q-T, Loo BW, Diehn M. A population-based comparative effectiveness study of radiation therapy techniques in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2014;88(4):872-84.
- (21) Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 6 sept 2016;11(1):115.
- (22) Hu X, He W, Wen S, Feng X, Fu X, Liu Y, et al. Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0151988.
- (23) Wang J, Zhou Z, Liang J, Feng Q, Xiao Z, Hui Z, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy May Improve Local-Regional Tumor Control for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Compared With Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy. *Oncologist.* déc 2016;21(12):1530-7.
- (24) Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* janv 2017;35(1):56-62.
- (25) Diwanji TP, Mohindra P, Vyfhuis M, Snider JW, Kalavagunta C, Mossahebi S, et al. Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy. *Transl Lung Cancer Res.* avr 2017;6(2):131-47.
- (26) Guillemin F, Berger L, Lapeyre M, Bellière-Calandry A. [Dosimetric and toxicity comparison of IMRT and 3D-CRT of non-small cell lung cancer]. *Cancer Radiother.* 25 juin 2021;S1278-3218(21)00029-9.

- (27) Ruyscher DD, Wanders S, Haren EV, Hochstenbach M, Geeraedts W, Utama I, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:988–94.
- (28) Belderbos J, Heemsbergen W, Jaeger KD, Baas P, Lebesque J. Final results of a phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:126–34.
- (29) Bg V, Ri H, Mp B, H R, Ra VO, Js B. Involved field radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: isolated mediastinal nodal relapse. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* [Internet]. nov 2010 [cité 16 mars 2021];70(2). 1.
- (30) Fernandes AT, Shen J, Finlay J, Mitra N, Evans T, Stevenson J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncol*. mai 2010;95(2):178–84.1.
- (31) Li R, Yu L, Lin S, Wang L, Dong X, Yu L, et al. Involved field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of incidence of elective nodal failure (ENF). *Radiat Oncol* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 16 mars 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031253/>
- (32) Bortfeld T, Jiang SB, Rietzel E. Effects of motion on the total dose distribution. *Seminars in Radiation Oncology*. 1 janv 2004;14(1):41–51.
- (33) Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9. PMID: 22297116; PMCID: PMC3313891.
- (34) Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, 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*. févr 2015;16(2):187–99.21(2):322–7.
- (35) Bradley JD, Hu C, Komaki RR, Masters GA, Blumenschein GR, Schild SE, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 mars 2020;38(7):706–14.
- (36) Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, Hui R, Quantin X, Rimmer A, Wu YL, Özgüroğlu M, Lee KH, Kato T, de Wit M, Kurata T, Reck M, Cho BC, Senan S, Naidoo J, Mann H, Newton M, Thiyagarajah P, Antonia SJ. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1301–1311. doi: 10.1200/JCO.21.01308. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35108059; PMCID: PMC9015199.
- (37) Martinussen HMA, Reyman B, Wanders R, Troost EGC, Dingemans A-MC, Öllers M, et al. Is selective nodal irradiation in non-small cell lung cancer still safe when using IMRT? Results of a prospective cohort study. *Radiotherapy and Oncology*. nov 2016;11.
- (38) Claude L, Arpin D, Servois V, Ayadi M, Dussart S, Ferlay C, et al. Acute Radiation Pneumonitis in Non-small Cell Lung Cancer: Is Respiratory-gated Control Useful? Results of a French Prospective Randomized Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2012;84:S175.
- (39) Jouglar E, Isnardi V, Goulon D, Ségura-Ferlay C, Ayadi M, Dupuy C, Douillard JY, Mahé MA, Claude L. Patterns of locoregional failure in locally advanced non-small cell lung cancer treated with definitive conformal radiotherapy: Results from the Gating 2006 trial. *Radiother Oncol*. 2018 Feb;126(2):291–299. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.002. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29203290.
- (40) Study of Interest of Personalized Radiotherapy Dose Redistribution in Patients With Stage III NSCLC – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02473133>
- (41) Dose Escalation by Boosting Radiation Dose Within the Primary Tumor Using FDG-PET-CT Scan in Stage IB, II and III NSCLC – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01024829>
- (42) Wang K, Eblan MJ, Deal AM, Lipner M, Zagar TM, Wang Y, et al. Cardiac Toxicity After Radiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol*. 1 mai 2017;35(13):1387–94.
- (43) Yom SS, Liao Z, Liu HH, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:94e102.
- (44) Gomez DR, Tucker SL, Martel MK, Mohan R, Balter PA, Guerra JLL, et al. Predictors of High-Grade Esophagitis after Definitive 3D Conformal Therapy, Intensity Modulated Radiation Therapy, or Proton Beam Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2012;84(4):1010–6.

III) Discussion générale

1) Analyse des résultats cliniques

Cette étude rétrospective monocentrique visait à établir un retour d'expérience de l'implémentation de la RCMI par tomothérapie hélicoïdale au centre Oscar Lambret dans le traitement des CBNPC en incluant de manière consécutive tous les patients qui ont été traités au centre depuis 2015 jusqu'à l'AMM du Durvalumab en traitement de consolidation.

La médiane de survie retrouvée dans cette étude est de 39,1 mois (IC95% 26.4 – 49.6), et le taux de survie à 24 mois de 66,2% (IC95% 54.0 – 76.0), malgré l'absence d'immunothérapie de consolidation par Durvalumab, introduite suite à l'essai PACIFIC (9) (dont les données actualisées les plus récentes (62) retrouvent une médiane de survie de 47,5 mois pour le groupe expérimental).

A titre de comparaison, dans l'essai RTOG 0617, qui évaluait le bénéfice d'une escalade de dose à 74 Gy sur l'ensemble du volume tumoral dans le cadre d'une radio-chimiothérapie (RTCT) concomitante, la médiane de survie retrouvée était de 28,7 mois et le taux de survie à 2 ans de 59.6% (IC95% 52.6-66.0) dans le groupe sans escalade de dose. Le choix de la technique d'irradiation était laissée au choix du médecin. L'analyse secondaire (37) étudiant le sous-groupe de patients traités par RCMI retrouvait un taux de survie à 24 mois de 53,2% (IC95% 46.4 – 59.6).

Dans le groupe contrôle de l'essai PACIFIC (9) regroupant des patients traités pour un CBNPC localement avancé par radiochimiothérapie, sans Durvalumab d'entretien, la médiane de survie était de 29,1 mois. Le taux de survie à 24 mois était de 55.6% (IC95% 48.9–61.8). La technique de radiothérapie était également laissée au choix

du praticien.

