



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Spécialité Médicale

par

Monsieur Ronan TANGUY
né le 25/03/1980

Le 28 Septembre 2011

**Radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife® des tumeurs
bronchiques localisées : Revue de la littérature, expérience du
Centre Alexis Vautrin.**

Examineurs de la thèse :

Mr. D. PEIFFERT	Professeur	Président
Mr. T. CONROY	Professeur	Juge
Mr. M.A MAHE	Professeur	Juge
Me. V. BECKENDORF	Docteur	Juge
Me. Ch. CLEMENT-DUCHENE	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET
3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2^{ème} sous-section : (Physiologie)
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Professeur Ali DALLOUL
4^{ème} sous-section : (Nutrition)
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)
Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI
3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)
Professeur Christophe PARIS
3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)
Professeur Henry COUDANE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)
Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT
2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)
Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD – Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

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

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur P. MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)
Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET
4^{ème} sous-section : (Nutrition)
Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE
4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZEJN

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

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

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

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN (à c. 1.12.2011) - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT

Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Nous avons pu apprécier votre sens clinique, votre esprit de synthèse et vos connaissances cancérologiques.

Nous vous témoignons notre grande gratitude pour nous avoir accueillis au sein de votre service et pour l'enseignement que vous nous avez donné durant ces cinq années d'internat.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération sincère et notre profonde gratitude.

Nous vous sommes gré d'avoir accepté de présider notre jury de thèse.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Thierry CONROY

Professeur de Cancérologie clinique,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Nous avons eu la chance au cours de notre internat de bénéficier de votre enseignement et de l'étendue de vos connaissances. Cet enseignement au lit du patient au 1G lors du premier semestre, au 2G puis au 2D a permis de renforcer, dans ces contextes très divers, mon intérêt pour la cancérologie dans son approche générale et interniste.

Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Marc-André MAHÉ

Professeur de Cancérologie Radiothérapie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Notre stage dans votre service nous a permis de découvrir vos grandes qualités humaines et votre remarquable expérience médicale. Votre capacité à enseigner par le dialogue et à partager votre expérience est un modèle.

Nous apprécions vos conseils et votre disponibilité pour vos étudiants.

Nous avons apprécié la bonne humeur, l'atmosphère sereine et la liberté de ton que vous avez su instaurer dans votre service ; au bénéfice des patients.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Madame le Docteur Véronique BECKENDORF

Oncologue radiothérapeute.

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir concouru à la réalisation de ce travail.

Nos discussions de sujets médicaux et autres me resteront en mémoire tant les conclusions apportées pouvaient être innovantes, éclairantes et parfois inattendues.

Votre grande expérience en cancérologie thoracique aura été une source précieuse d'enseignements.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de diriger cette thèse et d'accepter de juger ce travail.

A notre Maître et juge,

Madame le Docteur Christelle CLEMENT-DUCHENE

Docteur en Pneumologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'accepter de faire partie de notre Jury de thèse.

Nous avons eu la chance de bénéficier au cours de notre internat de vos enseignements en oncologie thoracique en hospitalisation de semaine et en hospitalisation conventionnelle.

L'étendue de vos connaissances et de votre travail en cancérologie, notamment votre travail sur la carcinogénèse et les marqueurs phénotypiques, ont été une grande source d'enseignement et un moteur pour continuer à progresser dans la richesse de cette discipline.

Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A mes premiers maîtres nantais :

Le Pr Planchon, médecine interne, présent dès la première minute de nos études, pour la notion de primauté de la clinique.

Le Dr Costargent, chirurgie vasculaire, « un bon chirurgien est un chirurgien qui sait aussi poser une contre-indication ».

Le Pr Dabouis, pneumologue, pour ses enseignements éthiques au sein de son service de soins palliatifs.

Le Dr Boutilie, infectiologue, pour son humanité, ses remarquables connaissances cliniques et sa foi en son métier qui fut un modèle.

Le Dr Renard, réanimateur, « savoir faire des choses importantes sans se prendre au sérieux ».

Aux médecins ayant participé à ma formation pendant l'internat.

Les Dr Weber, Geoffrois, Uwer et Kaminski pour leur accueil lors de mon premier stage et l'apprentissage d'une nécessaire rigueur dans la prise en charge.

Le Pr Krakowski, pour la qualité de son contact auprès des patients et de ses équipes.

Les Dr Créteineau, Toussaint et Rousselot pour leur engagement auprès du patient, leur disponibilité et leur bonne humeur.

Les Dr Cortese et Mastronicola pour avoir répondu présent lors des urgences trachéotomies.

Le Dr Salm, anesthésiste réanimateur, pour cette association unique de décontraction et de qualités cliniques et techniques.

Les Dr Champy, Collignon, Couval et Pontier, et le service de pneumologie d'Epinal pour la découverte de la richesse de cette spécialité, pour leur capacité à travailler de façon à la fois intense et décontractée et pour les vacances de fibroscopie qui me manquent encore.

Aux oncologues radiothérapeutes rencontrés pendant mon cursus :

Les Dr Levitchi, Bernier, Barthelemé, Michel, Chiara-Brunaud, Mecellem, Bardet, Leblanc-Onfroy, Supiot, Tournier, pour leur grande qualité pédagogique.

Aux médecins qui, en me permettant de les remplacer, ont participé à ma formation :

Les Dr Lafond, Denis, Ganem, Dupuis, Roche-Forestier, Solal-Coligny, Bourgeois du Centre Jean Bernard. Les Dr Bonnard, Mahot du Centre Catherine de Sienne. Le Dr Piot du Centre Hospitalier la Oudairie.

A mes chefs de cliniques :

Dr Deblock, Lafond, Paoli, Corhut, Sellam, Mervoyer, Drouet, Oldrini. Que vous ayez pu me supporter reste un mystère.

A mes co-internes :

Pascale et Antoine, pour ces premiers mois d'immigrants lorrains partagé en oncologie médicale.

Mamie, pour cette rencontre Spinalienne, pour ton caractère affirmé et pour m'avoir permis de découvrir la radiothérapie.

Hélène, ma chef. Puissent nos parcours professionnels se recroiser à l'avenir.

M. Yacoubi pour tes qualités humaines, l'étendue de tes connaissances et ton goût pour l'enseignement.

Anne-Sophie et Anne-Agathe, mes vieilles collègues de promo.

Aux petits : François, Philippe et Jean-Christophe pour votre indéfectible croyance dans votre future spécialité qui ne cesse de me surprendre.

Aux Nantaises ; Karen, Aurore, Julia et Hélène pour ce superbe et trop court semestre passé en votre compagnie.

A nos collègues d'oncologie clinique et de DESC dont le contact a toujours été enrichissant.

A la chance de vous avoir tous rencontrés.

A Marie pour ton amour, ta patience, ton intelligence qui nous a si souvent sauvé la mise, pour ce caractère fort et absolument unique, pour notre avenir sur les routes.

A mon père, pour ce qui est de l'inné mais aussi pour ce qui est de l'acquis. Puisse t'il s'y reconnaître.

A ma mère, pour avoir toujours essayée de m'apprendre les valeurs essentielles sans prendre en compte mon goût pour la contradiction. Puisse t'elle trouver ici sa marque.

A ma sœur et sa « petite » famille, pour sa remarquable intelligence, sa capacité à partager avec son frère collégien ses premières années de philo.

A Tata Cathy et tonton Jean, pour cette inventivité permanente, les travaux sans fin, la mécanique de l'orgue, les réunions de famille, les professeurs de faculté, les ventes Emmaüs, les plats improbables et le refuge.

A mes amis

A Vanessa, Marion, Camille et Benoit pour toutes ces heures passées ensemble durant ces années de fac.

A toute ma famille.

Je dédie cette thèse.

Serment

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

(Bulletin de l'Ordre des médecins, 1996, n°4)

ABRÉVIATIONS

GTV: Gross Tumoral Volume

CTV: Clinical Tumoral Volume

ITV: Internal Tumoral Volume

SM: Standard Margin

PTV: Planning Tumoral Volume

OAR: Organ At Risk

PRV: Planning organ at Risk Volumes

ADK: Adénocarcinome

CE: Carcinome Epidermoïde

CGC: Carcinome à Grandes Cellules

LSD: Lobe supérieur droit

LM: Lobe moyen

LID: Lobe Inférieur Droit

LSG: Lobe Supérieur Gauche

LIG: Lobe Inférieur Gauche

CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale Geriatric

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer.

ICRU: International Commission on Radiations Units and Measurements.

WHO: World Health Organisation.

IASLC: International Association fir the Study of Lung Cancer.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

UICC: International Union Against Cancer.

ASTRO: American Society of Therapeutic Radiology and Oncology.

AHA: American Heart Association.

ACC: American College of Cardiology

ERS: European Respiratory Society

ESTS: European Society of Thoracic Surgery

PA: Paquets-Années

Gy: Gray

ROSEL: Radiosurgery Or Surgery for operable Early stage non-small-cell Lung cancer.

TPS: Treatment Planning System.

UM: unités moniteurs.

CH: Correction d'Hétérogénéité.

UD: Unit Density.

PB: Pencil Beam.

EPL: Effective Path Length.

CC: Collapse Cone.

USC: Universal Survival Curve.

PPRA: Pneumopathie Radique Aigüe.

RL: Récidive Locale

RR: Récidive Régionale

RM: Récidive Métastatique

SSPE: Survie Spécifique

CSS: Cancer Specific Survival

SG: Survie Globale

SSP: Survie Sans Progression

HTIC: Hypertension Intracrânienne

CCI: Charlson Comorbidity Index

CGA: Comprehensive Geriatric assessment

ADL: Activity of Daily Living scale

IADL: Instrumental Activity of Daily Living scale

QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Specific supplementary questionnaire

LCSS: Lung Cancer Specific Scale

TWIST: Time Without Symptoms and Toxicity

CBNPC: Carcinome Bronchique Non à Petite Cellule

NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer

CBPC: Carcinome Bronchique à Petites Cellules

CHART: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy

4DCT: 4 Dimensional Computed Tomography

ABC: Active Breathing Control

EEBH: End Expiration Breath Holding

SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy

BED: Biologically Effective Dose

RCRI: Respiratory and Cardiac Risk Index.

CABG: Coronary Artery Bypass Graft

PCI: Primary Coronary Intervention

TIA: Transient Ischaemic Attack

IDM: Infarctus du Myocarde

SE: Standard Error

SD: Standard Deviation

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION:	8
----------------------	----------

PARTIE I: PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES LOCALISÉS, REVUE DE LA LITTÉRATURE.	9
--	----------

I. Prise en charge des CBNPC localisés	9
I.1. Généralités	9
I.2. Chirurgie, bilan d'opérabilité et de résecabilité	13
I.3. Prise en charge des patients non opérables	18
I.4. Conclusion sur la prise en charge des CBNPC localisés	24
II. Radiothérapie : généralités	25
II.1. Généralités radiothérapie conventionnelle	25
<u>II.1.1.</u> Mécanismes d'action des rayonnements ionisants	25
<u>II.1.2.</u> Effet différentiel	26
<u>II.1.3.</u> Modèle linéaire-quadratique (LQ)	26
<u>II.1.4.</u> Paramètres d'une irradiation	27
II.2. Radiothérapie hypofractionnée	28
II.3. Conclusion	31
III. Radiothérapie stéréotaxique thoracique : revue de la littérature	32
III.1. Généralités	32
III.2. Données générales et dosimétriques	32
<u>III.2.1.</u> Données d'efficacité : contrôle local, régional, distal et survie	36
<u>III.2.2.</u> Données de tolérance	38
III.3. Introduction des facteurs prédictifs	44
<u>III.3.1.</u> Efficacité	44
<u>III.3.2.</u> Tolérance	49
III.4. Conclusion	57

PARTIE II : EXPÉRIENCE DU CENTRE ALEXIS VAUTRIN	58
--	-----------

I. Matériel et méthode	58
I.1. Prise en charge initiale	58
I.2. Traitement	58
<u>I.2.1.</u> La préparation du traitement	62
<u>I.2.2.</u> Les critères de qualité dosimétrique	64

<u>I.2.3.</u> Déroulement du traitement.....	65
I.3. Suivi	66
I.4. Objectifs	66
I.5. Détermination des critères de jugement.....	67
II. Résultats.....	70
II.1. Population	71
II.2. Critère principal.....	75
II.3. Critères secondaires	81
<u>II.3.1.</u> Toxicité.....	81
II.4. Conclusion	98
PARTIE III : DISCUSSION	99
I. Population.....	99
I.1. Données cliniques	99
I.2. Données anatomopathologiques	103
II. Résultats.....	105
II.1. Efficacité.....	105
<u>II.1.1.</u> Survie globale.....	105
<u>II.1.2.</u> Survie spécifique.....	107
<u>II.1.3.</u> Survie sans progression.....	108
<u>II.1.4.</u> Récidives locales	109
<u>II.1.5.</u> Récidives régionales et métastatiques	111
<u>II.1.6.</u> En conclusion	111
II.2. Toxicité	112
<u>II.2.1.</u> Pulmonaire	112
<u>II.2.2.</u> Plexus brachial.....	121
<u>II.2.3.</u> Toxicité pariétale	122
<u>II.2.4.</u> Dermite radique	124
<u>II.2.5.</u> Oesophagite radique	125
II.3. Conclusion.....	127
PARTIE IV : PERSPECTIVES	128
I. Cliniques	128
II. Techniques	133
III. Physiques, radiobiologiques.....	138

III.1. Physique	138
III.2. Radiobiologie.....	144
III.3. Conclusion perspectives physiques et radiobiologiques	147
IV. Conclusion partie IV.....	149
PARTIE V : CONCLUSION	150
PARTIE VI : ARTICLE SOUMIS À PUBLICATION	151
Résumé	151
Introduction.....	152
Patients et Méthodes	153
Suivi	158
Objectifs	159
Résultats	159
Efficacité	159
Toxicité.....	163
Discussion.....	164
Données cliniques.....	164
Résultats	166
Perspectives.....	175
Conclusion	177
TABLE DES FIGURES	179
TABLE DES TABLEAUX.....	184
ANNEXES.....	186
BIBLIOGRAPHIE	219

Introduction:

La radiothérapie est un des traitements historiques du cancer avec la chirurgie. Son utilisation est tout à la fois riche d'une expérience clinique de près d'un siècle et de l'apport, des dernières évolutions technologiques et des dernières connaissances fondamentales sur la carcinogenèse.

