

Survie à long terme de patients opérés d'un CNPC localement avancé après traitement d'induction associant 2 cycles de cisplatine-docetaxel et une radiochimiothérapie concomitante hebdomadaire

Charlotte Cohen*, Nicolas Venissac, Michel Poudenx, Josiane Otto, Daniel Pop, Jérôme Mouroux

RÉSUMÉ

Objectif: Évaluer la faisabilité de la chirurgie après 2 cycles de cisplatine-docetaxel suivis d'une radiochimiothérapie concomitante (40 Gy), pour des CNPC stade III initialement non résecables (protocole TAXCIS). Évaluer la survie globale (SG) et sans récurrence (SSR) et les facteurs de risque de récurrence.

Méthodes: Trente-sept patients étaient opérés entre 2004 et 2014. Seuls les patients répondeurs au traitement d'induction étaient inclus.

Résultats: Nous avons opéré 32 stades cIIIA et 5 stades cIIIB. Nous avons réalisé 12 pneumonectomies, 1 bilobectomie et 23 lobectomies. Le taux d'yp-TONO était de 35 %. Le taux de chirurgie R0 était de 86 %. La morbidité postopératoire était de 21,6 % et la mortalité de 10,8 % (25 % après pneumonectomie). La SG était de 50 % à 5 ans. La médiane de SSR était de 50 mois. Une récurrence locorégionale était constatée chez 10,8 % des patients, et à distance chez 35,1 %. Les facteurs de risques de récurrence étaient : la pneumonectomie ($p = 0,001$), la réponse histologique incomplète ($p = 0,04$).

Conclusion: Le protocole TAXCIS suivi d'une chirurgie est faisable chez les patients porteurs d'un CNPC stade IIIA ou IIIB non résecable d'emblée, à l'exception des pneumonectomies. En cas de réponse au traitement d'induction, ce type d'approche permet une survie prolongée sans récurrence.

Mots clés : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, cancer pulmonaire

ABSTRACT

Long-term survival of patients operated on for locally advanced NSCLC after induction treatment associated with cycles of cisplatin-docetaxel followed by concomitant weekly radiochemotherapy

Aim: An evaluation was performed regarding the feasibility of surgery after two induction cycles of cisplatin-docetaxel followed by concomitant 40 Gy chemoradiation in the treatment of initially unresectable stage III NSCLC (TAXCIS protocol). An evaluation of overall and recurrence-free survival (OS and RFS) and recurrence risk factors was also done.

Methods: Between 2004 and 2014, 37 patients were treated. Only patients responding to induction treatment were included.

Results: We operated on 32 stage IIIA and five stage IIIB patients. We performed 12 pneumonectomies, one bilobectomy and 23 lobectomies. Status ypT0N0 was obtained for 35% of the patients. Surgery was considered R0 in 86% of cases. Post-operative morbidity was 21.6% with a mortality of 10.8% (25% after pneumonectomy). OS was 50% at five years. The median RFS was 50 months. RFS was 47% at years. Local or locoregional recurrence was diagnosed in 10.8% of the patients, and distant metastasis in 35.1%. Recurrence risk factors were pneumonectomy ($p=0.001$) and a histologically incomplete response ($p=0.04$).

Conclusion: The TAXCIS protocol followed by surgery is feasible for initially unresectable NSCLC stage IIIA and B patients. Benefit was noted in responding lesions with better OS and PFS, except after pneumonectomy.

Keywords: chemotherapy, surgery, radiation therapy, lung cancer.

1. INTRODUCTION

La prise en charge des patients porteurs d'un CNPC stade IIIA ou IIIB, initialement non résecable est consensuelle. Que ce soit en raison d'une atteinte N2 bulky ou multisite, ou d'un envahissement ne permettant pas une résection carcinologiquement complète, ces patients doivent être traités par radiochimiothérapie exclusive [1,2]. Cependant, les taux de récurrences locorégionales et systémiques restent élevés (près de 80 %) [3,4]. Les schémas thérapeutiques sont très variables, mais la radiochimiothérapie concomitante a prouvé sa supériorité sur la radiochimiothérapie séquentielle [2,3,5-7]. Dans le cadre d'une étude de faisabilité d'une chimiothérapie d'induction suivie d'une

radiochimiothérapie concomitante dans la prise en charge des CNPC stade III non résecables (protocole TAXCIS 8), un sous-groupe de patients répondeurs a pu bénéficier secondairement d'une chirurgie. La survie de ce sous-groupe semblait supérieure à celle des autres patients [8].