Un tableau comparatif des résultats cliniques est disponible en annexe 2.

Les taux de survie que nous avons constaté, au même titre que notre médiane de survie sont à pondérer. En effet, étant donné le plus faible effectif de cette étude en comparaison aux deux essais précédents (avec 237 patients dans le groupe contrôle de PACIFIC et 217 patients dans le groupe dose standard du RTOG 0617), il existe un manque de puissance statistique, comme l'indique le large intervalle de confiance de la médiane de survie. De plus, cette médiane de survie peut être artificiellement surestimée en raison d'un grand nombre de données censurées après 2 ans de suivi, en lien avec une inclusion tardive dans l'étude au moment de l'analyse statistique.

Au final, la comparaison des courbes de survie de ce travail avec le groupe à 60 Gy du RTOG 0617, selon la technique du « one-sample log-rank test » ne permettait pas de conclure que la survie globale que nous avons observé était meilleure.

En ce qui concerne la survie sans récurrence à 2 ans, elle est de 33,1% (IC95% 22.4 – 44.2) dans notre étude contre 25.2% (IC95% 19.7-31.1) dans le RTOG 0617 et 25,1% (IC95% 19.3-31.2) dans le bras contrôle de PACIFIC. Néanmoins, le taux que nous avons constaté peut être artificiellement amélioré par le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, en vie réelle avec des bilans qui ont pu être retardés et la récurrence détectée moins précocement que lors d'un protocole de recherche clinique.

Notre étude ainsi que notre population présentent néanmoins certaines différences avec les deux précédentes qu'il convient d'approfondir.

Les stratégies de traitements en situation métastatique ont beaucoup évolué au cours de la dernière décennie, avec notamment l'apport de nouvelles lignes

d'immunothérapie et de thérapies ciblées. En effet, les CBNPC de stade localement avancé rechutent majoritairement à distance, d'où l'importance primordiale du traitement systémique. Ainsi, notre population a été recrutée entre janvier 2015 et décembre 2018, soit 8 ans après la population du RTOG 0617 (2007-2011), nos patients disposaient donc d'un arsenal thérapeutique plus important en situation métastatique.

De plus, nos patients ont tous été sélectionnés avec la réalisation d'une TEP systématique dans le cadre du bilan d'extension, ce qui n'a pas été réalisé dans les études PACIFIC (taux non précisé) et du RTOG 0617 (90% des patients), dans lesquels l'examen était conseillé mais non obligatoire. Cette stratégie permet d'éviter au mieux de méconnaître une extension métastatique synchrone et donc de ne pas réaliser fortuitement des traitements à visée curative, souvent toxiques, et ne pas retarder l'introduction d'un traitement systémique adapté.

A noter néanmoins que 21 patients sur 77 (27%) ont été finalement traités par radio-chimiothérapie séquentielle en lien avec un état général altéré ou un âge important, avec des résultats attendus théoriquement inférieurs, contrairement au RTOG 0617 et PACIFIC dans lesquels il ne s'agissait que de radio-chimiothérapie concomitante.

Il convient également de rappeler que 5 de nos patients (6,5 %) ont reçu un traitement par Durvalumab dans le cadre de son autorisation temporaire d'utilisation, et qu'un seul a rechuté et en est décédé.

Par ailleurs, 9 patients (11,7%) dont les comorbidités contre-indiquaient une prise en charge chirurgicale étaient porteur d'une maladie de stade II, avec un pronostic théoriquement meilleur, mais 6 d'entre eux sont décédés de leur maladie.

2) Analyse des rechutes

Afin d'analyser l'impact clinique des incertitudes dosimétriques de la RCMI et de la diminution de l'*incidental irradiation* médiastinale, nous avons étudié chacune des rechutes tumorales en précisant leur topographie, et une comparaison au plan de traitement dosimétrique a été effectuée en cas de rechute locorégionale isolée.

Un tableau récapitulatif des rechutes est disponible en annexe 3.

39 décès et 48 rechutes ont été relevés parmi les 75 patients analysés (pour rappel, 2 patients ont été perdus de vue après le traitement). 27 patients n'avaient pas rechuté lors de la censure des informations.

Comme cela est bien décrit dans la littérature (6), le CBNPC localement avancé rechute majoritairement sur un mode métastatique, ce qui est retrouvé dans cette étude avec 20 des 48 rechutes sous la forme métastatique isolée et 12 rechutes mixtes locorégionale et métastatique, soit 32 rechutes comprenant une composante métastatique. L'incidence cumulée de récurrence métastatique isolée à 2 et 5 ans était respectivement de 20,5% (IC95% 12.1-30.4) et 29,2% (IC95% 18.8-40.3)

Deux rechutes ganglionnaires médiastinales isolées, en dehors du CTV, ont été identifiées, en l'absence de rechute dans le champ de traitement (définies comme des « *isolated nodal failure* » (INF) selon la définition anglo-saxonne) (42).

L'incidence cumulée d'INF à 2 ans était de 2,7% (IC95% 0.5 – 8.4). A titre de comparaison, les études d'irradiation sélective en RT-3D retrouvaient des taux similaires, notamment dans l'étude de De Ruyscher et al. (42) et Belderbo et al. (63) avec respectivement 2% et 2,3% d'INF. L'étude néerlandaise de Martinussen et al (49) s'est également posé la question de la sécurité de l'irradiation sélective dans le cadre de l'utilisation de l'IMRT, et a retrouvé 2,2% d'INF, ce qui concorde avec notre

étude et semble indiquer que malgré la diminution de *l'incidental irradiation* médiastinale, l'irradiation sélective en RCMI reste fiable. Parmi les deux INF relevées, une des deux était adjacente à notre champ de traitement, définie comme telle en cas de rechute dans une aire ganglionnaire adjacente à celles incluses dans notre CTV selon l'atlas d'anatomie thoracique de Chapet et al. (64), et pouvant refléter la décroissance rapide de la dose en bordure de champ en lien avec les gradients de dose plus important de la RCMI. Il s'agissait d'une récurrence ganglionnaire de l'aire 11L, alors que l'aire 10L était atteinte initialement, une planche dosimétrique est disponible en annexe 4.