Ainsi en oncologie thoracique, la radiothérapie conformationnelle est un fondamental de la prise en charge des carcinomes bronchiques à petites cellules localisés et des carcinomes bronchiques non à petites cellules localement avancés.

La radiothérapie stéréotaxique s'est développée dans les années 60, comme alternative thérapeutique à la chirurgie de lésions intra crâniennes. Les indications se sont ensuite élargies à certaines lésions extra crâniennes dont les lésions pulmonaires.

Nous décrirons les principes généraux de la prise en charge des carcinomes bronchiques non à petites cellules localisés; puis, en s'appuyant sur les données de la littérature concernant les résultats de la radiothérapie stéréotaxique thoracique, nous reprendrons l'expérience des premiers patients traités au Centre Alexis Vautrin.

Pour enfin conclure sur les perspectives de la radiothérapie stéréotaxique thoracique.

Partie I: Prise en charge des carcinomes bronchiques non à petites cellules localisés, revue de la littérature.

I. Prise en charge des CBNPC localisés

I.1. Généralités

I.1.1. Epidémiologie

Le cancer bronchique est le cancer le plus fréquent dans le monde avec, en 2002, 1,35 million de nouveaux cas dont 965 000 cas chez les hommes et 387 000 chez les femmes. C'est aussi la cause la plus fréquente de décès par cancer avec 1,18 million de décès la même année [1].

En France, on comptait en 2005: 23 937 nouveaux cas chez les hommes, nombre en diminution depuis 2000 et 6 714 nouveaux cas chez les femmes. Le tabagisme est reconnu comme la cause principale du cancer bronchique depuis les années 1950, faisant du cancer bronchique un cancer évitable. Le tabagisme passif a démontré son impact sur l'incidence de cancers bronchiques de façon plus récente [2] sur la base d'études épidémiologiques chez les femmes de fumeurs. Il existe d'autres facteurs notamment professionnels et environnementaux [3, 4]. L'exposition à l'amiante est la cause professionnelle la mieux connue, touchant de nombreux métiers (chantiers navals, textile, bâtiment...). Sont également reconnues comme exposition à risque, l'exposition aux radiations ionisantes, au radon, à la silice, aux sels de chrome, etc.

Le rôle du cannabis comme facteur causal de cancer bronchique est controversé et a fait l'objet d'études récentes [5].

La quantification du rôle de la pollution est difficile ; une fourchette de 1 à 5 % des cancers bronchiques qui pourraient être liés à la pollution est couramment avancée [6].

Cependant, en matière d'épidémiologie du cancer bronchique, les années récentes ont surtout été marquées par un intérêt tout particulier concernant le cancer bronchique des non-fumeurs et des femmes, d'autant que l'histoire naturelle, la distribution par type histologique, le pronostic et les réponses aux thérapeutiques peuvent différer selon le sexe et le statut tabagique des patients [7-9].

Le cancer bronchique du non-fumeur, plus fréquent chez les femmes, et dont la proportion augmente avec l'âge, représente une entité à part avec des caractéristiques biologiques et moléculaires ayant probablement un impact majeur sur la prise en charge thérapeutique, notamment en ce qui concerne les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR [10, 11]. Cette population pourrait représenter 1,4 % des cancers bronchiques masculins et 28,9 % des cancers bronchiques féminins dans une population européenne actuelle [12].

Le cancer bronchique féminin pose un problème particulier de part l'augmentation majeure de son incidence quand l'incidence chez l'homme tend à diminuer [11]. Cette augmentation, en lien avec un décalage dans les habitudes tabagiques de près de 20 ans [13], présente des composantes d'analyse plus complexe [14]. Ainsi, la fraction de cancers attribuable au tabagisme passe de 85 % chez l'homme à 70 % chez les femmes européennes [1]. Des arguments existent en faveur d'une plus grande susceptibilité féminine aux carcinogènes de la fumée de tabac de part une capacité physiologique moindre de réparation des adduits sur l'ADN créés par les hydrocarbures aromatiques polycycliques [15]. De même, des facteurs hormonaux jouent un rôle dans le développement d'un cancer bronchique, notamment les adénocarcinomes, par l'intermédiaire des récepteurs à oestrogènes ER- β qui y est fortement exprimé [6, 16].

L'épidémiologie du cancer bronchique, 60 ans après la mise en évidence du rôle majeur du tabac comme facteur de risque, évolue avec une stabilisation, voire une diminution, de l'incidence chez les hommes et une augmentation de l'incidence chez les femmes. Cette augmentation d'incidence est suivie de près par une augmentation de la mortalité qui fait du cancer bronchique la première cause de mortalité par cancer chez la femme aux Etats-Unis [11] (figure 1).

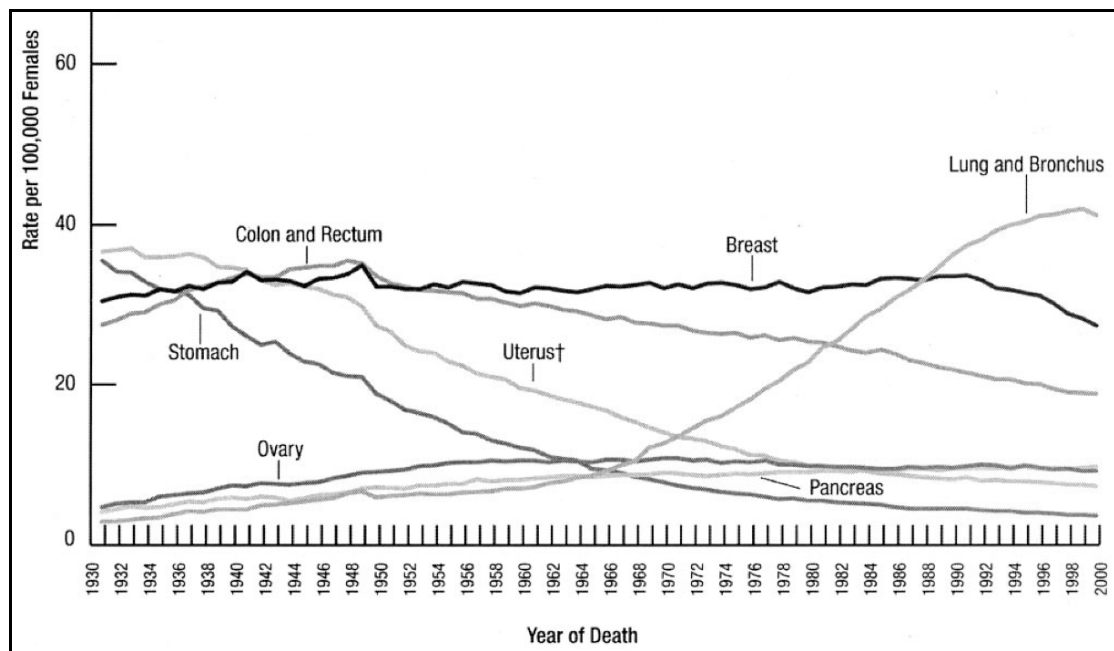


Figure 1: Taux de décès par cancer chez les femmes aux Etats-Unis [11].

I.1.2. Anatomopathologie

L'organisation mondiale de la santé sépare les cancers bronchiques en deux classes principales basées sur des caractéristiques biologiques, thérapeutiques et pronostiques différentes : les cancers bronchiques non à petites cellules CBNPC et les carcinomes bronchiques à petites cellules CBPC [17].

Les CBNPC représentent plus de 85 % des cancers bronchiques et se partagent en 2 sous-types principaux :

- (1) carcinomes non épidermoïdes (adénocarcinomes, carcinomes à grandes cellules...);
- (2) carcinomes épidermoïdes.

L'adénocarcinome est le sous-type le plus fréquent aux Etats-Unis et en nette progression en Europe notamment chez les femmes et les non-fumeurs. Il représente ainsi 30 à 40 % des cancers bronchiques en France. Nous présentons en annexe la classification anatomopathologique actuelle du WHO / IASLC [17].

I.1.3. Classification TNM et données de survie

Le système de classification international des cancers bronchiques a été révisé et adopté par l’American Joint Committee on Cancer (AJCC) et par l’Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Une nouvelle classification a été proposée par l’International Association of the Study of Lung Cancer (IASLC). La classification révisée est disponible depuis l’AJCC (7ème édition). Il s’applique pour tout patient diagnostiqué à partir du 1^{er} Janvier 2010 [18]. Selon cette classification, les formes localement avancées sont définies comme une tumeur de stade III; les formes évoluées sont classifiées comme des tumeurs de stade IV [19]. Nous montrons ci-dessous les définitions de cette classification tumorale en stade (tableau 1). La définition de la classification tumorale, ganglionnaire et métastatique est réalisée en annexe.

CLASSIFICATION PAR STADE		
Carcinome occulte	Tx N0 M0	
Stade 0	Tis N0 M0	
Stade I A	T1 a, b, N0 M0	
Stade I B	T2a N0 M0	
Stade II A	T1a,b N1 M0	
	T2a N1 M0	
	T2b N0 M0	
Stade II B	T2b N1 M0	
	T3 N0 M0	
Stade III A	T1,2 N2 M0	
	T3 N1, 2 M0	
	T4 N0,1 M0	
Stade III B	T4 N2 M0	
	T1-4 N3 M0	
Stade IV	T1-4 N0-3 M1	

	N0	N1	N2	N3
T1a,b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a,b	IV	IV	IV	IV

Figure 1 :
Classification des cancers bronchiques en stades

Tableau 1: classification en stades [20].

De 1996 à 2004, aux Etats-Unis, la survie globale à 5 ans des cancers bronchiques tous stades et histologies confondues était de 15.2 % contre 12,5 % entre 1974 et 1976 [4]. Sur cette période, 16 % des cancers bronchiques étaient diagnostiqués à un stade localisé; 25 % à un stade localement avancé (envahissement médiastinal ganglionnaire ou par contiguïté) et 51 % à un stade métastatique.

Les données de survie globale à 5 ans étaient : 49,5 % pour les patients à un stade localisés, 20,6 % pour les stades localement avancés et 2,8 % pour les stades métastatiques. Le traitement de référence pour ces cancers de stade I soit la lobectomie avec curage médiastinal permettait d'obtenir une survie globale à 5 ans de 45 à 65 % en fonction du stade tumoral IA ou IB et en fonction de la localisation tumorale.

Une étude reprenant 19 702 patients suivis pour un CBNPC de stade I permettait de montrer une modification sensible de la survie globale soit le passage d'une survie globale de 6 % à 5 ans en l'absence de traitement à une survie globale de 82 % à 5 ans en cas de prise en charge par lobectomie [21].

I.2. Chirurgie, bilan d'opérabilité et de résecabilité

La chirurgie est le gold standard de la prise en charge des CBNPC localisés. La détermination de la résecabilité, la stadification préopératoire et la chirurgie elle-même doit être réalisées par un chirurgien thoracique spécialisé en chirurgie oncologique [22]. La participation des chirurgiens aux réunions de concertation pluridisciplinaire est essentielle pour la bonne prise en charge commune des patients en présentation clinique de stade I, II ou IIIA.

La procédure chirurgicale utilisée dépend de l'extension de la maladie, des caractéristiques cliniques générales, cardiaques et pulmonaires de chaque patient et de la probabilité de réaliser une résection chirurgicale sans résidu tumoral microscopique ou macroscopique (R0). Une définition des marges chirurgicales est donnée en annexe.

L'intérêt relatif des différents types de résection est toujours sujet à débat. Les recommandations actuelles sont qu'une résection préservant la fonction respiratoire (lobectomie avec bronchoplastie ou lobectomie) doit être préférée à une pneumonectomie quand la présentation carcinologique le permet. La question des résections sub-lobaires (wedge resection ou résection atypique, ou segmentectomie) reste d'actualité et nécessite une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire du fait d'une efficacité carcinologique moindre que les résections anatomique et d'une tolérance moindre que les procédures ablatives [23].