Les objectifs de ce travail sont d'évaluer sur un plus large effectif de patients opérés après protocole TAXCIS : la morbidité de l'intervention, les résultats à long terme de survie globale et sans récurrence, ainsi que les facteurs de risque de récurrence.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. Critères d'inclusion

Nous avons effectué une analyse rétrospective de l'ensemble des patients traités d'un CNPC stade IIIA ou IIIB [9] jugés comme initialement non résecables, traités selon le protocole TAXCIS (cf. ci-après) dans un seul centre entre mai 2004 et décembre 2014.

Service de chirurgie thoracique, CHU de Nice, France.

* Auteur correspondant : cohen.c@chu-nice.fr

Conflit d'intérêt : aucun. / Conflict of interest statement: none declared.

Cet article est issu d'un mémoire de DESC.

Seuls les patients considérés comme pouvant bénéficier d'une chirurgie R0 après ce traitement d'induction ont été inclus dans l'étude. Toutes les lésions étaient des CNPC prouvés histologiquement avant le début du traitement. Aucun patient n'avait de contre-indication à la chirurgie ou à la radiochimiothérapie. Les bilans préthérapeutiques étaient réalisés selon les recommandations actuelles.

2.2. Protocole TAXCIS

Ce protocole a déjà été décrit et publié par Poudenx et al. [8]. Les patients recevaient 2 cycles de cisplatine-docetaxel à la dose de 75 mg/m² puis une radiochimiothérapie concomitante associant le même doublet de chimiothérapie à la dose de 20 mg/m² et une radiothérapie conformationnelle 3D de 5 fractions de 2 Gy par semaine. Après 4 semaines de traitement, un scanner permettait de juger de la réponse. Si la lésion était stable ou en réponse partielle, la chirurgie était envisagée. Sinon, le traitement médical exclusif était poursuivi pour une durée totale de 6 semaines.

2.3. Chirurgie

L'intervention avait lieu dans les 4 à 6 semaines après l'interruption du traitement par radiochimiothérapie. Étaient recueillis le type de geste réalisé et son extension éventuelle, ainsi que la survenue de complications en cours d'hospitalisation. La gravité de ces complications était évaluée selon la classification de Clavien [10].

2.4. Suivi

Les patients étaient suivis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 2 ans, par examen clinique et un scanner thoracique avec injection de produit de contraste. La survie globale correspondait à l'intervalle entre la date de l'intervention chirurgicale et celle des dernières nouvelles ou du décès du patient. La survie sans récurrence correspondait à la durée entre l'intervention et la survenue d'une première récurrence. Était également recueilli le site de récurrence éventuelle.

2.5. Analyse statistique

Les données qualitatives étaient exprimées en pourcentages, et les données quantitatives en valeurs moyennes ou médianes accompagnées des valeurs extrêmes. Les taux de survie globale et sans récurrence étaient calculés selon la méthode actuarielle de Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance à 95 %. Ils étaient comparés à l'aide du test du log-rank. Une analyse multivariée des potentiels facteurs pronostiques indépendants de survie sans récurrence était réalisée selon le modèle de régression de Cox permettant de déterminer les Hazard Ratio (HR) et leur intervalle de confiance à 95 %. Les différences étaient considérées comme significatives si le p était inférieur à 0,05. Ces analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (<http://www.r-project.org>).

3. RÉSULTATS

3.1. Population de l'étude et lésions étudiées

L'analyse a porté sur 37 patients : 9 femmes et 28 hommes (sex-ratio = 3,1) âgés de 60,2 ans en moyenne (35-78).

Les lésions étaient des carcinomes épidermoïdes (CE) dans 27 % des cas (n = 10) ; des adénocarcinomes (ADK) dans 59,4 % des cas (n = 22) et des CNPC non précisés dans 13,6 % des cas (n = 5). Parmi ces lésions, 86,4 % étaient des stades cIIIA et 13,6 % des stades cIIIB. Le détail des statuts cTNM est rapporté dans le tableau 1.