Par ailleurs 16 rechutes locorégionales isolées ont été identifiées, définies comme la rechute tumorale primitive associée ou non à une rechute ganglionnaire médiastinale. L'incidence cumulée de récurrence locorégionale isolée à 2 et 5 ans était respectivement de 21,0% (IC95% 12.4-31.1) et 22,5% (IC95% 13.6 – 32.8)

Parmi nos 75 patients, et parmi ces 16 rechutes locorégionales, 9 rechutes tumorales isolées ont été identifiées. L'incidence cumulée de récurrence tumorale isolée à 2 et 5 ans était respectivement de 11,1% (IC95% 5.2 – 19.6) et 12,6% (IC95% 6.2 – 21.4). Dans l'étude de RCMI de Martinussen et al (49) 21 patients sur 183 (11,5%) en ont présenté.

Ces rechutes tumorales isolées peuvent être imputables à des erreurs de délimitation initiale, à un niveau de dose insuffisant pour détruire tous les clones tumoraux ou aux incertitudes dosimétriques lors de la délivrance du traitement.

Dans l'étude néerlandaise, pour réduire les incertitudes dosimétriques liées aux mouvements, un scanner 4D était réalisé, et les volumes cibles tumoraux et ganglionnaires étaient délimités sur le scanner de mid-ventilation. Néanmoins, même

si cette stratégie permet un traitement plus précis, elle ne prend pas en compte en temps réel les mouvements tumoraux, contrairement au *tracking* ou au *gating*. Il convient de rappeler que ces techniques sont difficiles à mettre en place en pratique, chez des patients qui présentent souvent des troubles respiratoires, et ne peuvent pas tenir d'apnée prolongée.

L'implémentation de ces techniques de gestion active des mouvements de la tumeur est actuellement en cours dans notre centre mais n'était pas encore d'actualité lors du traitement de nos patients par RCMI. Il serait donc intéressant de comparer les résultats cliniques de nos traitements par RCMI avec ou sans ces stratégies. En effet, comme décrit précédemment, les incertitudes dosimétriques de la RCMI que sont l'effet interplay, le blurring effect et la variation de la distribution spatiale de la dose, peuvent théoriquement être limitées par le gating. Le tracking n'étant pas disponible en pratique courante en RCMI.

Une étude prospective appelée Gating 2006 (65, 66) a comparé deux groupes de patients avec des CBNPC traités par radio-chimiothérapie avec ou sans gating respiratoire. Il n'a finalement pas été retrouvé de différences que ce soit en termes de survie globale, de survie sans récurrence ou de toxicités. Il s'agissait néanmoins de patients traités exclusivement par RT-3D et ces résultats ne sont donc pas entièrement extrapolables aux traitements par RCMI.

Enfin, Il est reconnu que les CBNPC localement avancés traités par radio-chimiothérapie concomitante rechutent au niveau loco-régional dans environ 30% des cas à 3 ans (6) . Une des explications des rechutes dans le champ de traitement, au-delà des incertitudes dosimétriques, pourrait être une dose insuffisante délivrée aux volumes cibles.

Dans l'étude de Martinussen et al, la méthode de prescription de la dose était différente par rapport à notre travail. En effet, ils pratiquaient une escalade de dose individualisée, jusqu'à atteindre une des contraintes de dose aux organes à risque, avec un maximum de 69 Gy en cas de radio-chimiothérapie concomitante et jusqu'à 79,2gy en cas de radiothérapie exclusive ou de radio-chimiothérapie séquentielle. Cette stratégie est appelée la radiothérapie isotoxique, et est actuellement une des pistes de recherche en radiothérapie pulmonaire.

Ainsi, la dose de 66 Gy standard délivrée au PTV T est sans doute insuffisante pour stériliser tous les clones tumoraux et peut expliquer une partie de nos récurrences tumorales isolées.

A noter que nous n'avons pas retrouvé de surreprésentation de tumeurs lobaires inférieures dans ces 9 rechutes tumorales isolées, pourtant sujettes à une plus grande mobilité au cours du cycle respiratoire. Nous en avons constaté 2 sur les 9 rechutes tumorales isolées (soit 22%), ce qui est comparable aux 19,7% de tumeurs lobaires inférieures dans notre population initiale.

Un tableau récapitulatif des incidences cumulées de récurrence est disponible en annexe 5.

3) Toxicités

Nous avons relevé un faible taux de toxicité de grade 3, avec seulement 9,1% des patients.

Parmi celles-ci nous avons relevé un taux de 7% de pneumopathie radique de grade 3 (5 patients) définie en tant que telle en cas de nécessité d'antibiothérapie, de corticoïdes et d'oxygène. Ce taux est compatible avec les taux retrouvés dans les

différentes études de RCMI pulmonaire, avec des taux retrouvés entre 3,5 et 11% (29, 37, 67)

A contrario, nous n'avons relevé qu'une seule œsophagite radique de grade 3 (soit 1,5% des patients), ce qui est nettement moins que ce qui est retrouvé dans la littérature avec des taux variant entre 10,3 et 28% (29, 37, 68). Dans ces études, la classification des œsophagites de grade 3 est basée sur la classification CTCAE version 3, qui définit le grade 3 comme un apport calorique oral inadéquat. Dans notre étude, nous avons considéré une œsophagite de grade 3 en cas de nécessité d'introduction d'un support nutritionnel par voie entérale, seul critère que nous pouvions évaluer de manière rétrospective quand le grade de l'œsophagite n'était pas décrit, et ce qui constitue donc un biais de recueil. Nous avons par ailleurs classifié les œsophagites radiques comme des grades 2 en cas de nécessité d'introduction d'un traitement symptomatique en lien avec un inconfort lors de l'alimentation, et nous en avons retrouvé chez 21% des patients.

La difficulté du recueil rétrospectif chez des patients dont la surveillance est effectuée par plusieurs intervenants ne nous a pas permis de mettre en évidence de toxicités cardio-vasculaires incluant les complications coronariennes au cours du traitement ou du suivi, bien qu'elles semblent être un facteur prédictif majeur de la survie des patients (18, 28).

Aucun paramètre dosimétrique n'était statistiquement associé au risque de toxicités de grade ≥ 3 , notamment la V50 œsophage n'était pas associée au risque d'œsophagite radique de grade ≥ 3 et la V5, la V20 pulmonaire ainsi que la Dmoy (Poumons – CTV) n'était pas associée au risque de pneumopathie radique de grade

≥3. Ces résultats sont encore une fois à pondérer compte tenu de la taille de l'effectif et des limites du recueil rétrospectif des toxicités.

Un tableau récapitulatif de nos données dosimétriques est disponible en Annexe 6.

4) Perspectives pour améliorer la prise en charge des patients traités par radio-chimiothérapie concomitante

a. Escalade de dose

Une des explications des rechutes tumorales des CBNPC dans le champ de traitement, au-delà des incertitudes dosimétriques, pourrait être une dose insuffisante délivrée aux volumes cibles.