La chirurgie thoracique par videothoroscopie est une méthode récente de chirurgie thoracique carcinologique moins invasive qui semble avoir de nombreux avantages sur la chirurgie par thoracotomie classique en terme de diminution des douleurs pariétales aiguës et chroniques, de durée d'hospitalisation moindre et de morbidité post-opératoire moindre sans modifier d'une façon péjorative les résultats en terme de contrôle local et les données de survie globale [24].

Des études sur l'opportunité de traiter par cette technique des patients initialement non opérables du fait de leur âge sont en cours. Par ailleurs cette technique ne modifie pas les critères d'opérabilité actuels [25].

Un aperçu des données de survie actuelles après ce type de procédure est apporté par le tableau 2 ci-dessous.

Study	Patient no.	Age mean median	Lesion size	Local control	Regional control	DM	Survival 5-year	Death	Complications
McKenna et al. ⁶	1100	71	NS	NS	NS	NS	76%	0.8%	14.3%
Sawada et al. ⁷	165	65	2.1 cm	NS	NS	NS	94.9%	NS	NS
Thomas et al. ⁸	110	62	3 cm	NS	NS	NS	64.9%	2.7%	NS
Shigemura et al. ⁹	81	66	2 cm	100	100	4.9%	96%	0%	6%
Whitson et al. ¹⁰	59	67	3.1 cm	NS	NS	NS	74%	0%	34.2%
Congregado et al. ¹¹	204	61.4	<4 cm	99%	99%	1%	77.7%	3.7%	15.8%
Walker et al. ¹²	178	66	<5 cm	100%	95%	13%	77.9%	1.8%	NS

Tableau 2 : résultats de la lobectomie vidéo assistée dans la littérature [24].

Ceux-ci permettent de confirmer les bons résultats de la chirurgie en terme de contrôle local et de survie globale soit des taux de survie globale à 5 ans de 76 % à 96 %. Ils montrent aussi une morbidité non négligeable concernant jusqu'à un tiers des patients pour cette technique qui est la moins invasive disponible actuellement.

Les critères de qualité de la chirurgie thoracique carcinologique ont été récemment émis par la société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire et incluent [22]:

- Voie d'abord chirurgicale : intérêt des thoracotomies d'épargne musculaire dans la diminution des douleurs post-opératoires; apport de la vidéothoroscopie non évaluable en terme de morbidité et résultats carcinologiques pour les carcinomes cIA à priori identiques.

- Exérèse chirurgicale : importance de la qualification du chirurgien et du volume d'activité de chirurgie thoracique cancérologique de la structure; nécessité d'une résection R0; absence d'impact de la séquence de ligature vasculaire sur la survie; risque de récurrence locale après chirurgie sub-lobaire supérieur à celui observé après lobectomie; résection en bloc préférable; la lobectomie avec bronchoplastie permet un contrôle local similaire à la pneumonectomie associé à un risque opératoire inférieur; résection atypique acceptable dans certaines situations.
- Lymphadenectomie : curage ganglionnaire systématique, de localisation adaptée à la localisation tumorale.
- Exérèse élargie : possibilité d'opérer des CBNPC T4 par atteinte de l'apex, la carène, la veine cave supérieure, l'oreillette gauche dans des centres experts en l'absence de métastases ganglionnaires.
- Protection des sutures bronchiques : intérêt probable du renfort systématique de la suture ou de l'anastomose bronchique en cas de pneumonectomie, de lobectomie bronchoplastique, de radiothérapie préopératoire ou de diabète.

La notion d'opérabilité nécessite une approche multidisciplinaire et une évaluation clinique par le chirurgien mais celle-ci a également été facilitée par l'édition récente de recommandations européennes [26]:

- Evaluation cardio-vasculaire initiale avec réalisation d'une coronarographie si tests non invasifs évocateurs de risque coronarien (figure 2).

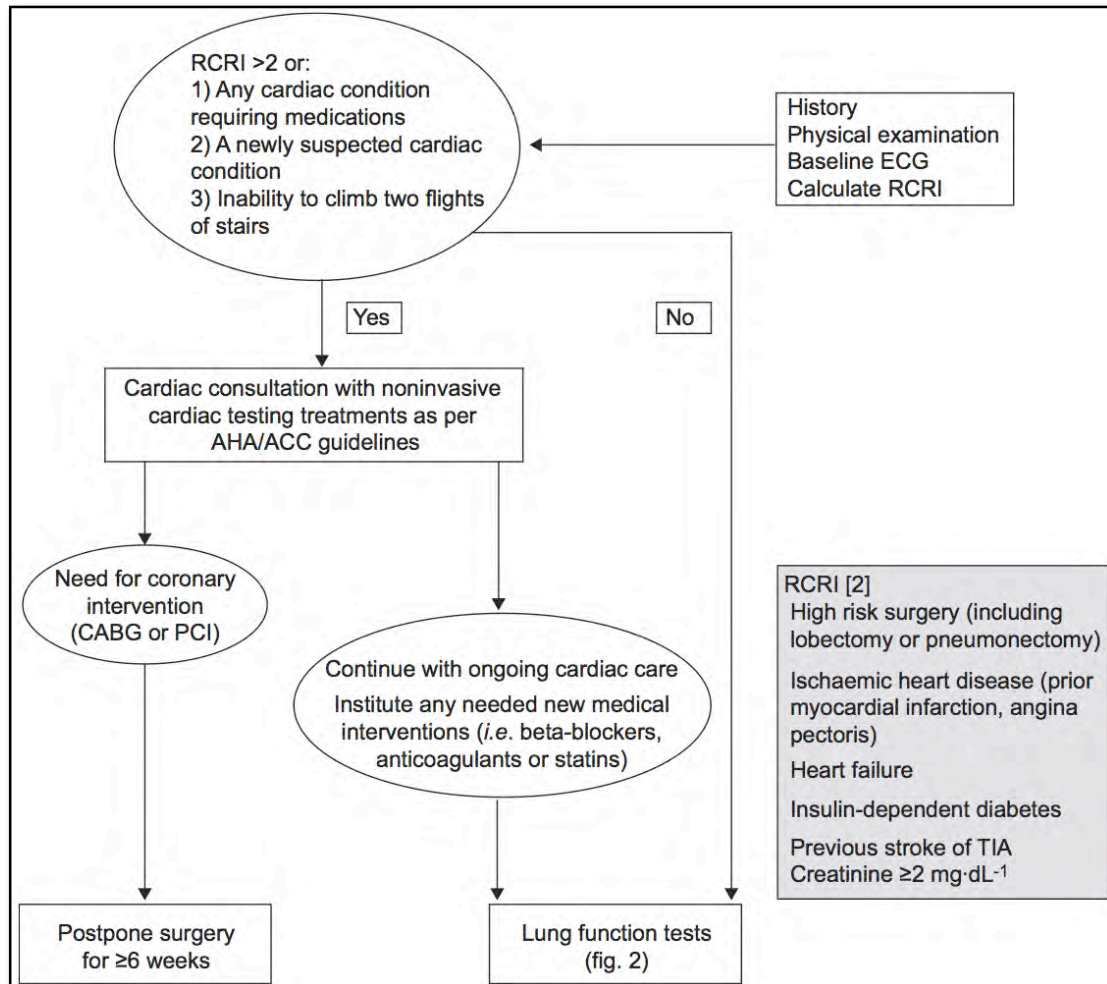


Figure 2 : Evaluation cardiaque avant chirurgie thoracique selon AHA/ACC 2009.

- Evaluation pulmonaire secondaire (figure 3) soit:
 - o (1) EFR + DLCO,
 - puis si variable $< 80 \%$ de la normale réalisation de tests d'effort $V\dot{O}_2^{\text{max}}$:
 - o (2) tests d'effort $V\dot{O}_2^{\text{max}}$,
 - si $< 35 \%$ théorique : contre-indication chirurgicale,
 - si $> 35 \%$ et $< 75 \%$ de la théorique, réalisation d'un test prédictif de fonction pulmonaire post-opératoire :

- o (3) test prédictif de fonction pulmonaire post-opératoire (ex : scintigraphie ventilation / perfusion) soit VEMS prédictif et DLCO prédictif éventuellement complété par une évaluation de l'épreuve d'effort post-opératoire $VO_2^{\max}$ prédictif.

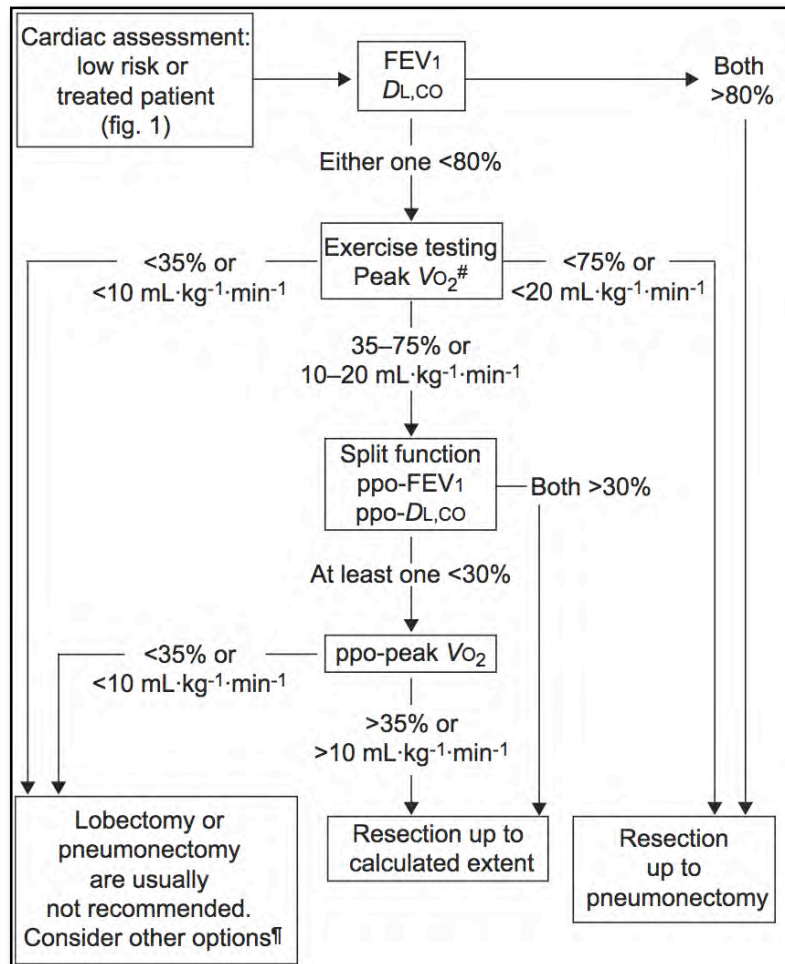


Figure 3 : Evaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie du cancer bronchique selon AAC/AHA 2009.

Le tout ne se substituant pas à l'évaluation clinique, la réhabilitation pré et post-opératoire à l'effort et au sevrage tabagique [27, 28].

La notion de résecabilité est liée à l'extension de la maladie et à la possibilité de réaliser une résection R0. Elle s'appuie donc sur le bilan d'extension initial et sur l'expérience de l'équipe chirurgicale. Une aide est apportée par les recommandations françaises [22], européennes [29] et nord-américaines [23, 30, 31].

I.3.Prise en charge des patients non opérables

I.3.1. Généralités

Approximativement 25 % des patients diagnostiqués avec un CBNPC localisé (stade I clinique) ne pourront pas être opérés notamment sur la présence de maladies cardio-vasculaires ou pulmonaires [32]. Pour ces patients, les possibilités thérapeutiques seront alors partagées entre la radiofréquence, la radiothérapie normofractionnée seule, la radiochimiothérapie concomitante, la radiothérapie hyperfractionnée / accélérée et la radiothérapie stéréotaxique.

I.3.2. Radiofréquence

L'ablation par radiofréquence constitue une technique de traitement par ponction percutanée, guidée par l'imagerie, de lésions pulmonaires primitives ou secondaires. La procédure consiste au placement d'une aiguille électrode au sein de la tumeur suivi par le déploiement d'électrodes qui doivent pouvoir contenir l'ensemble de la cible avec une marge de sécurité d'un centimètre. Le traitement appliqué permet une coagulation thermique des tissus situés entre les pôles des électrodes, mise en évidence par une modification de l'aspect scanographique per-procédure [33].

Les avantages de la procédure consistent en :

- possibilité de réalisation après chirurgie et/ou radiothérapie,
- un traitement en une procédure potentiellement en ambulatoire
- une morbidité faible en dehors des pneumothorax secondaires.

Elle s'applique préférentiellement sur les lésions périphériques entourées d'un parenchyme sain jouant le rôle d'isolant, à distance des vaisseaux centraux et de l'axe trachéo-bronchique principal du fait du risque de dissipation de la chaleur et du risque de lésions des organes médiastinaux. De plus, les lésions proches du diaphragme, de l'apex et sous-scapulaires peuvent ne pas être accessibles [32]. La figure 4 présente un exemple de traitement par radiofréquence de lésion lobaire supérieur gauche.

Les données de la littérature accessibles sont disparates avec notamment une grande majorité de données sur la prise en charge de métastases pulmonaires et non de carcinomes bronchiques localisés.