Tableau 1. Statuts cTNM.

Stade		Effectif (n = 37)	%
IIIA		32	86,4 %
	T1N2	4	10,8 %
	T2N2	9	24,3 %
	T3N1	2	5,4 %
	T3N2	9	24,3 %
IIIB	T4N0	5	13,5 %
	T4N1	3	8,1 %
	T3N3	1	2,7 %
	T4N2	4	10,8 %

Tableau 2. Stades ypTNM des lésions.

Stade ypTNM		Effectif (n = 37)	%
Stade 0	T0N0	13	35,1 %
Stade I		8	21,6 %
	T1N0	6	16,2 %
	T2N0	1	2,7 %
Stade II	T2Nx	1	2,7 %
		2	5,4 %
	T2N1	1	2,7 %
Stade IIIA	T3N0	1	2,7 %
		12	32,4 %
	T1N2	3	8,1 %
	T2N2	3	8,1 %
	T3N1	1	2,7 %
Stade IIIB	T3N2	1	2,7 %
	T4N0	2	5,4 %
	T4N1	2	5,4 %
		2	5,4 %
	T3N3	1	2,7 %
	T4N2	1	2,7 %

3.2. Chirurgie

Le délai médian entre la fin du traitement d'induction et la chirurgie était de 34 jours (26-49). Nous avons réalisé 12 pneumonec-tomies, 1 bilobectomie et 23 lobectomies. La durée médiane d'hospitalisation était de 11 jours (8-54).

La morbidité hospitalière globale était de 51,3 % avec 29,7 % de complications Clavien 2 (n = 11), 10,8 % de Clavien 4 (n = 4) et 10,8 % Clavien 5 (n = 4).

La mortalité hospitalière était de 10,8 %. La mortalité après lobec-tomie était de 4 % (n = 1/25) : 0 % pour les LSG (0/7), 0 % pour les LID (0/2), 7 % pour les LSD (n = 1/14). Elle était de 25 % pour les pneumonec-tomies (n = 3/12) : 33 % pour les droites (n = 1/3) et 22 % pour les gauches (n = 2/9).

3.3. Résultats anatomopathologiques

Le taux de réponse histologique complète (ypT0N0) était de 35,1 % (n = 13). Un down staging du statut ganglionnaire était

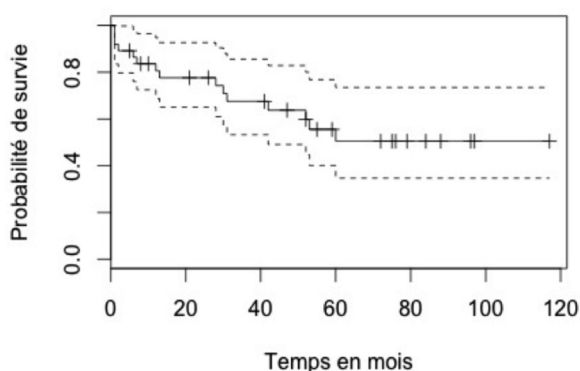


Figure 1. Survie globale de l'ensemble de la cohorte selon Kaplan-Meier en trait continu, intervalle de confiance à 95 % en pointillés.

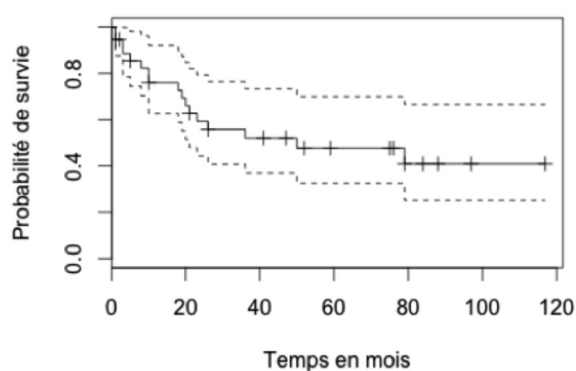


Figure 2. Survie sans récurrence de l'ensemble de la cohorte selon Kaplan-Meier en trait continu, intervalle de confiance à 95 % en pointillés.

observé chez 19 patients classés cN2 (1 ypN1 et 18 ypN0). Le taux de résection R0 était de 86 % (n = 32). La répartition par stade ypTNM est détaillée dans le tableau 2.