Une analyse rétrospective de 1356 patients inclus dans sept essais RTOG a révélé une forte association entre la BED (Biological Equivalent Dose), la survie globale et le taux de récurrence loco-régionale (69). L'augmentation de la dose de 1 Gy en BED était associée de manière statistiquement significative à l'amélioration de 4 % de la survie globale.

Néanmoins, étant donné que l'escalade de dose sur l'ensemble du volume tumoral et dans un groupe non sélectionné de patients semble délétère sur la survie comme retrouvé dans le RTOG 0617 (17, 18), de nombreux essais expérimentent une escalade de dose plus sélective.

De multiples essais utilisent le TEP-FDG pour guider le volume de traitement à booster, se basant sur des études suggérant que l'hypermétabolisme au TEP-FDG pré-traitement et en cours de radio-chimiothérapie serait corrélé aux sites de récurrence (70, 71).

Cela a conduit à plusieurs axes de recherche d'escalade de dose, avec certains essais qui escaladaient sur les sous-volumes les plus hypermétaboliques à la TEP et d'autres qui utilisaient la TEP à mi-traitement pour escalader sur les volumes restant hypermétaboliques.

Ainsi, deux essais cliniques d'escalade de dose se basant sur la TEP pré radiochimiothérapie, sont actuellement en cours. Le premier est un essai Canadien randomisé de phase II (NCT02788461) comparant une dose conventionnelle de 60 Gy en 30 fractions avec ou sans boost intégré à 85 Gy sur le sous-volume le plus hypermétabolique défini tel que le SUV > 50% SUVmax. Le deuxième est un essai Danois randomisé de phase III, NARLAL 2 (NCT02354274), comparant une dose conventionnelle de 60 Gy en 30 fractions avec ou sans boost intégré à 95 Gy sur le volume le plus hypermétabolique au TEP.

D'autres équipes se basent sur le TEP réalisé en cours de radiochimiothérapie. L'équipe de Kong et al a publié un essai de phase II d'escalade de dose sur le volume hypermétabolique à la TEP réalisé à 40-50 Gy (72). La dose était personnalisée, et l'escalade de dose était réalisée jusqu'à atteindre, soit une des contraintes de dose aux organes à risque (concept de radiothérapie isotoxique) soit une dose de 86 Gy. Il a été retrouvé un taux de contrôle local dans le champ de traitement de 82% à 2 ans, avec une médiane de survie de 25 mois.

Actuellement plusieurs essais sont en cours portant également sur cette stratégie, comme l'essai RTOG 1106 ou RTEP-7.

Étant donné que certains patients ne présentent pas de rechute locale à la dose de 60 Gy, on peut suspecter que tous les patients ne bénéficieront pas de l'escalade de dose. Ainsi l'étude FLARE-RT (NCT02773238) expérimente une escalade de dose

de 74 Gy sur le volume hypermétabolique au TEP réalisé au cours du traitement, uniquement chez les patients non répondeurs à la radio-chimiothérapie.

Une autre stratégie actuellement en cours d'évaluation est la réalisation d'une irradiation stéréotaxique du primitif tumoral avant ou après la radio-chimiothérapie, en complément de celle-ci. Il s'agit majoritairement d'essais de phase II, avec un complément de dose de 20 à 53 Gy délivré avant ou après la RTCT. Un essai de phase III va débuter prochainement et évaluer l'intérêt d'une radiothérapie stéréotaxique associée à un inhibiteur de tyrosine kinase avant la radio-chimiothérapie.

Enfin, le concept de radiothérapie isotoxique est également un axe de recherche. Cette méthode d'escalade de dose jusqu'à l'atteinte d'une des contraintes de dose aux organes à risques est expérimentée dans plusieurs essais cliniques, tel que I-START, IDEAL, ISOTOXIC IMRT, ainsi que dans l'essai ADSCaN qui est un essai à 5 bras et qui randomise entre le schéma d'un des 3 essais précédents, CHART-ED ou un schéma hypofractionné de 55 Gy en 20 séances.

b. Traitements systémiques

L'autre axe de recherche très prometteur, est l'association de la radio-chimiothérapie à un traitement systémique, que ce soit en situation néo-adjuvante, en concomitance ou en situation adjuvante.

1) *Immunothérapie*

Les bons résultats de l'étude PACIFIC, ont ouvert la porte à de nombreux essais d'immunothérapie.

Ainsi, l'immunothérapie concomitante à la RTCT est actuellement testée dans plusieurs essais en cours. L'essai PACIFIC 2 compare la RTCT seule à la RTCT associée au Durvalumab en concomitant et en entretien. L'Atezolizumab, le Pembrolizumab et le Nivolumab sont également testés en association à la RTCT respectivement dans les essais DETERRED, KEYNOTE-799 et NICOLAS.

De la même manière, différentes stratégies d'immunothérapie de consolidation sont également à l'étude, comme PACIFIC 6 qui évalue l'intérêt du Durvalumab pendant 2 ans à l'issue de la RTCT, et l'essai BIG10CRC LUN16-081 qui évalue l'association Nivolumab et Ipilimumab en consolidation.

L'essai AFT-16 quant à lui évalue l'intérêt de l'Atezolizumab en néoadjuvant, puis en consolidation.

En plus de ces essais sur l'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoint, d'autres formes d'immunothérapie ont été mises à l'épreuve. L'essai de phase III START a évalué l'ajout de Tecemotide qui est un lipopeptide synthétique utilisé comme vaccin thérapeutique, en consolidation après RTCT, mais n'a pas retrouvé d'amélioration en population globale. Il existait néanmoins une amélioration de la survie dans le sous-groupe RTCT concomitante dans une analyse secondaire a posteriori, mais ces données n'ont pas encore été confirmées.

2) *Thérapies ciblées*

L'adjonction à la RTCT de thérapies ciblées a également été expérimentée. L'ajout d'un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) ciblant l'EGFR n'a pas montré de bénéfice en population non sélectionnée, comme retrouvé dans le RTOG 0617 avec l'ajout de Cetuximab et le SWOG S0023 avec l'Erlotinib de consolidation. Cette piste continue

néanmoins d'être explorée, avec notamment l'essai de phase III LAURA qui évalue l'Osimertinib en consolidation après RTCT chez les patients porteur d'une mutation EGFR, et un essai japonais de phase II qui évalue le Gefitinib concomitant à la RTCT chez les patients avec une mutation EGFR.