La taille tumorale semble être le facteur prédictif principal, ainsi, une étude de 75 patients de CBNPC de stade I montrait une survie sans progression locale de 47 % à 5 ans en cas de tumeurs de moins de 3 cm contre 25 % en cas de tumeurs de plus de 3 cm [34].

Une étude prospective multicentrique RAPTURE [35] intéressant 183 lésions pulmonaires primitives et secondaires chez 107 patients montrait une survie globale à 75 % à 2 ans chez les patients de CBNPC de stade I avec comme toxicité principale 27 cas de pneumothorax.

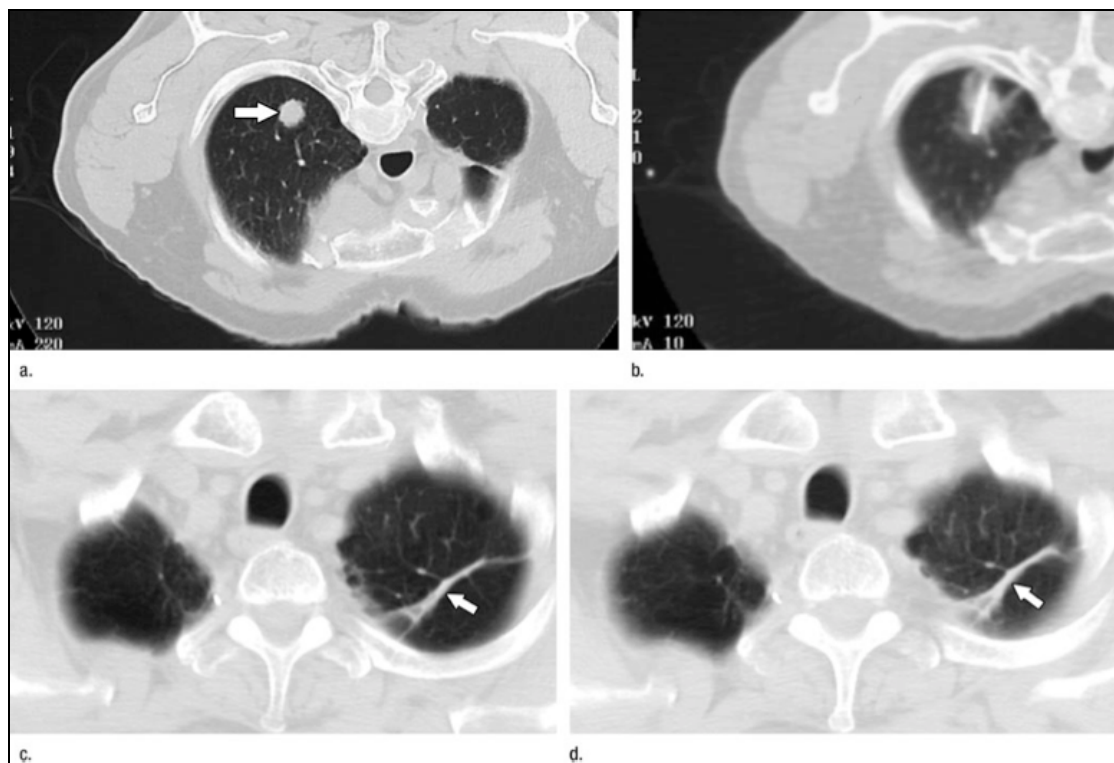


Figure 4 : radiofréquence d'un carcinome épidermoïde lobaire supérieur gauche de 1,5 cm de grand axe et résultats à 19 (c) et 49 mois (d)[34].

La toxicité liée à cette procédure outre les pneumothorax consiste en l'application de lésions thermiques aux structures adjacentes d'où peuvent résulter hémorragie pulmonaire, épanchement pleuraux, douleurs pariétales [33].

I.3.3. Radiothérapie normofractionnée

La radiothérapie normofractionnée est le traitement le plus communément proposé aux patients aux CBNPC de stade I non opérables.

Les lésions cibles se définissent entre (figure 5):

- GTV, Gross Tumoral Volume soit la tumeur visible
- Auquel s'ajoute une marge pour prendre en compte la maladie microscopique définissant ainsi le CTV ou Clinical Tumoral Volume.
- Le PTV ou Planning Tumoral Volume sera défini en appliquant deux marges supplémentaires :
 - o Une marge pour définir l'ITV ou Internal Tumoral Volume qui représente la probabilité de mouvement de la lésion pendant l'irradiation et
 - o Une marge supplémentaire correspondant au SM ou Standard Margin qui prendra en compte les incertitudes de positionnement liées à la technique de traitement utilisée.

Le traitement final consiste en l'application sur le volume tumoral PTV d'une dose de 60 à 66 Gy en fractions de 2 Gy quotidiens 5 jours sur 7 par l'intermédiaire de 4 à 5 faisceaux coplanaires, isocentriques de photons de haute énergie 6 à 10 MV.

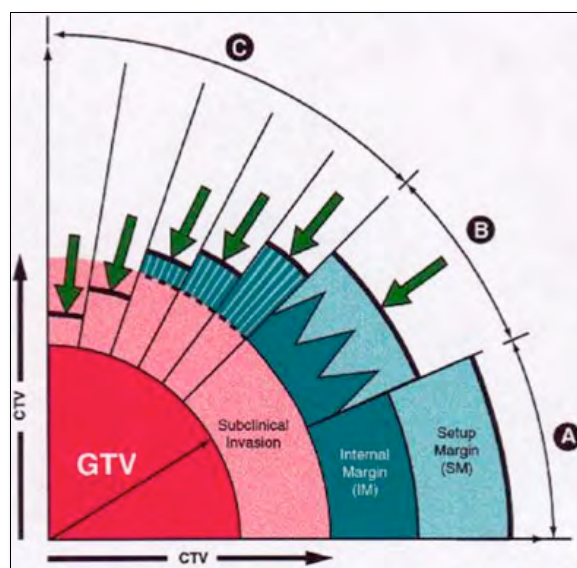


Figure 5 : Définition des volumes cibles selon ICRU 50-62.

Sibley et al. [36] dans une revue de littérature de 1998 regroupant 10 études et 848 patients évaluait les résultats de cette procédure qui était associée à une survie globale de 10 à 20 % à 5 ans et à une survie spécifique de 15 à 30 % à 5 ans avec un contrôle local de 24 % à 30 mois [37] et 30 % de décès sur une évolution métastatique.

Le pronostic étant alors différent entre les stade IA et IB définis sur la taille tumorale (+/- 4 cm) avec une survie globale passant de 26 à 10 % à 5 ans.

Le tableau 3 reprend ces différentes données d'efficacité et de toxicité des différents protocoles de radiothérapie normofractionnée en traitement des carcinomes bronchiques localisés.

Outcome by Radiotherapy Dose and Treatment Volume									
Authors	No. of patients	Dose	Local field	Grade 3-5 toxicity	Intercurrent death	Overall survival		Cause specific survival	
						3 yr	5 yr	3 yr	5 yr
Dosoretz et al., 1992 ⁸	152	76% 60-69 Gy	Minority	0	11%		10%		
Graham et al., 1995 ⁹	103	Median, 60 Gy	20%	1%	28%		13%		
Haffty et al., 1988 ¹⁰	43	59 Gy continuous or 54 Gy split		No obvious		36%	21%		
Kaskowitz et al., 1993 ¹¹	53	Median, 63 Gy	<10%	8%	27%	19%	6%	33%	13%
Krol et al., 1996 ¹²	108	60 or 65 Gy	100%	0	34%	31%	15%	42%	31%
Noordijk et al., 1988 ¹³	50	60 Gy split	100%	0	40%	33%	17%		
Sandler et al., 1990 ¹⁴	77	Median, 60 Gy	10%	Minimal	16%	17%	14%	22%	17%
Talton et al., 1990 ¹⁵	77	60 Gy	0%	0		21%	17%		
Zhang et al., 1989 ¹⁶	44	50% 55-61 Gy, 50% 69-70 Gy	0%	1 myelitis	20%	55%	32%		
Sibley et al., 1998 ¹⁷	141	Median, 64 Gy	27%	1.5%	43%	24%	13%		

Tableau 3 : résultats d'une radiothérapie normofractionnée [36].

Les expériences obtenues par les traitements conformationnels ont permis de montrer une amélioration des résultats par rapport aux séries anciennes ci-dessus. Qiao et al. reprenant les principaux essais intéressants la radiothérapie normofractionnée conformationnelle montraient une survie globale médiane de 18 à 33 mois et une survie globale à 3 et 5 ans de 34 +/- 9 et 21 +/- 8% respectivement [38].

L'expérience de cette radiothérapie normofractionnée non accélérée met en évidence une insuffisance du contrôle local se répercutant sur la survie globale. Sur ces difficultés, différentes modalités d'intensification du traitement ont été essayées : radiosensibilisation, escalade de dose sans modification du fractionnement ou hyperfractionnement / accélération.

I.3.4. Radiothérapie associée à un traitement systémique

Pour palier au manque de contrôle local et pour prendre en compte le risque d'envahissement micro métastatique, l'utilisation d'une chimiothérapie concomitante soit en utilisation radiosensibilisatrice ou de façon séquentielle ou encore concomitante est d'indication commune.

Une publication de 2007 comparait les différentes associations dans la prise en charge des CBNPC comprenant en partie des patients inopérables [39].

Ce qui est alors mis en évidence est une supériorité de l'association concomitante d'une chimiothérapie à dose pleine pour des résultats de survie globale à 5 ans de 22 % tous stades confondus.

Bien que cette pratique soit relativement commune, il n'existe pas à notre connaissance de données publiées évaluant les résultats d'une radiochimiothérapie concomitante chez des patients atteints de CBNPC de stade I non opérables seuls [40].

I.3.5. Escalade de dose

Dans les années 90, plusieurs protocoles de phase I d'escalade de dose furent réalisés allant de 84 à 102 Gy en fonction des protocoles [32].

Rosenzweig et al. publient en 2005 leur protocole d'escalade de dose du Memorial Sloane-Kettering Cancer Center consistant en une augmentation jusqu'à 84 Gy par radiothérapie conformationnelle sans modification du fractionnement [41].

Les résultats montrent une amélioration de la survie globale chez les patients traités à plus de 80 Gy soit une survie globale à 2 ans passant de 33 % à 59 % et un contrôle local à 2 ans passant de 27 à 84 %.

Ce bénéfice en survie se faisait au prix d'une toxicité supplémentaire: 5 patients ayant une toxicité aiguë de grade 3 - 5 dans le groupe recevant plus de 80 Gy contre 3 patients dans le groupe recevant moins de 80 Gy; le taux de toxicité chronique était également majoré. Ils observaient par ailleurs une limitation du gain en contrôle local

au-delà d'une dose de 84 – 90 Gy potentiellement en lien avec une repopulation tumorale sur un étalement du traitement trop grand.

Ainsi ces protocoles validaient-ils la possibilité d'obtenir, par une augmentation de la dose délivrée, une amélioration de la survie par l'intermédiaire d'un meilleur contrôle local avec comme limitation la toxicité aiguë et chronique [42] et des phénomènes de repopulation tumorale sur ces traitements de près de 8 semaines [43].

I.3.6. Hyperfractionnement / Accélération

La possibilité d'apporter une dose d'irradiation similaire mais dans un temps plus court est séduisante d'un point de vue radiobiologique par la possibilité de réduire ainsi les possibilités de repopulation tumorale entre chaque fraction.

Des protocoles d'hyperfractionnement et/ou accélération ont pu être réalisés dans les CBNPC localement avancés avec notamment les résultats de l'essai CHART. Cette étude de phase III comparait un fractionnement classique à un protocole délivrant 54 Gy en 12 jours par fractions de 1,5 Gy, trois fois par jours, 7 jours sur 7. Il démontrait un intérêt en terme d'efficacité (18 % de survie globale à 4 ans vs 12 % en radiothérapie conventionnelle) pour une toxicité aiguë proche de celles retrouvées dans les associations de radiochimiothérapie concomitante [44].

Une autre possibilité d'accélérer le traitement consiste en un hypofractionnement. Ainsi dans un essai multicentrique du CALGB 39904, un traitement de 70 Gy sur des CBNPC de stade I a été réalisé sur une période de 17 à 29 jours avec un fractionnement quotidien de 2,5 à 4 Gy mettant en évidence une médiane de survie globale à 38,5 mois et un contrôle local de 92 % à 2 ans sans toxicité ajoutée [45].

I.4. Conclusion sur la prise en charge des CBNPC localisés

Ainsi la chirurgie, sous couvert de la bonne application des critères de qualité, est la thérapeutique de choix pour la prise en charge des CBNPC localisés. L'évaluation de l'opérabilité d'un patient bien que répondant encore au sens clinique des équipes chirurgicales peut dorénavant s'appuyer sur des critères plus solides que le simple test du nombre d'étages que le patient peut gravir [46].

Les preuves scientifiques s'accumulant, dans le cadre de la prise en charge de ces patients, le sevrage tabagique est une nécessité avant toute prise en charge à visée curative [27].