3.4. Analyse de survie

3.4.1. Survie globale

La médiane de survie globale n'était pas atteinte après un suivi médian de 47 mois. Les survies globales à 1, 3 et 5 ans étaient de 80 % (IC95% 0,63-0,94), 67 % (IC95% 0,53-0,85), et 50 % (IC95% 0,34-0,73) respectivement [figure 1].

3.4.2. Survie sans récurrence

La médiane de survie sans récurrence de la population était de 50 mois (IC95% 21-NA). La survie sans récurrence à 1, 3 et 5 ans étaient de 76 % (IC95% 0,63-0,92), 52 % (IC95% 0,37-0,73) et 47 % (IC95% 0,32-0,69) [figure 2].

Une récurrence a été diagnostiquée chez 45,9 % des patients (n = 17). Cette récurrence était locale ou locorégionale dans 10,8 % des cas (n = 4) et à distance dans 35,1 % des cas (n = 13).

3.4.3. Facteurs de risque de récurrence

En analyse univariée, les facteurs qui amélioraient significativement la survie sans récurrence étaient : le caractère R0 de la résection (p = 0,015), le down staging du statut N2 (p = 0,001), l'absence de pneumonectomie (p = 0,02), la réponse histologique complète (p = 0,0009), le down staging du statut T (p = 0,003), et le statut ypTNM (p = 0,003). Ni le statut cTNM (p = 0,975), ni le type histologique (p = 0,552), ou la survenue d'une complication postopératoire (p = 0,311) n'avaient d'impact sur la survie sans récurrence.

En analyse multivariée, seuls le fait d'avoir eu une pneumonectomie (HR = 4,01 [1,34-12,01] ; p = 0,01) et l'absence de réponse histologique complète (HR = 0,07 [0,005-0,93] ; p = 0,04) restaient des facteurs de risque significatifs de récurrence.

4. DISCUSSION

Les survies étaient prolongées pour les 37 patients opérés d'un CNPC stade IIIA ou IIIB jugés initialement non résecables, répondant au protocole de radiochimiothérapie d'induction de type TAXCIS. La survie globale était 50 % à 5 ans (IC95% 0,34-0,73). La médiane de survie sans récurrence était de 50 mois (IC95% 21-NA). La survie sans récurrence était de 47 % à 5 ans (IC95% 0,32-0,69).

Ces taux de survie, particulièrement sans récurrence, sont supérieurs à ceux décrits dans les plus larges séries de radiochimiothérapie néoadjuvante (revue non exhaustive de la littérature : tableau 3).

Cette amélioration ne peut être expliquée par un plus fort taux de résection R0, car il est ici équivalent à celui des séries publiées (86 % ici vs 81 % en moyenne [tableau 3]).

Le taux élevé de réponse histologique complète (35 % ici vs 17,7 % en moyenne dans la littérature [tableau 3]) pourrait, lui, contribuer à expliquer cette amélioration de survie. Ce facteur est d'ailleurs identifié comme un facteur protecteur du risque de récurrence tant en analyse univariée que multivariée dans notre série comme dans la littérature [38].

Le protocole TAXCIS suivi de chirurgie semble faisable. La tolérance du traitement néoadjuvant était bonne [8]. Le taux de complication de la chirurgie était ici de 51,3 %, dont 21,6 % de complications graves (Clavien \geq 3). La mortalité globale était de 10,8 % ce qui est supérieur à la mortalité décrite dans les autres études (5,4 % en moyenne [tableau 3]). Ceci est expliqué par la mortalité élevée en postpneumonectomie (25 %) qui représente plus de 32 % des interventions réalisées dans cette cohorte, alors que la mortalité postlobectomie était de 4 %. La pneumonectomie représentait également un facteur de risque de récurrence précoce indépendant tant en analyse uni que multivariée. La médiane de survie sans récurrence des patients pneumonectomisés était de 10 mois et leur taux de survie à 5 ans de 13 %. Bien que le taux de chirurgie R0 après pneumonectomie soit équivalent à celui de la série complète (83 vs 86 %), le taux de récurrence était de plus de 50 % sur la période de l'étude, sur le mode métastatique dans 83 % des cas. Pour ces 2 raisons et dans le cadre de ce protocole particulier de chimiothérapie d'induction, suivie de radiochimiothérapie concomitante, la chirurgie ne doit probablement pas être envisagée si le geste permettant d'atteindre une résection R0 doit être une pneumonectomie.