En ce qui concerne les TKI ciblant le VEGF, ils ont également été étudiés en concomitance à la RTCT, néanmoins le report de nombreuses toxicités avec notamment des fistules oeso-trachéales ont conduit à l'abandon de cette voie de recherche.

Une autre voie de signalisation qui a été étudiée est la voie de la PI3-kinase, qui agit dans le cycle de réparation de l'ADN. Par exemple, le Nelfinavir qui est un inhibiteur de protéase utilisé dans le traitement du VIH a été étudié en association à la radiochimiothérapie dans une étude de phase I/II qui a retrouvé une bonne tolérance de ce traitement et une médiane de survie prometteuse de 41 mois. (73) Ces résultats encouragent la réalisation d'une étude de phase III.

Cette multitudes d'essais en cours semble indiquer que la séquence thérapeutique optimale n'est pas encore bien définie, et que la prise en charge des CBNPC localement avancés est vouée à évoluer dans les années à venir et tendre vers des traitements plus personnalisés, que ce soit au niveau de l'irradiation comme du traitement systémique associé, ainsi qu'une meilleure sélection des patients.

IV) Conclusion

Les résultats de cette étude sont encourageants et indiquent que nos traitements par RCMI semblent fiables pour le traitement des CBNPC localement avancés, avec peu de toxicités de grade 3 ou plus. L'incidence des rechutes locorégionales, métastatiques, ainsi que les INF sont comparables à celles retrouvées dans la littérature. Afin d'améliorer la survie de nos patients, il conviendra d'effectuer les traitements de RCMI avec des techniques d'asservissement respiratoire, d'intégrer nos patients dans des essais de recherche clinique d'association à l'immunothérapie et autres molécules innovantes et enfin à des essais d'escalade de dose personnalisée. Il conviendra également de proposer à nos patients fragiles des essais proposant des alternatives mieux tolérées que la radio-chimiothérapie concomitante, par exemple dans le cadre d'essai d'hypofractionnement associé à de l'immunothérapie.

Référentiels bibliographiques

- (1) INCA 2018
https://www.ecancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf
- (2) HAS 2016 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport_depistage_cbp_.pdf
- (3) Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol.* 1995 May;13(5):1221-30. doi: 10.1200/JCO.1995.13.5.1221. PMID: 7738625.
- (4) AURA 2021 Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique
- (5) Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Verma V, Liao Z, Welsh JW, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *The Lancet Oncology.* 1 oct 2021;22(10):1448-57.
- (6) Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO.* 1 mai 2010;28(13):2181-90.
- (7) Vokes EE, Herndon JE, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol.* 15 oct 2002;20(20):4191-8.
- (8) Miller ED, Fisher JL, Haglund KE, Grecula JC, Xu-Welliver M, Bertino EM, He K, Shields PG, Carbone DP, Williams TM, Otterson GA, Bazan JG. The Addition of Chemotherapy to Radiation Therapy Improves Survival in Elderly Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018 Mar;13(3):426-435. doi: 10.1016/j.jtho.2017.11.135. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29326090; PMCID: PMC5910031.
- (9) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.
- (10) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995 Oct 7;311(7010):899-909. PMID: 7580546; PMCID: PMC2550915.
- (11) Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet.* 1997 Jul 19;350(9072):161-5. doi: 10.1016/s0140-6736(97)06305-8. PMID: 9250182.
- (12) De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, Hochstenbag M, Boersma L, Wouters B, Lammering G, Vansteenkiste J, Lambin P. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1057-63. doi: 10.1200/JCO.2005.02.9793. PMID: 16505424.
- (13) Baumann M, Herrmann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, Kepka L, Marschke G, Feltl D, Fietkau R, Budach V, Dunst J, Dziadziuszko R, Krause M, Zips D; CHARTWEL-Bronchus studygroup. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100(1):76-85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.031. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21757247.
- (14) Mauguén A, Le Péchoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1 août 2012;30(22):2788-97.
- (15) Bradley JD, Graham M, Suzanne S, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. Phase I results of RTOG L-0117; a phase I/II dose intensification study using 3DCRT and concurrent chemotherapy for patients with Inoperable NSCLC. *JCO.* 1 juin 2005;23(16_suppl):7063-7063.
- (16) Bradley JD, Bae K, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol.* 10 mai 2010;28(14):2475-80.
- (17) Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, 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.* févr 2015;16(2):187-99.
- (18) Bradley JD, Hu C, Komaki RR, Masters GA, Blumenschein GR, Schild SE, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1 mars 2020;38(7):706-14.
- (19) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro

- Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280658.
- (20) Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Garassino MC, Reck M, Senan S, Naidoo J, Rimmer A, Wu YL, Gray JE, Özgüroğlu M, Lee KH, Cho BC, Kato T, de Wit M, Newton M, Wang L, Thiagarajah P, Antonia SJ. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol*. 2021 May;16(5):860-867. doi: 10.1016/j.jtho.2020.12.015. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33476803.
- (21) Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. févr 2011;12(2):127-36.
- (22) Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. sept 2012;104(3):343-8.
- (23) Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque JV, Witte MG, van der Heide UA, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2015;91(4):737-44.
- (24) Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, van der Heide UA, Lebesque JV, Aluwini S, et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juin 2016;95(2):680-9.
- (25) Gupta T, Sinha S, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Mummudi N, Swain M, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. *Radiat Oncol*. 16 sept 2020;15(1):218.
- (26) Chopra S, Gupta S, Kannan S, Dora T, Engineer R, Mangaj A, et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 20 nov 2021;39(33):3682-92.
- (27) Vogelius IS, Westerly DC, Cannon GM, Mackie TR, Mehta MP, Sugie C, et al. Intensity-modulated radiotherapy might increase pneumonitis risk relative to three-dimensional conformal radiotherapy in patients receiving combined chemotherapy and radiotherapy: a modeling study of dose dumping. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2011;80(3):893-9.
- (28) Wang K, Eblan MJ, Deal AM, Lipner M, Zagar TM, Wang Y, et al. Cardiac Toxicity After Radiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol*. 1 mai 2017;35(13):1387-94.
- (29) Jiang Z-Q, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2012;83(1):332-9.
- (30) Rousseau D, Autret D, Krhili S, Yossi S, Dupas A, Édouard M, et al. La radiothérapie avec modulation d'intensité rotationnelle apporte-t-elle un avantage dosimétrique dans le traitement du cancer bronchique localement évolué ? *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2012;16(7):619-26.
- (31) Shirvani SM, Jiang J, Gomez DR, Chang JY, Buchholz TA, Smith BD. Intensity modulated radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer in the United States: predictors of use and association with toxicities. *Lung Cancer*. nov 2013;82(2):252-9.
- (32) Chen AB, Li L, Cronin A, Schrag D. Comparative effectiveness of intensity-modulated versus 3D conformal radiation therapy among medicare patients with stage III lung cancer. *J Thorac Oncol*. déc 2014;9(12):1788-95.
- (33) Harris JP, Murphy JD, Hanlon AL, Le Q-T, Loo BW, Diehn M. A population-based comparative effectiveness study of radiation therapy techniques in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2014;88(4):872-84.
- (34) Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol*. 6 sept 2016;11(1):115.
- (35) Hu X, He W, Wen S, Feng X, Fu X, Liu Y, et al. Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0151988.
- (36) Wang J, Zhou Z, Liang J, Feng Q, Xiao Z, Hui Z, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy May Improve Local-Regional Tumor Control for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Compared With Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy. *Oncologist*. déc 2016;21(12):1530-7.
- (37) Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *JCO*. 1 janv 2017;35(1):56-62.
- (38) Diwanji TP, Mohindra P, Vyfhuis M, Snider JW, Kalavagunta C, Mossahebi S, et al. Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy. *Transl Lung Cancer Res*. avr 2017;6(2):131-47.
- (39) Guillemin F, Berger L, Lapeyre M, Bellière-Calandry A. [Dosimetric and toxicity comparison of IMRT and 3D-CRT of non-small cell lung cancer]. *Cancer Radiother*. 25 juin 2021;S1278-3218(21)00029-9.
- (40) Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Ruyck Y, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2000;48(4):1015-24.
- (41) Nestle U, Ruysscher DD, Ricardi U, Geets X, Belderbos J, Pöttgen C, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 1 avr 2018;127(1):1-5.
- (42) De Ruysscher D, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, Geeraedts W, Utama I, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2005;62(4):988-94.