Pour les 25 % de patients non opérables, plusieurs modalités de traitement sont accessibles. Dans ce cadre, la radiothérapie normofractionnée est insuffisante pour obtenir un contrôle local satisfaisant et les différentes modalités d'amélioration de l'efficacité se heurtent à un index thérapeutique défavorable avec une surtoxicité problématique chez des patients à l'état général déjà altéré par leurs pathologies cardiaques et pulmonaires associées [47].

C'est dans ce cadre qu'ont été développées les techniques d'irradiation stéréotaxique thoracique.

II. Radiothérapie : généralités

II.1. Généralités radiothérapie conventionnelle

La dose totale est fractionnée de manière quotidienne et le traitement s'étale sur plusieurs semaines. Ce type de schéma se base sur l'existence d'un effet différentiel entre la destruction de la cible biologique et le respect des tissus sains de soutien [48].

II.1.1. Mécanismes d'action des rayonnements ionisants

Les radiations ionisantes modifient l'état de l'ADN cellulaire et entraînent une série de réactions cellulaires qui peuvent aboutir soit à la réparation des radiolésions, soit à la mort cellulaire, soit, plus rarement, à la persistance de mutations dans une cellule survivante. Les cellules cancéreuses sont moins efficaces pour réparer ces radiolésions et l'organisation d'un tissu cancéreux est moins apte à compenser les pertes cellulaires qu'un tissu sain. Ainsi l'action répétée des séances de radiothérapie peut faire disparaître une tumeur tout en préservant suffisamment le tissu sain qui en est infiltré.

D'une manière générale, les modifications moléculaires sont produites dans l'ADN par les radicaux oxydants issus de la radiolyse de l'eau, et aboutissent, à des coupures simple-brin ou à des coupures double-brin de la double hélice d'ADN.

Les coupures simple-brin sont très largement majoritaires (plus de 99 % des lésions) et correspondent à l'aboutissement de très nombreuses variétés de modifications moléculaires provoquées par l'attaque radicalaire de l'ADN, cible principale dans la cellule. Ces lésions simple-brin sont réparées rapidement, de manière exacte et complète par la cellule.

Les coupures double-brin peuvent être mal ou incomplètement réparées et lorsqu'il en subsiste une à deux dans une cellule après la réalisation des processus de réparation biologique, ces coupures double-brin résiduelles sont mortelles pour la cellule.

II.1.2. Effet différentiel

Il est fondé sur la moindre capacité de réparation des cellules tumorales en comparaison avec les cellules des tissus sains. En condition de fractionnement standard (dose par fraction de 1,8 à 2,2 Gy), la sommation temporelle des lésions occasionnées aux cellules néoplasiques conduit à leur mort, alors que les cellules saines, dotées de leurs pleines capacités de réparation entre 2 fractions, survivent.

II.1.3. Modèle linéaire-quadratique (LQ)

C'est un modèle mathématique employé en radiothérapie pour décrire la survie cellulaire après irradiation. Il est considéré comme celui décrivant au mieux la survie cellulaire en radiothérapie conventionnelle. La courbe de survie est la représentation graphique en coordonnées semi-logarithmiques de cette relation dose effet.

Le rapport des deux paramètres biologiques α/β reflète l'importance respective de ces deux mécanismes de mort cellulaire et de capacité de restauration de la cellule. L'aspect de la courbe de survie est relativement différent d'une lignée cellulaire à l'autre.

On peut distinguer :

- Les ***tissus à faible capacité de réparation***, donc relativement radiosensibles, dont la courbe de survie est caractérisée par un épaulement étroit, et un α/β élevé (> 10 Gy) ; ce sont essentiellement les tissus sains à réponse précoce et tissus tumoraux. Les modifications usuelles des doses en radiothérapie ne modifient donc que peu la tolérance immédiate du traitement et la survie cellulaire ne dépend pas de la dose par fraction.

- Les ***tissus à forte capacité de réparation***, donc relativement radiorésistants, dont la courbe de survie est caractérisée par un épaulement large et un α/β bas (< 3 Gy). Ce sont les tissus sains à réponse tardive et des tumeurs peu sensibles à l'irradiation (glioblastome, mélanome...). Des modifications de la dose par fraction peuvent impliquer des survies cellulaires très différentes.

En résumé, le rapport α/β donne une idée de la radiosensibilité d'un tissu au fractionnement :

- **s'il est faible : le tissu est sensible aux variations de dose par fraction**
- **s'il est élevé : le tissu est peu sensible aux variations de dose par fraction.**

Les limites de ce modèle sont les faibles ($< 1,8$ Gy) et fortes doses (> 8 Gy) par fraction, le fait qu'il s'agisse d'un modèle issu de données in vitro et l'absence de prise en compte du volume d'irradiation.

II.1.4. Paramètres d'une irradiation

Toute irradiation se définit par plusieurs paramètres: fractionnement, étalement, dose totale, volume.

II.1.4.1. Fractionnement

Les caractéristiques de l'irradiation, en particulier le fractionnement, déterminent les réactions tissulaires. La diminution de la dose par fraction protège davantage les tissus sains à renouvellement lent que les cellules tumorales ou les tissus à renouvellement rapide. L'augmentation de la dose par fraction entraîne une augmentation de l'incidence et de sévérité des réactions tardives sans influencer de façon significative les effets aigus de l'irradiation. L'intervalle entre 2 fractions joue un rôle important dans la réparation des lésions de l'ADN. Il influence en particulier la survenue et la sévérité des effets tardifs. Il semble qu'un délai de 6 heures soit un minimum pour assurer un taux satisfaisant de réparation des cellules saines, alors que le temps de réparation tumorale est évalué à plus de 24h.

II.1.4.2. Étalement

La durée totale d'irradiation est essentielle et détermine notamment l'importance des réactions aiguës survenant au cours et décours de l'irradiation. L'étalement affecte plus les tissus dont les cellules se divisent souvent. La réduction du délai entre la première et la dernière séance permet de réduire les effets de repopulation cellulaire.

II.1.4.3. Dose totale

La dose totale influe de manière très sensible sur la survenue de complications précoces ou tardives. Chaque tissu possède une dose d'irradiation définie au-delà de laquelle les complications apparaissent et augmentent avec la dose cumulée. L'effet

de la dose cumulée est plus important pour les tissus à réactions tardives que pour ceux à réactions précoces. Ainsi une faible variation de dose totale peut accroître ou diminuer très significativement le risque de toxicité tardive. Au niveau tumoral, l'effet de la dose totale dépend de la radiosensibilité des cellules cancéreuses, du volume tumoral initial et de l'importance de la repopulation.

II.1.4.4. *Volume d'irradiation*

Le volume d'irradiation conditionne la survenue des effets tissulaires de l'irradiation. En clinique, à dose totale identique, le taux de complications après radiothérapie est corrélé au volume de tissu irradié [49].

II.2. **Radiothérapie hypofractionnée**

L'utilisation d'un hypofractionnement fort défini comme supérieur à 8 Gy par fraction [50] repose sur des notions radiobiologiques différentes d'une radiothérapie normofractionnée [51].

L'effet obtenu ne se base plus sur l'effet différentiel entre tissus sains et tumeur. Le modèle linéaire-quadratique ne s'applique plus à ces fortes doses par fraction et un modèle alternatif manque encore à ce jour.

Une notion à prendre en compte dans l'efficacité du traitement hypofractionné qui semble supérieure à celle prévue par le modèle LQ est celle de l'atteinte du stroma vasculaire [52].

Ainsi, les études histologiques sur les lésions cérébrales réséquées, traitées préalablement par radiothérapie stéréotaxique montrent une modification de la vascularisation vers la sténose. L'oblitération vasculaire et les lésions sur le tissu environnant sont rares avant 12 Gy et augmentent brutalement avec la dose. Les premières lésions apparaissant après radiochirurgie de malformation artério-veineuse sont la perte de l'endothélium vasculaire suivi par l'oblitération de la lumière vasculaire [53].

Ces observations suggèrent ainsi que la réponse tumorale et tissulaire à l'irradiation à dose élevée relève de deux mécanismes :

- lésions cytotoxiques directes sur l'ADN (quelque soit la dose).

- lésions stromales vasculaires (à dose élevée) [54].

De ces données évocatrices de non protection des tissus sains de par notamment l'atteinte vasculaire et l'absence d'effet différentiel entre tissus à renouvellement rapide et à renouvellement lent par le fractionnement découlent les contraintes techniques de protection des tissus sains suivants:

- Nécessité d'un gradient de dose court autour de la cible.
- Diminution des marges autour de la cible tumorale :
 - o Discussion des marges microscopiques prises autour de la cible tumorale visible.
 - o Marges techniques liées aux mouvements de la tumeur et aux paramètres techniques minimales.

Pour pouvoir satisfaire à ces exigences techniques en cancérologie thoracique les méthodes utilisées consistent en :

- Diminution des marges autour du GTV par non prise en compte de l'extension microscopique (car située dans le tissu sain et traitement de la maladie microscopique suffisante par le gradient de dose [55]) et
- Diminution des marges techniques par diminution de la mobilité tumorale : contention avec compression abdominale (figure 6) ou gating respiratoire ou connaissance de la position tumorale intra-fraction par un suivi en temps réel de la cible par tracking.



Figure 6: compression diaphragmatique [56].

- Utilisation d'un nombre de faisceaux plus important, non opposés et non coplanaires pour assurer un gradient de dose élevé en empêchant le recoupement des faisceaux en dehors de la cible. Une étude proposait ainsi comme nombre optimum de faisceaux fixes à 9 pour les tumeurs de plus de 2 cm et à 13 pour les tumeurs bronchiques de moins de 2 cm [57].
- Modification du mode de prescription avec prescription sur une isodose qui doit couvrir le PTV devant l'absence de nécessité d'homogénéité de dose au sein du volume cible (absence d'effet différentiel) et la possibilité d'atteindre ainsi un gradient de dose élevé [58].
- Critères de qualité dosimétriques différents: indice de conformation, R50% soit le volume de l'isodose correspondant à 50% de la dose maximale sur le volume du PTV, dose à 2 cm du PTV et contrôle du volume des isodoses de traitement [59].
- Immobilisation du patient devant satisfaire à la fois aux critères de qualité du repositionnement et de confort du patient pour certains traitements de longue durée (essentiel à la validité intra-fraction du positionnement).

II.3. Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique associée à un hypofractionnement intense répond donc à des notions physiques, radiobiologiques et cliniques inédites en radiothérapie qui empêchent sa comparaison directe en terme de résultats et d'efficacité avec des techniques au fractionnement non modifié. Nous avons vu quelques problématiques propres à cette technique.

Les modalités techniques pour réussir à respecter ces critères sont très diverses. Pour permettre de faire un survol de cette diversité des techniques de radiothérapie stéréotaxique thoracique, de leurs efficacité clinique, de leur toxicité et des enjeux actuels en terme de facteurs prédictifs et d'évaluation dosimétrique; nous réalisons une étude de la littérature actuelle.

III. Radiothérapie stéréotaxique thoracique : revue de la littérature

III.1. Généralités

Pour avoir des notions des résultats publiés lors de l'exécution de ces procédures, des modalités techniques et des premières évaluations de la toxicité induite; nous allons dans ce chapitre reprendre les données de la littérature sur ces 10 dernières années avec 12 publications asiatiques, 10 publications nord-américaines et 13 publications européennes reprenant les principales données clinique rétrospectives ou prospectives à ce jour.

La recherche a été réalisée sur PubMed en explorant les termes : non-small-cell lung carcinoma, early stage, stage I, stereotactic body radiotherapy, stereotactic radiosurgery. La bibliographie des publications sélectionnée a également été explorée pour obtenir les résultats de publications supplémentaires. Les données redondantes entre publications de la même équipe ont été éliminées ainsi que les publications ayant un suivi médian insuffisant et celles des phase I des années 1995-2000.

III.2. Données générales et dosimétriques

De 2001 à 2010, 35 publications ont eu pour thème la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire appliquée aux carcinomes bronchiques non à petites cellules localisés cT1-T2 cN0 cM0, non opérables mélangées au traitement de métastases pulmonaires dans 4 publications [60-63].

L'âge médian est compris entre 60 et 78 ans. Le suivi médian global est de 22,5 mois (min de 6 mois chez Bibault et al. [64] et max de 50,2 mois chez Fakiris et al.[65]).

La majorité des études correspondent à des publications de phase I ou II d'une seule institution. Après 2006 et la publication de Timmermann et al. [66] certaines études reprennent d'une façon distincte les lésions centrales et périphériques [67, 68].

Parmi ces publications 6 concernent des études prospectives [65, 66, 69-72].

Le nombre de patients inclus varie de 17 patients chez Song et al. [73] à 245 patients pour la publication d'Onishi et al. [74].

La définition la plus commune de la récurrence locale est celle d'une augmentation de diamètre tumoral de 20 % ou l'apparition d'une lésion parenchymateuse progressive

sur plusieurs scanners associée à une positivité du Pet-TDM ou récurrence prouvée histologiquement par prélèvement biopsique (critères RECIST 1.1 en annexe).

L'étude de ces 35 publications parues de 2001 à 2010 et regroupant des données sur 2340 patients permet de mettre en évidence certaines disparités dans la pratique de la radiothérapie stéréotaxique thoracique :

Les appareils de traitement consistent en un accélérateur simple dans 24 publications, un Cyberknife® dans 6 publications, un Novalis® dans 3 publications et un appareil de Body GammaKnife® dans 2 publications.