Les 2 facteurs de risque de récurrence qui apparaissaient significatifs tant en analyse uni que multivariée sont le fait d'avoir été opéré d'une pneumonectomie (p = 0,01), et le fait de ne pas être en réponse histologique complète (p = 0,004).

Le fait d'avoir bénéficié d'une chirurgie R0 n'influe pas sur la survie sans récurrence en analyse multivariée, mais uniquement en univariée. Ceci est probablement dû au fait du faible effectif de patients en résection incomplète (n = 5/37). L'avantage à long terme semble net avec 53 contre 20 % de survie sans récurrence à

Tableau 3. Revue de la littérature des principales études de radiochimiothérapie néoadjuvante.

Étude	Année	Effectif	IIIA/ IIIB %	CT	Gy	R0 %	Pn %	Mortalité J90 %	ypTON0 %	mOS mois	S5 %	mPFS mois
Albain [11]	95	126	59/41	CE°	45	80	28	10	15	13	-	-
Albain [12]	09	164	100/0	CE°	45	71	54	9,1	14,9	23,6	27	12,8
Choi [13]	97	42	100/0	5FUCV°	42	-	-	7	9,5	25	-	-
De Camp [14]	03	98	74/26	CP°	36	79	36,7	7	11	27	26	-
Eberhart [15]	13	36	39/61	CE*	45	88	-	8,3	50	25	30	-
Edelman [16]	08	47	70/30	CaV°	69	-	14	4	28	29,6	-	16,9
Friedel [17]	10	78	25/73	CaP*	45	65	14	9	12	19	21,7	-
Girard [18]	10	46	100/0	multiples	40	80	47,8	-	5	30	-	16
Grunenwald [19]	01	40	0/100	5FuCV°	42	58	45	7	10	-	19	-
Hainsworth [20]	04	107	59/17	CaP°	45	44	-	8	29	17	-	-
Hehr [21]	10	59	25/65	CaP*	45	59	-	5,4	12	58,2	-	10,4
Katakami [22]	98	42	24/76	CVP16°	50	90	-	11	33	20	29,4	-
Katakami [23]	12	31	100/0	CaD°	40	-	0	-	10	39,6	-	12,4
Lim [24]	15	104	100/0	multiples	45	-	60	9,6	13	44,6	-	30,6
Mathisen [25]	96	40	100/0	5FUPV°	42	100	5,7	5,7	5,7	28	43	-
Pless [26]	15	117	100/0	CD**	44	91	25	0	16	37,1	-	12,8
Pöttgen [27]	15	157	52/48	multiples*	>40	92	25	0	26	-	36	-
Sher [28]	15	700	100/0	multiples	>40	90	22	3,8	-	-	39	-
Shien [29]	14	76	100/0	CD°	>40	100	6,5	0	9,2	-	69	-
Shintani [30]	12	52	76/24	CM°	40	-	17,3	5,8	21	-	38	-
Stamatis [31]	99	56	0 /100	CE*	45	79	14,7	2,9	-	-	26	10
Stupp [32]	09	46	0 /100	CD**	44	79	50	5,7	17,6	-	40	12,7
Suntharalin [33]	12	57	98/2	CP°	50,4	76	8	2,7	8	36,6	-	-
Thomas [34]	99	54	46/54	IfCaE°	45	63	-	9	-	20	30	-
Toyooka [35]	12	35	90/10	CI°	<40	97	3	-	20,6	-	67	-
Trodella [36]	04	92	62/38	5FU-C°	50	62	-	11	-	20	15	11,2-26,2
Uramoto [37]	14	36	27/33	multiples	60	94	-	2,8	47,2	-	77,8	-
Série actuelle	15	37	86/14	CD*	44	86	32	10,8	35	NA	50	50

CT : chimiothérapie ; C : cisplatine ; E : étoposide ; D : docetaxel ; P : paclitaxel ; Ca : carboplatine ; 5FU : 5fluoro-uracil ; V : vinblastine ; M : mytomycine ; I : irinotécan ; If : ifosfamide ; Pn : pneumonectomie ; S5 : survie à 5 ans ; mOS : médiane de survie globale ; mPFS : médiane de survie sans progression ; NA : non atteints.