- (43) Bg V, RI H, Mp B, H R, Ra VO, Js B. Involved field radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: isolated mediastinal nodal relapse. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands) [Internet]. nov 2010 [cité 16 mars 2021];70(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832897/>
- (44) Fernandes AT, Shen J, Finlay J, Mitra N, Evans T, Stevenson J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncol*. mai 2010;95(2):178-84.
- (45) Fleckenstein J, Kremp K, Kremp S, Palm J, Rube C. IMRT and 3D conformal radiotherapy with or without elective nodal irradiation in locally advanced NSCLC: A direct comparison of PET-based treatment planning. *Strahlenther Onkol*. févr 2016;192(2):75-82.
- (46) Li R, Yu L, Lin S, Wang L, Dong X, Yu L, et al. Involved field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of incidence of elective nodal failure (ENF). *Radiat Oncol* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 16 mars 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031253/>
- (47) Laurans M, Botticella A, Moukasse Y, Lévy A, Le Péchoux C. Cancer du poumon et irradiation ganglionnaire prophylactique : un débat clos ? *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2019;23(6):701-7.
- (48) Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Mix M, Küsters A, et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. avr 2020;21(4):581-92.
- (49) Martinussen HMA, Reymen B, Wanders R, Troost EGC, Dingemans A-MC, Öllers M, et al. Is selective nodal irradiation in non-small cell lung cancer still safe when using IMRT? Results of a prospective cohort study. *Radiotherapy and Oncology*. nov 2016;121(2):322-7.
- (50) Jeremic B. Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)? *Radiother Oncol*. mai 2004;71(2):123-5.
- (51) Chen M, Hayman JA, Ten Haken RK, Tatro D, Fernando S, Kong F-M. Long-term results of high-dose conformal radiotherapy for patients with medically inoperable T1-3N0 non-small-cell lung cancer: is low incidence of regional failure due to incidental nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2006;64(1):120-6.
- (52) Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 10 déc 2007;25(35):5557-61.
- (53) Kepka L, Bujko K, Zolciak-Siwinska A, Garmol D. Incidental irradiation of mediastinal and hilar lymph node stations during 3D-conformal radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2008;47(5):954-61.
- (54) Kimura T, Togami T, Nishiyama Y, Ohkawa M, Takashima H. Impact of Incidental Irradiation on Clinically Uninvolved Nodal Regions in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Involved-Field Radiation Therapy: Does Incidental Irradiation Contribute to the Low Incidence of Elective Nodal Failure? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1 juin 2010;77(2):337-43.
- (55) L L, Aj H, M M, A B, A B, Ep S, et al. Incidental prophylactic nodal irradiation and patterns of nodal relapse in inoperable early stage NSCLC patients treated with SBRT: a case-matched analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics* [Internet]. 9 janv 2014 [cité 8 déc 2021];90(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24997639/>
- (56) Fleckenstein J, Eschler A, Kremp K, Kremp S, Rube C. Dose distribution and tumor control probability in out-of-field lymph node stations in intensity modulated radiotherapy (IMRT) vs 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) of non-small-cell lung cancer: an in silico analysis. *Radiat Oncol*. 21 août 2015;10:178.
- (57) Lievens Y, Nulens A, Gaber MA, Defraene G, Wever WD, Stroobants S, et al. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a dose-escalation planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:306–13.
- (58) Chen A, Li L, Cronin A, Schrag D. Comparative effectiveness of intensity- modulated versus 3D conformal radiation therapy among medicare patients with stage III lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2014;9:1788–95.
- (59) Christian J, Bedford J, Webb S, Brada M. Comparison of inverse-planned three- dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:735–41.
- (60) Bree L, Hinsberg MV, Veelen LV. High-dose radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer: comparison of volumetric modulated arc therapy, dynamic IMRT and 3D conformal radiotherapy. *Med Dosim* 2012;37:353–7.
- (61) Bortfeld T, Jiang S, Rietzel E. Effects of motion on the total dose distribution. *Seminars in Radiation Oncology*. janv 2004;14(1):41-51.
- (62) Spiegel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2 févr 2022;JCO2101308.
- (63) Belderbos J, Heemsbergen W, Jaeger KD, Baas P, Lebesque J. Final results of a phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three- dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:126–34.
- (64) Chapet O, Kong F-M, Quint LE, Chang AC, Ten Haken RK, Eisbruch A, et al. CT-based definition of thoracic lymph node stations: an atlas from the University of Michigan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2005;63(1):170-8.
- (65) Claude L, Arpin D, Servois V, Ayadi M, Dussart S, Ferlay C, et al. Acute Radiation Pneumonitis in Non-small Cell Lung Cancer: Is Respiratory-gated Control Useful? Results of a French Prospective Randomized Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2012;84:175.
- (66) Jouglar E, Isnardi V, Goulon D, Ségura-Ferlay C, Ayadi M, Dupuy C, Douillard JY, Mahé MA, Claude L. Patterns of locoregional failure in locally advanced non-small cell lung cancer treated with definitive conformal radiotherapy: Results from the Gating 2006 trial. *Radiother Oncol*. 2018 Feb;126(2):291-299. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.002. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29203290.
- (67) Yom SS, Liao Z, Liu HH, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:94e102.