La dose prescrite et l'isodose de prescription sont très variables si on prend en compte les publications initiales d'escalade de dose. Se détachent actuellement trois types principaux de prescription :

- Américaine (protocoles RTOG) de 60 Gy en 3 fractions sur isodose 80 % pour les tumeurs périphériques et 50 Gy en 4 fractions sur la même isodose pour les tumeurs centrales avec la notion récente de baisse de dose à 54 Gy en 3 fractions en cas d'utilisation d'un algorithme de calcul intégrant une correction des hétérogénéités tissulaires [75].
- Japonaise de 48 Gy en 4 fractions sur l'isodose 80 % [76].
- Européenne avec un schéma de 45 Gy en 3 fractions prescrits sur l'isodose 67 % [71].

A côté de ces formes classiques ont été prescrits des protocoles de 40 Gy en 4 fractions sur une isodose 70 % [77], ou encore des protocoles de radiochirurgie à 20-30 Gy en une fraction [60].

La définition des volumes cibles est également disparate :

- Définition du GTV en fenêtre médiastinale, identité du CTV au GTV et expansion de 5 mm en axiale et 10 mm en tête-pieds pour le PTV dans la plupart des protocoles notamment du RTOG [78].
- A l'identité du CTV au GTV peut se substituer une définition directe de l'ITV par 4DCT, TDM lent ou fluoroscopie auquel sera ajouté une marge identique à l'exemple ci-dessus pour obtenir un PTV [79].

- A ces généralités peuvent répondre des protocoles différents définissant le PTV par un ITV + 3 mm [72] ou par un GTV, + 5 mm pour obtenir un CTV, + 2 mm pour obtenir un PTV [80].

Les modalités de contrôle de positionnement et de suivi de la tumeur dépendent en partie de l'appareil de traitement utilisé et consistent en :

- Mobilité tumorale : suivi ou "tracking" par système Synchrony™ sur Cyberknife® corrélé au suivi de grains fiduciaires ou de la lésion par technique XsightLung™; utilisation de grains fiduciaires avec système ExacTrac™ sur Novalis® et irradiation sur un temps respiratoire précis après contrôle de position du fiduciaire; délinéation d'un ITV par 4DCT associée ou non à une limitation de la mobilité tumorale par compression abdominale ou gating par ailleurs.
- Immobilisation : contention stéréotaxique par SBF™ d'Elekta associant des repères cutanés à des repères sur le cadre de stéréotaxie, contention stéréotaxique de type BodyFix™, RediFoam™, VacLok™ ou VacFix™; ou simple contention par vacuum pillow™.

Ainsi la technique la plus fréquemment observée et la plus ancienne dans ces publications consiste en une installation du patient dans un cadre de stéréotaxie de type Elekta®, une étude de la mobilité tumorale sous contention par fluoroscopie ou autre puis mise en place d'une compression abdominale si le mouvement tumoral est supérieur à 10 mm pour le maintenir à une valeur inférieure à 8 mm [77, 81].

La compression abdominale peut, dans certains cas, être remplacée pour les patients compliants par un système de gating respiratoire de type ABC® ou EEBH pour limiter le mouvement respiratoire de la tumeur en cours d'irradiation.

Les publications plus récentes font état d'une moindre importance de la contention, l'accent étant mis sur le suivi de la tumeur en temps réel [82] ou sur la qualité de la limitation du mouvement tumoral et le contrôle inter-fraction [67], voire sur la rapidité de délivrance de la dose [83].

Ainsi les objectifs de précision dans la détermination de la zone à traiter et de limitation des marges techniques à prendre autour de la tumeur peuvent être obtenu selon différentes modalités.

Enfin les algorithmes de calculs de dosimétrie peuvent varier entre les publications quand ceux-ci sont précisés :

- Dans 11 publications l'algorithme utilisé n'est pas précisé
- Dans 4 publications, l'algorithme ne prend pas en compte les différences d'hétérogénéité tissulaire.
- Dans 11 publications un algorithme intégrant un calcul par Pencil Beam ou EPL est utilisé
- Dans 6 publications un algorithme de calcul avec Collapse Cone est utilisé
- L'utilisation d'un algorithme dérivé de Monte Carlo est seulement évoqué dans une publication sur une partie non définie des patients [64] en évaluation de la dosimétrie après réalisation de celle-ci par algorithme de type EPL.

La balistique choisie est directement en lien avec l'appareil de traitement utilisé et consiste en l'utilisation de 57 à 225 faisceaux non coplanaires par Cyberknife® [62], en l'utilisation de 1 arcs [84] ou jusqu'à 10 arcs [68] en technique Novalis® potentiellement associés à des champs fixes. En technique classique par accélérateur linéaire, l'utilisation de 7 à 20 champs fixes non coplanaires est la plus fréquente [66].

Les questionnement sur l'impact de l'algorithme de traitement sur la dosimétrie étant relativement récent et les protocoles étant sur l'ensemble des modalités vues ci-dessus très différents, il n'existe pas, sur ces données, de possibilité de différencier le devenir des patients selon l'algorithme de calcul utilisé. La diversité des protocoles est en lien direct avec l'expérience initiale de chaque équipe en terme de radiothérapie hypofractionnée intracrâniennes notamment pour les équipes suédoises et des caractéristiques intriquées de l'appareil de traitement utilisé et de l'algorithme de calcul utilisé. Cette problématique sera reprise dans la partie radio-physique de la discussion.

De même, il paraît évident bien qu'il soit utile de le rappeler qu'il n'existe pas de données comparatives sur l'efficacité et/ou la toxicité induite entre toutes ces technologies et prescriptions différentes et donc pas de supériorité prouvée de telle ou telle modalité de traitement.

III.2.1. Données d'efficacité : contrôle local, régional, distal et survie

De ces techniques disparates émergent des données d'efficacité et de tolérance relativement homogènes bien que souffrant d'une évaluation souvent incomplète (ne permettant pas d'analyser les données sur l'ensemble des 2340 patients) et d'un suivi limité avec une médiane globale de suivi de 22,5 mois.

En terme de contrôle local, 72 rechutes locales sont observées sur 1676 patients évalués soit un contrôle local global de 95,7 % en accord avec les données publiées dans les principaux articles de revue [85].

En terme de contrôle régional soit l'existence d'une évolution ganglionnaire médiastinal, celle-ci apparaît chez 67 patients sur 1218 évalués soit un contrôle régional de 94,5% au suivi médian précisé ci-dessus.

L'évolution métastatique après traitement local concerne 274 patients sur 1562 évaluables soit un contrôle à distance de 82,5 % au suivi médian précisé ci-dessus.

Le tableau 4 ci-dessous reprend ces données.

Contrôle local	Contrôle régional	Contrôle métastatique
95,7 %	94,5 %	82,5 %

Tableau 4 : données de contrôle local, régional et à distance dans la littérature.

Les données de survie déclarées dans ces publications et normalisées sur le nombre de patients traités sont tableau 5:

A 2 ans	A 3 ans	A 5 ans
80,3 %	77,9 %	56,5 %

Tableau 5 : données de survie spécifique dans la littérature.

A 2 ans	A 3 ans	A 5 ans
69 %	59 %	34,3 %

Tableau 6 : données de survie globale de la littérature.

Ces données sont en accord avec les données de la littérature visant à agréger les données publiées qui rapportent [85, 86]:

- 92 % de contrôle local à 1 an et 88% à 2 ans.
- 82 %, 70 % et 50 % de survie spécifique à 2, 3 et 5 ans.
- 65 %, 56 % et 47 % de survie globale à 2, 3 et 5 ans.
- 5 à 11,3 % de récurrences régionales à 2 et 3 ans.
- 11 à 29 % d'évolution métastatique à 2 et 3 ans.

Ainsi l'évaluation sur les données de la littérature de l'efficacité de ces thérapeutiques montrent un contrôle local très satisfaisant se répercutant sur une amélioration du contrôle à distance et sur la survie spécifique et ce malgré des protocoles de traitement très diversifiés et inhomogènes.

Les décès pendant le suivi sont au nombre de 229 décès dans 15 études sur 657 patients évaluable :

- 73 décès liés au cancer (31,8 %).
- 142 décès liés à une pathologie intercurrente (62,1 %) dont
 - o 114 sur comorbidités cardio-vasculaires (80,4 %),
 - o 18 sur comorbidités pulmonaires (12,6 %) et
 - o 10 sur AEG et autres (7 %) [87].
- 14 décès toxiques (6,1 %).

Il existe ici une difficulté liée à une probable sous évaluation des décès survenus chez ces patients et de l'impact des thérapeutiques. Ainsi, il semble difficile de ne pas

prendre en compte par exemple l'impact d'une fibrose pulmonaire induite par le traitement sur la décompensation d'une insuffisance cardiaque par aggravation d'une HTAP ou de ne pas prendre en compte le lien entre une corticothérapie au long cours prescrite en traitement d'une pneumopathie radique et la surinfection de cette pneumopathie responsable d'une décompensation d'insuffisance respiratoire chronique.

III.2.2. Données de tolérance

L'évaluation de la toxicité aiguë et chronique de leurs modalités et de leurs gravités est un enjeu essentiel dans l'évaluation d'une nouvelle technique en phase I ou II telle que la radiothérapie stéréotaxique thoracique.

Celle-ci reste toutefois d'un abord difficile étant donné la diversité des échelles de toxicité utilisées, l'existence d'un nombre de perdu de vue non négligeable (empêchant une analyse sur l'ensemble des 2340 patients), la complexité de la toxicité induite par l'hypofractionnement qui diffère de celle retrouvée dans les protocoles classiques, la lourdeur des comorbidités (inhérente à ces patients ayant une contre-indication opératoire) et le suivi médian modeste [88].

Les échelles utilisées sont : non précisées dans 9 études, NCI-CTCAE V2 dans 13 études, NCI-CTCAE V3 dans 9 publications et RTOG dans 4 études.

Les toxicités aiguës (délai inférieur à 6 mois) les plus fréquemment observées sont : asthénie, aggravation de dyspnée, pneumothorax, pneumopathie radique, oesophagite radique, dermatite radique.

Les toxicités chroniques (délai supérieur à 6 mois) sont principalement : fibrose, atélectasie, épanchement pleural, douleur pariétale, fracture costale, péricardite radique.

Les différences par rapport au fractionnement classique concernent : la latence de l'apparition des signes cliniques avec une apparition de la toxicité aiguë à 5-6 mois pour les pneumopathies et oesophagites radiques [89], le délai allongé de la même façon pour les toxicités chroniques et l'apparition de toxicités oubliées depuis la généralisation de la radiothérapie normofractionnée telles que les douleurs pariétales et / ou fractures costales.

Ces différences expliquent en partie l'absence de données dosimétriques reconnues comme prédictives de toxicité aiguë ou chronique sur ce type d'irradiation.

III.2.2.1. *Décès toxiques*

Ainsi les décès toxiques déclarés tels que:

- Un épisode d'hémoptysie massive sur nécrose carinaire conduisant au décès 19,5 mois après un traitement de 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % et l'apparition à 16 mois d'une récurrence sur le site de traitement initial carénaire [66].
- Un ulcère oesophagien après une prescription de 48 Gy en 8 fractions à l'isocentre, une Dmax dans 1cc de 42,5 Gy et en un point de 50,5 Gy et un délai de 5 mois après le traitement [61].
- Une nécrose trachéale à 72 Gy en 3 fractions de 24 Gy sans autres informations sur le patient [78].
- Une péricardite radique après un traitement à 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % sur une masse juxta-cardiaque sans autres informations [66].
- Quatre pneumopathies radiques / surinfectées sans autres informations [66].
- Quatre décès dans la série de Milano et al. : trois sur pneumopathie radique décompensant une insuffisance respiratoire chronique et une hémoptysie en cours de second traitement (15 mois après le premier) sur une récurrence de lésion pulmonaire centrale [67].
- Une atélectasie bronchique responsable d'hémoptysie ayant conduit au décès après une pneumonectomie de sauvetage [90].
- Une pneumopathie radique à 6 semaines décompensant une insuffisance respiratoire chronique [91].
- Un décès sur hémoptysie survenus après pose de stents sur atélectasie secondaire au traitement d'une lésion centrale [92].
- Trois décès sur pneumopathie radique [93].

sont d'une analyse difficile devant le peu de données cliniques et dosimétriques accessibles dans les publications et une évaluation de l'imputabilité de la radiothérapie incomplète.

Si on s'intéresse aux toxicités déclarées dans les 35 publications ayant fait l'objet de notre revue nous mettons en évidence :

III.2.2.2. *Asthénie*

En cours de traitement et sur les 2 premiers mois, quasi systématique dans les études où elle est évaluée, de grade majoritairement inférieur à 2. Ainsi sur l'ensemble des patients évaluables : 175 patients sur 503 pour une toxicité de grade I-II.

III.2.2.3. *Pneumothorax*

Le risque existe particulièrement dans les protocoles impliquant la pose de grains fiduciaires pour le suivi de la tumeur. Dans ce cas, les données de la littérature évaluent l'incidence de pneumothorax de grade I (ne nécessitant pas de procédures de drainage) à 30 % et de pneumothorax de grade II à 3 % [94]. Ici, les études impliquant la pose de grains fiduciaires sont minoritaires (9 études sur 35) mais s'ajoutent à ces pneumothorax sur ponction ceux liés à une rupture de bulle d'emphysème sur le site de l'irradiation.