* : chimio d'induction puis radiochimio concomitante, ** : chimioradio séquentielle, ° : radiochimio concomitante.

5 ans. Les récurrences étaient à distance pour les patients ayant pu bénéficier d'une chirurgie R0 et seuls les patients R1 ont développé une récurrence locale. Il semblerait donc que ce paramètre influe particulièrement sur le risque de récurrence locale.

Le fait d'avoir obtenu un down staging N2 ne ressort qu'en analyse univariée, or c'est un des critères de survie globale et sans récurrence les plus fréquemment identifiés dans la littérature [24,29,39,40]. La survie à 5 ans des patients ayant eu un down staging N2 atteint 65 % à 5 ans, alors que celle des patients ayant un statut ypN2 dépasse difficilement les 10 %. Le down staging N2 doit rester l'un des objectifs de ces traitements néoadjuvants, permettant d'obtenir une survie globale et sans récurrence prolongées. Il en est de même pour le down staging du statut T avec une survie à 5 ans de 20 vs 61 % même si la différence n'est pas significative en analyse multivariée [24].

Le fait que le statut ypTNM influe sur la survie sans récurrence en analyse univariée, mais pas le statut cTNM, souligne l'impact majeur de la réponse au traitement sur la survie. L'espérance de vie des patients n'est pas ici déterminée par le statut initial de la maladie, mais bien son statut effectif au moment de l'intervention.

Nous n'avons pas mis en évidence d'impact du type histologique sur la survie, ce qui laisse à penser que ce protocole s'applique aussi bien aux différents types histologiques de CNPC.

Le caractère rétrospectif de cette étude et les effectifs limités des sous-groupes analysés explique la non significativité de certains résultats, notamment lors de l'analyse multivariée. Une des limites de ce travail et l'absence de preuve anatomopathologique systématique du statut N2 des patients. Dix-neuf des 26 patients cN2 avaient une preuve histologique de l'atteinte, les 7 restants étaient considérés cN2 sur l'association de critères scannographiques (taille > 1 cm) et/ou petscannographiques (hyperfixation significative).

La faisabilité d'une radiochimiothérapie néoadjuvante, précédée d'une chimiothérapie d'induction, est confirmée par cette étude dans la prise en charge des CNPC stade IIIA et IIIB non résécables d'emblée chez les patients en bon état général. On note même ici une amélioration des durées de survie globale et sans récurrence de ces patients comparées aux données de la littérature colligées

dans le tableau 3. Un des principaux intérêts de ces protocoles trimodaux réside dans la possibilité de poursuivre le traitement comme un protocole de radiochimiothérapie exclusive au-delà de 40 Gy si le scanner de réévaluation ne permet pas d'envisager une chirurgie R0, ou de proposer un traitement local par CyberKnife (essai de phase I-II : CyberTaxcis actuellement en cours [41]). Ce protocole de traitement n'est envisageable que pour des patients en bon état général et répondeurs à ce traitement d'induction. La pneumonectomie ne doit probablement pas être réalisée en raison de la mortalité postopératoire élevée et du taux important de récurrence à distance. Sous réserve de l'application stricte de ces critères, ces stratégies de traitement peuvent augmenter les durées de survie globale et sans récurrence de cette sous-population de patients très sélectionnée.