- (68) Gomez DR, Tucker SL, Martel MK, Mohan R, Balter PA, Guerra JLL, et al. Predictors of High-Grade Esophagitis after Definitive 3D Conformal Therapy, Intensity Modulated Radiation Therapy, or Proton Beam Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2012;84(4):1010-6.
- (69) Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012; 82(1): 425–34.
- (70) Ohri N, Piperdi B, Garg MK, et al. Pre-treatment FDG-PET predicts the site of in-field progression following concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2015; 87(1): 23–7. [PubMed: 25468149]
- (71) Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2014; 9(6): 834–42.
- (72) Kong F-M, Ten Haken RK, Schipper M, Frey KA, Hayman J, Gross M, et al. Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 oct 2017;3(10):1358-65.
- (73) Rengan R, Mick R, Pryma DA, et al. Clinical Outcomes of the HIV Protease Inhibitor Nelfinavir With Concurrent Chemoradiotherapy for Unresectable Stage IIIA/IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Trial. *JAMA oncology* 2019.

Annexes :

Annexe 1 : TNM CBNPC (4)

CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
	N - Adénopathies	Nx
N0		Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
N1		Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
N2		Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
Métastases	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

Tableau 1 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d'après (3))
La taille tumorale est celle de la plus grande dimension

Annexe 2 : Résumé comparatif des résultats

	Cette étude	RTOG 0617	Groupe contrôle PACIFIC
Médiane de survie	39,1 mois (IC95% 26,4 - 49,6)	28,7 mois (IC95% 24,1–36,9) <i>Dans le sous-groupe 60 Gy</i>	29,1 mois (IC95% 22.1-35.1)
Survie à 24 mois	66,2% (IC95% 54.0 – 76.0)	53,2% (IC95% 46,4 - 59,6) <i>Dans le sous-groupe RCMI</i>	55.6% (IC95% 48.9–61.8)
PFS à 24 mois	33,1% (IC95 22.4 – 44.2)	25.2% (IC95% 19.7-31.1) <i>Dans le sous-groupe RCMI</i>	25,1% (IC95% 19,3-31,2)

Annexe 3 : Répartition initiale et regroupement des rechutes

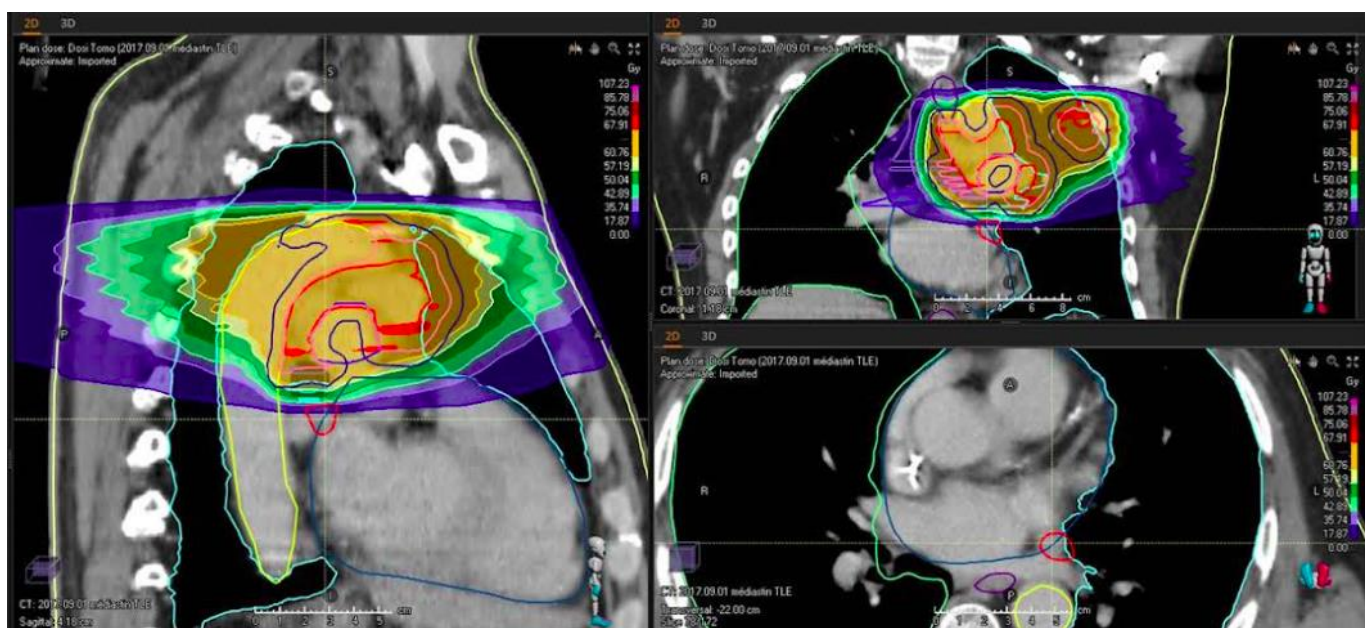
Type de rechute	Nombre de patients	Rechute locale/régionale	Rechute à distance	Rechute mixte = locale et à distance
Tumorale	9	9		
NoF*	2	2		
M	20		20	
T + NiF	4	4		
T + NoF	1	1		
T + M	5			5
NoF + M	3			3
NiF + M	1			1
NiF + NoF + M	1			1
T + NoF + M	1			1
T + NiF + NoF + M	1			1
Total	48	16	20	12

* deux patients avec « isolated nodal failure (INF) »

T = tumoral ; M = metastatic ; NiF = Node in field ; NoF = Node out field

Les deux patients avec une rechute type NoF ont été également classifiés comme « isolated nodal failure » (INF), définie comme rechute ganglionnaire médiastinale isolée, en dehors du CTV et sans rechute dans le champ de traitement

Annexe 4 : Récidive ganglionnaire aïre 11L, atteinte initiale de 10L, définie comme INF adjacent. Le volume en rouge en bordure de champ est la zone de récidence.