Ainsi, nous retrouvons sur l'ensemble des publications analysables: 21 pneumothorax ne nécessitant pas d'intervention, 6 nécessitant un drainage et 2 un talcage sur 500 patients évalués.

III.2.2.4. *Pneumopathie radique aiguë*

Sur les notions vues précédemment l'évaluation des pneumopathies radiques aiguës est difficile et repose uniquement sur la présence de signes radiologiques (syndrome alvéolaire) et cliniques (toux, dyspnée, avec ou sans fièvre) aspécifiques et de la nécessité ou non d'un traitement par corticothérapie à minima et/ou d'oxygénothérapie en fonction des échelles de cotation utilisées. Le tableau 7 ci-contre met en parallèle les principales échelles de cotations de la toxicité pulmonaire de la radiothérapie.

Table 1. Criteria for grading radiation pneumonitis by the RTOG, CTC2.0, CTCAE3.0 and SWOG toxicity scoring systems				
Grade	Scoring system			
	RTOG	CTC2.0	CTCAE3.0	SWOG
0	No change	None	None	None
1	Mild symptoms of dry cough or dyspnea on exertion	Radiographic changes but asymptomatic or symptoms not requiring steroids	Asymptomatic; radiographic findings only	Radiographic changes; symptoms do not require steroids
2	Persistent cough requiring narcotic, antitussive agents/ dyspnea with minimal effort but not at rest	Radiographic changes and requiring steroids or diuretics	Symptomatic, not interfering with ADL	Steroids required or tap of effusion
3	Severe cough unresponsive to narcotic antitussive agent or dyspnea at rest/clinical or radiological evidence of acute pneumonitis/ intermittent oxygen or steroids may be required	Radiographic changes and requiring oxygen	Symptomatic, interfering with ADL; O ₂ indicated	Oxygen required
4	Severe respiratory insufficiency/continuous oxygen or assisted ventilation	Radiographic changes and requiring assisted ventilation	Life-threatening; ventilatory support indicated	Requires assisted ventilation
5	Death caused by toxicity	Death	Death	Death

Abbreviations: ADL = activities of daily living; CTCAE3.0 = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0; CTC2.0 = Common Toxicity Criteria, version 2.0; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; SWOG = Southwest Oncology Group.

Tableau 7 : classification en fonction de la gravité de pneumopathie radique selon les différentes échelles d'évaluation [88].

Sur l'ensemble des données, les pneumopathies de grade I-II intéressent 309 patients (17 %) et les toxicités de grade III-IV 56 patients sur 1811 évaluables (3 %). Ces résultats pourraient cacher une grande hétérogénéité. Ils correspondent aux données publiées par certaines équipes [95] et sont différentes d'autres publications partagées entre une absence de toxicité de grade supérieur à 3 [92] jusqu'à plus de 20 % de patients présentant une toxicité de grade supérieur à 3 [93].

En conclusion, il semble que la présence d'une aggravation d'une dyspnée au décours de la radiothérapie associée à une modification radiologique est relativement fréquente mais ne nécessite que rarement un traitement.

III.2.2.5. Oesophagite radique

Atteinte spécifique des tumeurs centrales, elle est potentiellement sous évaluée. Ainsi, seules 14 études déclarent une toxicité oesophagienne et la plupart d'entre elles uniquement pour évoquer les cas de forte morbidité.

Ici, sur 1065 patients évaluables 37 sont déclarés comme ayant eu une toxicité de grade I-II, 3 de grade III-IV et 1 épisode de grade V sur dans la série d' Hokkaido [61] sans explication dosimétrique claire.

III.2.2.6. *Dermite radique*

Rarement problématique, elle peut toutefois atteindre un grade III-IV dans 23 cas sur 1092 patients évalués. Il s'agit probablement d'une toxicité sur laquelle s'exprime le plus les différences de technologies (possibilité de réaliser un maximum de champs non coplanaires).

III.2.2.7. *Péricardite radique*

Rarement évoqué dans les publications, elle reste à l'origine d'un décès toxique [66].

III.2.2.8. *Epanchement pleural*

En lien avec les tumeurs localisées en périphérie, il n'y a ici que 5 cas de toxicité de grade III ou IV.

III.2.2.9. *Fracture costale et/ou douleur pariétale*

Problématique actuelle, mal reportée sur les premières études avec un regain récent d'intérêt sur les publications rétrospectives présentées à l'ASTRO 2010 [96]. Dans les publications sélectionnées, 44 patients ont présenté des fractures costales la plupart du temps asymptomatique sur 1181 patients évaluables. La figure 7 reprend un cas de fracture costale post radique asymptomatique. La publication prochaine des papiers en rapport aux posters de l'ASTRO et la relecture des imageries devrait permettre une connaissance plus fine de ce phénomène et des données dosimétriques prédictives.

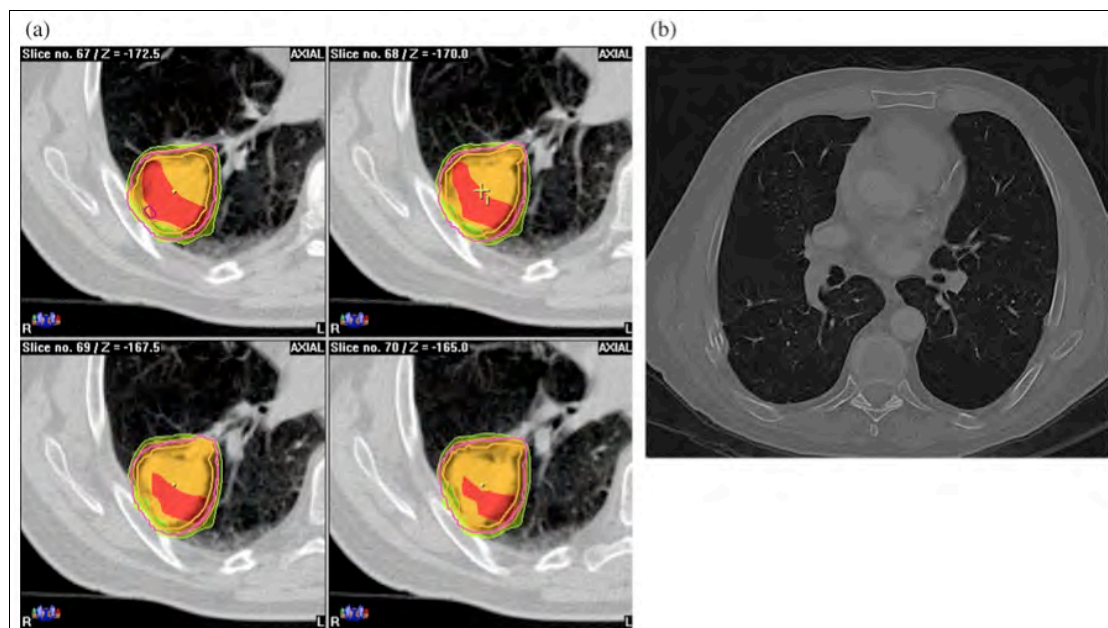


Figure 7 : lésion T2 périphérique traitée par radiothérapie stéréotaxique à 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % et suivi à 2 ans avec fracture costale adjacente sans récurrence tumorale [72].

Les douleurs pariétales sont souvent indépendantes de l'existence de fracture costale radiologique et concernent 39 patients sur 487 évaluables soit 8 % de l'échantillon.

III.2.2.10. Toxicité pulmonaire chronique

Principale toxicité de la radiothérapie stéréotaxique, elle se partage entre atteinte parenchymateuse à type de syndrome interstitiel le plus souvent localisé aux zones irradiées et atteinte fibrotique centrale responsable d'atélectasie [67, 97].

Elle est majoritairement asymptomatique, associée à des modifications radiologiques et/ou spirométrique [98]. Elle pose, en cas d'évolution vers une masse fibrotique, le problème du diagnostic différentiel avec une progression tumorale [99].

Sur l'ensemble des publications étudiées, elle concernait 221 patients pour une toxicité de grade 1 à 2 sur 489 patients et 35 de grade supérieur à 2. La figure 8 montre un exemple de fibrose post radique de grade 1 au NCI-CTACAEV2.0.

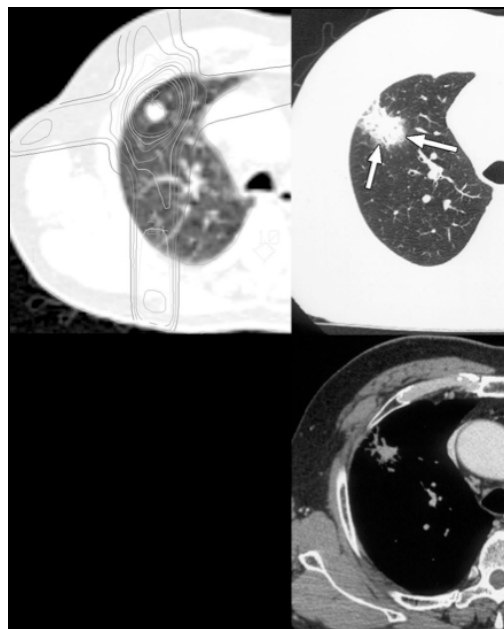


Figure 8 : imagerie scanographique avant traitement avec isodoses (à gauche) et suivi à 4 mois avec fibrose condensante péri-tumorale [100].

III.3. Introduction des facteurs prédictifs

Au-delà du rapport des toxicités constatées, certaines publications évaluent l'impact des données cliniques, anatomopathologiques, spirométriques et dosimétriques sur l'efficacité et/ou la tolérance des procédures de radiothérapie stéréotaxique thoracique. Nous rapportons ci-après les résultats obtenus dans cette recherche de déterminants.

III.3.1. Efficacité

III.3.1.1. Dose prescrite

La comparaison entre des protocoles de traitement aussi différents en terme de fractionnement que ce soit entre le protocole de 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % du RTOG [75] ou les 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 65 % du protocole suédois [79] est difficile voire impossible si on n'utilise pas le modèle linéaire-quadratique de survie cellulaire à l'irradiation pour normaliser l'hypofractionnement et en rapportant la dose prescrite à l'isocentre ou à la périphérie du PTV pour s'affranchir des isodoses de prescription différentes.

Ainsi les protocoles de traitements sont exprimés en BED à l'isocentre, en Gy selon la formule $BED = n.d (1 + (d/\alpha/\beta))$, où n est le nombre de fractions, d la dose par fraction et α/β déterminée à 2 pour le coeur et moelle, 3 pour l'oesophage et le plexus brachial, 2 ou 3 pour les autres structures centrales et 10 pour les lésions cancéreuses.

Avec cette définition, une différence d'efficacité entre les protocoles délivrant une BED de moins ou de plus de 100 Gy a rapidement été mise en évidence [24].

Dans une étude rétrospective japonaise sur 14 centres, Onishi et al. a montré que chez les patients traités par SBRT pour les CBNPC de stade I, les protocoles délivrant un BED de plus de 100 Gy s'accompagnaient d'un moindre taux de récurrence locale (8,4 % vs. 42,9 % à 5 ans) et d'une survie globale supérieure (53,9 % vs. 19,7 % à 5 ans) comparés aux protocoles de BED moins de 100 Gy [101].

D'autres études ont appuyé le constat selon lequel le pronostic s'améliorait avec l'augmentation de la dose délivrée [79, 102]. Nguyen et al., en particulier, ont mis en parallèle les protocoles délivrant une BED de plus de 100 Gy et les protocoles délivrant une BED de moins de 100 Gy en 2008 (tableau 8) [24]. Les résultats

diffèrent selon la dose administrée que ce soit sur le contrôle local ou sur la survie globale.

Table 3 Outcome of stereotactic body radiation therapy in patient with early stages non-small cell lung cancer receiving a biologic equivalent dose (BED10) of less than 100 Gy

Study	Patient no.	Age (median)	Tumor size	BED10 (Gy)	Local control	Regional control	Distant metastases	Survival	DSS	ID	Compl.
Fritz et al. ³⁶	40	74	<10 cm	81.6	81%	100%	37%	53% (3-year)	57%	15%	5%
Hof et al. ⁴⁹	42	72	18.5 cc 3.2 cm	60–120	67.9%	NS	31%	37% (3-year)	49%	NS	0%
Zimmermann et al. ⁵⁰	30	NS	NS	59–84	87%	93%	10%	75% (2-year)	72%	0%	7%
Aoki et al. ³⁸	11	72.9	11.8 cc 2.8 cm	86.4	91%	100%	0%	90% (2-year)	90%	0%	0%
Baumann et al. ⁵¹	138	74	3.7 cm	75–105	88%	94%	25%	52% (3-year)	66%	39%	10%
Casamassima et al. ⁵²	58	69	NS	98	73%	NS	NS	51% (2-year)	51%	0%	0%
Onimaru et al. ⁵³	41	76	2.7 cm	80–105	57%	NS	NS	47% (3-year)	53%	NS	5%
Beitler et al. ⁵⁴	75	71	106 cc 5.8 cm	72	NS	NS	NS	24% (5-year)	NS	16%	3%
Guckenberger et al. ⁵⁵	38	68	51 cc 4.6 cm	39–79	89%	NS	NS	NS	NS	NS	10%
Scorsetti et al. ⁵⁶	43	75	3 cm	57	NS	NS	4.6%	53% (2-year)	NS	14%	0%

Gy: Gray; DSS: disease specific survival; ID: intercurrent death; NS: non specified; Comp: complications.