RÉFÉRENCES

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
2. Bezjak A, Temin S, Franklin G et al. Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the american society for radiation oncology evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2100-5.
3. Le Chevalier T, Arraigada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemo- therapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994;10:S239-S244.
4. Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E et al. ASTRO plenary: effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. *GETCB, FLNCC and the CEBl trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Physiol*. 1991;20:1183-90.
5. Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-7.
6. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
7. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90.
8. Poudoux M, Bondiau P, Chamorey E et al. Cisplatin-docetaxel induction plus concurrent 3-D conformal radiotherapy and weekly chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer patients: a phase II trial. *Oncology* 2012;83:321-8.
9. Rami-Porta R, Crowley J, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15(1):4-9.
10. Dindo D, Demartine N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.
11. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of South-west Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-92.
12. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-86.
13. Choi NC, Carey RW, Daly W et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:712-22.
14. DeCamp MM, Rice TW, Adelstein DJ, et al. Value of accelerated multimodality therapy in stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:17-27.
15. Eberhardt W, Gauler T, LePechoux C, et al. 10-year long term survival in induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45Gy plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *Lung cancer* 2013;82:83-9.
16. Edelman M, Suntharalingam M, Burrows W et al. Phase/II trial of hyperfractionated radiation and chemotherapy followed by surgery in stage III lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:903-11.
17. Friedel G, Budach W, Dippon J et al. Phase II trial of trimodality regimen for stage III non-small cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol* 2010;28(6):942-8.
18. Girard N, Mornex F, Douillard J et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer ? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung Cancer* 2010;69:86-93.
19. Grunenwald DH, André F, Le Pechoux C et al. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:796-802.
20. Hainsworth J, Gray J, Litchy S et al. A phase II trial of preoperative concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *C Lung Cancer* 2004;36-42.
21. Hehr T, Friedel G, Steger V et al. Neoadjuvant chemoradiation with paclitaxel/carboplatin for selected stage III non-small cell lung cancer: long-term results of trimodality phase II protocol. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2010;76(5):1376-81.
22. Katakami N, Okazaki M, Nishiuchi S et al. Induction chemoradiotherapy for advanced stage III non-small cell lung cancer : long-term follow-up in 42 patients. *Lung Cancer* 1998;22:127-37.
23. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA non-small cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 2012;6126-35.
24. Lim H, Lee H, Lee K et al. Predictive factors for survival in stage IIIA NSCLC patients treated with neoadjuvant CCRT followed by surgery. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75:77-85.
25. Mathisen D, Wain J, Wright C et al. Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111(1):123-33.
26. Pless M, Stupp R, Ris H et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer : a phase 3 randomised trial. *Lancet* 2015 [Epub ahead of print].
27. Pöttgen C, Stuschke M, Graupner B et al. Prognostic model for long-term survival of locally advanced non-small cell lung cancer patients after neoadjuvant radiochemotherapy and resection integrating clinical and histopathologic factors. *BMC Cancer* 2015;15:363-73.
28. Sher D, Fidler M, Liptay M, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88:267-74.
29. Shien K, Toyooka S, Soh J et al. Lower lobe origin is a poor prognostic factor in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with induction chemoradiotherapy. *Mol Clin Oncol* 2015;3:706-12.

30. Shintani Y, Funakoshi Y, Inoue M et al. Pathological status of mediastinal lymph nodes after preoperative concurrent chemoradiotherapy determines prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18:530-5.
31. Stamatis G, Eberhardt W, Stuben G et al. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: Long-term results. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1144-9.
32. Stupp R, Mayer M, Kann R et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol* 2009;10:785-93.
33. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:456-63.
34. Thomas M, Rube C, Semik M et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1185-93.
35. Toyooka S, Kiura K, Shien K et al. Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis. *Int Cardiovasc Surg* 2012;15:954-60.
36. Trodella L, Granone P, Valente S et al. Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced (IIIA–IIIB) non-small-cell lung cancer: long-term results according to downstaging. *Ann Oncol* 2004;15:389-98.
37. Uramoto H, Akiyama H, Nakajima Y et al. The long-term outcomes of induction chemoradiotherapy followed by surgery for locally advanced non-small cell lung cancer. *Case Rep Oncol* 2014;7:700-10.
38. Lococo F, Cesario A, Margaritora S et al. Long-term results in patients with pathological complete response after induction radiochemotherapy followed by surgery for locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Thorac Surg* 2013;43:e71-81.
39. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel–cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1752-9.
40. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M et al. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:1099-106.
41. Thariat J, Li G, Angellier G et al. Indications du CyberKnife et essais cliniques en cours en 2009. *Bull Cancer* 2009;96:853-64.