Annexe 5 : Incidences cumulées de récidence

Critère de jugement	CBNPC (N=75)			
	Nombre d'évts et évts compétitifs	Estimation (IC 95%)		
		1 an	2 ans	5 ans
IC de la RL (+/-M) Incidence cumulée de la Rechutes locale / mixte	28 rechutes locale /mixte 28 évts compétitifs	19.2% (11.1-28.9)	36.7% (25.6-47.8)	39.8% (28.4-51.0)
IC de la RL Incidence cumulée de la Rechute locale (sans méta)	16 rechutes locales 40 évts compétitifs	13.6% (7.0-22.5)	21.0% (12.4-31.1)	22.5% (13.6-32.8)
IC de la RM Incidence cumulée de la Rechute à distance (sans rechute locale simultanée)	20 rechutes à distance 36 évts compétitifs	17.6% (9.9-27.0)	20.5% (12.1-30.4)	29.2% (18.8-40.3)
IC de la RMixte Incidence cumulée de la Rechute mixte	12 rechutes mixte 44 évts compétitifs	5.5% (1.8-12.4)	15.7% (8.4-25.1)	17.3% (9.5-27.0)
IC du décès sans rechute Incidence cumulée du décès sans rechute	8 décès sans rechute 48 évts compétitifs	6.8% (2.5-14.0)	9.7% (4.3-17.9)	12.8% (5.7-22.9)
IC de la R_INF Incidence cumulée de la Rechute INF	2 rechutes INF 54 évts compétitifs	2.7% (0.5-8.4)	2.7% (0.5-8.4)	2.7% (0.5-8.4)
IC de la R_T Incidence cumulée de la Rechute tumorale (T)	9 rechutes dans la tumeur 47 évts compétitifs	8.3% (0.3-15.9)	11.1% (5.2 -19.6)	12.6% (6.2-21.4)

Annexe 6 : Résumé des données dosimétriques

	Résultats
Taille PTV (cc) ; Médiane (extrêmes)	362,9 (76,8 – 921,8)
D98 PTV (Gy) ; Médiane (extrêmes)	61,8 (22,3 – 65,1)
D95 PTV (Gy) ; Médiane (extrêmes)	63,1 (44,3 – 65,5)
D2% (Gy) ; Médiane (extrêmes)	68,3 (61,8 – 71,0)
V5 poumons (%) ; Médiane (extrêmes)	54,4 (7,5 – 99,6)
V20 poumons (%) ; Médiane (extrêmes)	22,6 (2,9 – 63,2)
V50 œsophage (%) ; Médiane (extrêmes)	20,8 (0,0 – 68,3)
Dmoy poumons-CTV (Gy) ; Médiane (extrêmes)	13,5 (2,0 – 58,4)
Dmoy cœur (Gy); Médiane (extrêmes)	7,7 (0,2 – 27,8)

AUTEUR(E) : Nom : LE ROY

Prénom : Thomas

Date de soutenance : 10 juin 2022

Titre de la thèse :

Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés : résultats cliniques et topographie des rechutes, expérience du Centre Oscar Lambret

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

Cadre de classement : *Oncologie option Radiothérapie*

DES + FST/option : *Oncologie option Radiothérapie*

Mots-clés : Radiothérapie conformationnelle avec modulation de l'intensité, cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, CBNPC, cancer du poumon, RCMI

Résumé :

Introduction : La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) s'est imposée comme la technique de choix dans le traitement des cancer bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou inopérable, en raison d'une moindre toxicité et d'une meilleure couverture des volumes cibles. Néanmoins, cette technique présente des incertitudes dosimétriques, en particulier dans le traitement de cibles mobiles telles que les néoplasies pulmonaires. De plus, elle augmente théoriquement le risque de récurrence ganglionnaire médiastinale isolée ou « isolated nodal failure » (INF) en raison d'une réduction de l'irradiation médiastinale accidentelle (« incidental irradiation »). L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la RCMI chez des patients présentant un CBNPC inopérable, et de décrire la topographie des rechutes.

Matériel et méthodes : Étude observationnelle, rétrospective sur données, monocentrique, conduite chez des patients ayant un CBNPC localement avancé confirmé histologiquement, et traités entre 2015 et 2018 au Centre Oscar Lambret, avant l'AMM du Durvalumab. Le traitement a été réalisé sur des appareils de tomothérapie hélicoïdale, sans système de gestion des mouvements tumoraux, après réalisation d'un scanner dosimétrique 3D. Les caractéristiques des patients et les toxicités ont été décrites. Les courbes de survie globale et de survie sans récurrence ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. La recherche de facteurs pronostiques de rechute/décès a été réalisée au moyen de modèles de Cox univariés puis multivariés.

Résultats et analyse statistique : 77 patients ont été inclus, la majorité (68 pts, 88%) avaient une maladie de stade III et ont reçu une chimiothérapie (71 pts, 92%), le plus fréquemment par Cisplatine-Navelbine. La dose reçue était de 66 Gy administrée en 33 fractions. Le suivi médian était de 42.3 mois. La médiane de survie était de 39.1 mois. Un total de 39 décès et 48 rechutes, dont 32 avec une composante métastatique ont été rapportés. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans étaient respectivement de 79.5% (IC95 68.1– 87.0%) et 66.3% (IC95 54.0 – 76.0%). 16 patients ont présenté une rechute locorégionale parmi lesquelles 2 INF, dont une était située dans une aire ganglionnaire adjacente au CTV. La survie sans récurrence médiane était de 14.9 mois. Seul l'envahissement ganglionnaire de stade N2-N3 (HR=2.29 (IC95 1.06-4.96), p=0.035) a été retrouvé comme statistiquement associé au risque de rechute/décès en analyse multivarié en comparaison du stade N0-N1. 7 patients (9,1%) ont présenté une toxicité de grade 3 ou plus, parmi lesquelles 5 pneumopathies radiques, 1 œsophagite radique et 1 sténose œsophagienne radique.

Conclusion : Selon notre expérience, l'utilisation de la RCMI pour un CBNPC localement avancé ou inopérable a conduit à des résultats cliniques favorables à long terme. Le taux de récurrence loco-régionale et en particulier d'échec ganglionnaire isolé était faible et comparable aux séries de radiothérapie 3D, de même que le taux de toxicité précoce et tardive.

Composition du Jury :

Président : Pr Eric Lartigau

Assesseurs : Pr Alexis Cortot, Dr Eric Dansin

Directeur de thèse : Dr Florence Le Tinier