Table 4 Outcome of stereotactic body radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer receiving a biologic equivalent dose (BED10) of 100 Gy or more

Study	Patient no.	Age (median)	Tumor size	BED10 (Gy)	Local control	Regional control	Distant metastases	Survival	DSS	ID	Compl
Lagerwaard et al. ³⁴	206	73	<6 cm	105–180	97%	92%	15%	64% (2-year)	68%	NS	7.5%
Koto et al. ³⁵	31	77	2.5 cm	112	75%	95%	15%	71% (3-year)	83%	12.5%	2.5%
Onishi et al. ³⁷	257	74	2.8 cm	57–180	86%	88.7%	19.8%	42% (5-year)	76%	10–36%	8.2%
Nyman et al. ⁵⁷	45	74	3.5 cm	112	80%	95%	20%	30% (5-year)	41%	20%	11%
Timmerman et al. ⁵⁸	70	70	NS	180–221	95%	NS	NS	52% (2-year)	NS	24%	11%
Fukumoto et al. ⁵⁹	22	74	2.6 cm	105	95%	86%	33%	67% (2-year)	NS	27%	0%
Brown et al. ⁶⁰	19	NS	9.3 cc	180	85%	95%	21%	79% (1-year)	90%	10%	0%
Hiraoka et al. ⁶¹	45	NS	<4 cm	105	98%	96%	6%	83% (3-year)	NS	NS	0%
Ricardi et al. ⁶²	43	NS	NS	112	100%	NS	30%	82% (1-year)	NS	NS	6%
Hoopes et al. ⁶³	58	74	12 cc 2.8 cm	43–244	74%	76%	NS	48% (3-year)	NS	NS	NS
Takeda et al. ⁶⁴	50	77	<10 cm	100	92% (3-year)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Nagata et al. ⁶⁵	45	75	30 cc 3.8 cm	105	98%	94%	20%	83% (5-year)	NS	6%	0%
Xia et al. ⁶⁶	43	71	3 cm	119	96%	91.5%	20%	91% (3-year)	NS	5%	2.3%
Onishi et al. ⁶⁷	35	78	3.3 cm	120	94%	91.5%	5.7%	58% (2-year)	83%	17%	0%

Gy: Gray; DSS: disease specific survival; ID: intercurrent death; Comp: complications.

Tableau 8 : résultats en fonction de la dose prescrite [24].

III.3.1.2. *Taille tumorale*

Dans ces indications, la question de la taille tumorale maximale ne contre-indiquant pas le traitement s'est posée d'emblée [103] à la fois en terme d'efficacité et de toxicité de la procédure.

Un contrôle local et une survie sans récurrence péjoratifs pour les tumeurs T2 ont rapidement été mis en évidence. Ainsi, dans une étude de phase II par Baumann et al. les lésions T2 étaient associées à une augmentation du taux de récurrences locales, régionales et métastatiques à 3 ans en comparaison aux lésions T1 ($p=0,02$) [71]. Onimaru et al. [104] ont quant à eux rapporté que les patients traités pour des lésions T2 avaient de même une survie globale et une survie spécifique moindre ($p=0,0011$ et $0,0059$ respectivement).

L'intérêt de la prescription d'une dose plus importante pour compenser cette perte de contrôle est sujette à controverses : Van der Voort van Zyp et al. proposent, à la lumière des dosimétries par Monte-Carlo, de prescrire une dose de 3 fois 16 Gy aux tumeurs périphériques de moins de trois centimètres et trois fois 18 Gy aux tumeurs périphériques de plus de cinq centimètres [105].

Baba et al., reprenant cette hypothèse, ont proposé une adaptation de la prescription à la taille tumorale avec la prescription respectivement, de 44, 48 et 52 Gy en 4 fractions pour des tumeurs de moins de 1,5 cm, situées entre 1,5 cm et 3 cm et de plus de 3 cm. Le contrôle local obtenu par cette approche est proche de 80 %, quelque soit la taille tumorale avec néanmoins la persistance d'une survie globale moins bonne pour les tumeurs de stade Ib (79 % vs. 56 % à 3 ans) [106].

Ainsi, les données actuelles semblent révéler un plafonnement de l'efficacité de la radiothérapie au-delà d'une certaine taille tumorale. Baumann et al. ont retrouvé une augmentation des récurrences locales sur les tumeurs T2 y compris à des dose de 219,4 Gy à l'isocentre en BED¹⁰[71].

Une des explications à ce phénomène serait que les tumeurs de grandes tailles, possèderaient une proportion plus importante de cellules hypoxiques radio-résistantes et un nombre plus important de cellules souches tumorales à atteindre [107].

III.3.1.3. Comorbidités

Les comorbidités ont un rôle essentiel dans le pronostic à court, moyen et long terme des patients atteints de cancer. Le score de Charlson permet d'évaluer l'impact de ces dernières sur la survie [108]. Plusieurs séries publiées de patients atteints de carcinomes bronchiques localisés et traités par radiothérapie stéréotaxique ont montré le caractère prédictif sur la survie du score de Charlson.

Kopek et al. ont rapporté chez 88 patients traités par radiothérapie stéréotaxique par accélérateur linéaire de 2004 à 2007, à 45 Gy puis à 67,5 Gy à l'isocentre en 3 fractions, que l'indice de comorbidités de Charlson était un facteur prédictif indépendant de survie globale en analyse multivariée ($p=0,011$) [109].

Stephans et al. [98], en comparant l'impact des différentes pathologies associées ont mis en évidence l'influence modeste des comorbidités cardiaques sur la contre-indication opératoire chez les patients traités par radiothérapie stéréotaxique thoracique (tableau 9). Le rôle relatif des antécédents cardio-vasculaires sur la survie globale a été étudiée. Ainsi 25 % des décès étaient liés aux complications cardiaques contre 12,5 % de décès liés aux complications pulmonaires (tableau 10). L'indice de Charlson était encore ici prédictif de survie globale ($p=0,0032$ et $HR=1,31$).

TABLE 2. Patient Co-morbidities ($n = 92$)	
	Number
Reason for inoperability	
Pulmonary	62 (67%)
Cardiac	17 (18%)
Vascular	6 (7%)
Multiple (of above)	4 (4%)
Poor KPS	3 (3%)
Comorbid illnesses	
COPD ^a	81 (87%)
Prior myocardial infarction	18 (19%)
Congestive heart failure ^b	24 (26%)
Prior symptomatic stroke	14 (15%)
Prior malignancy	42 (45%)
Charlson score ²⁴	3 ± 2.4
^a FEV ₁ /FVC <0.7 and symptomatic.	
^b Framingham criteria. ³⁰	
COPD, chronic obstructive pulmonary disease.	

Tableau 9 : causes des contre-indications chirurgicales et comorbidités des patients traités par radiothérapie stéréotaxique [98].

TABLE 6. Overall Survival by Cause of Death		
Cause of Death	Median Survival (mo)	% of Patients
Cardiac (<i>n</i> = 8)	9.2	25.0
Pulmonary (<i>n</i> = 4)	19.2	12.5
Lung CA (<i>n</i> = 15)	15.8	46.9
Other ^a (<i>n</i> = 3)	19.0	9.4
Unknown (<i>n</i> = 2)	19.4	6.2
^a GI bleed, cerebral hemorrhage and hip fracture complications.		

Tableau 10 : survie globale en fonction de la cause de décès [98].

III.3.2. Tolérance

III.3.2.1. Localisation tumorale centrale

L'équipe de l'Université de l'Indiana définissait les tumeurs de localisation centrale par leur localisation dans un rayon de deux centimètres autour de la trachée et des bronches principales [55] (figure 9).

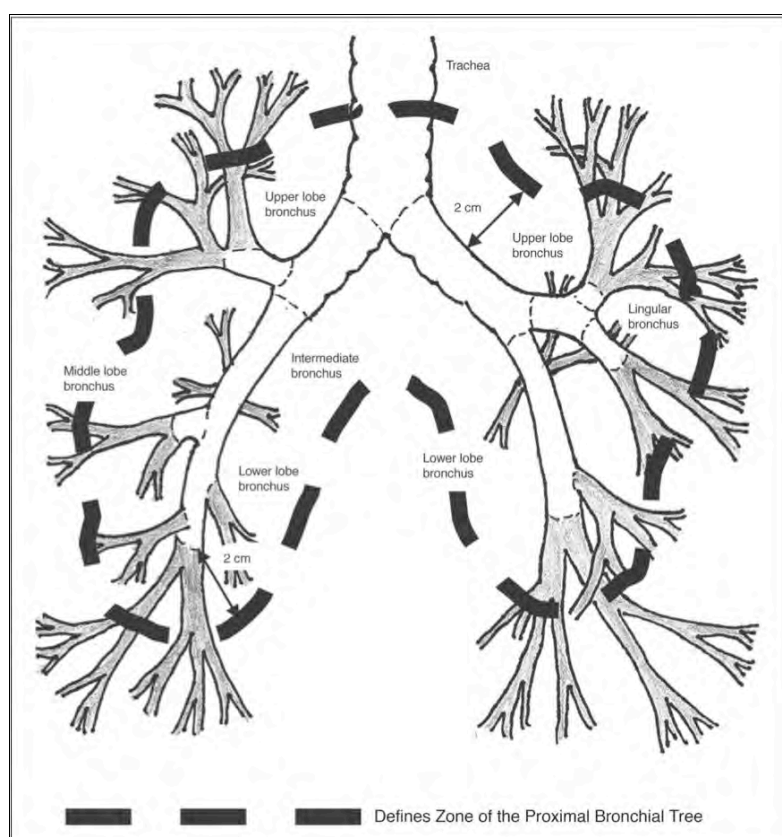


Figure 9 : définition de la région péri-hilaire/centrale du protocole RTOG 0236 [55].

Timmerman et al. de 2006 ont retrouvé une toxicité majeure pour les patients traités par radiothérapie stéréotaxique sur des lésions centrales à des doses de 60 à 66 Gy en 3 fractions [66]. Ils ont modifié l'approche clinique des tumeurs centrales. Les toxicités liées à cette localisation se partagent entre l'atteinte oesophagienne, l'atteinte cardiaque par péricardite, et l'atteinte pulmonaire par pneumopathie radique aiguë ou par atélectasie des axes bronchiques majeurs. Le lien avec la dose délivrée a été difficile à établir.

Un décès toxique par hémorragie digestive haute consécutive à un ulcère oesophagien a été rapporté par Onimaru et al. [61]. Cette complication est survenue à 5 mois d'un

traitement délivrant 48 Gy en 8 fractions (BED périphérique 56,8 Gy¹⁰). L'étude dosimétrique décrivait une dose max de 50,5 Gy et une longueur de 4 cm d'oesophage couverte par l'isodose 80 %.

Song et al. ont rapporté une toxicité pulmonaire de grade 3 avec atélectasie lobaire pour protocoles délivrant de 40 à 48 Gy en 4 fractions (BED périphérique de 80-105,6 Gy¹⁰) et incluant l'axe bronchique [90].

A l'inverse, d'autres études telles que celle de Chang et al. n'ont pas retrouvé de lien entre la localisation tumorale et une sur toxicité. Ceci pouvant s'expliquer par la dose prescrite dans leur protocole de BED¹⁰ entre 80 – 112 Gy en périphérie du PTV [110].

La nécessité d'adapter la dose à la localisation tumorale est en conséquence maintenant communément admise et intégrée aux protocoles de recherche tels que le RTOG 0236 [111] avec le corollaire du risque d'un contrôle tumoral moindre.

III.3.2.2. *Pulmonaire*

La recherche des facteurs prédictifs de toxicité pulmonaire liés au traitement par radiothérapie stéréotaxique est une problématique majeure de ces premières études.

La prise en compte la fonction respiratoire pré-thérapeutique pour évaluer le risque de toxicité pulmonaire secondaire a fait l'objet de plusieurs études.

Dans la plupart des cas, la fonction pulmonaire initiale n'est pas apparue comme prédictive d'un déclin post thérapeutique ou d'un impact fonctionnel ultérieur. Ainsi, Baumann et al. analysant d'une façon prospective les données de toxicité chez 60 patients traités à 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 67 % mettaient en évidence une incidence identique de pneumopathie radique entre les patients sans insuffisance respiratoire et ceux ayant une insuffisance respiratoire chronique obstructive [89].

De même, Henderson et al. séparant les patients en quartiles de variable ventilatoire en fonction des données fonctionnelles pulmonaires ne retrouvait pas de différence en survie en fonction des données ventilatoires initiales ni de séquelles pulmonaires particulières chez les patients ayant les insuffisances respiratoires les plus sévères [112]. Stephans et al. analysant spécifiquement les données ventilatoires ne retrouvaient pas de lien péjoratif entre une fonction respiratoire initiale altérée et la survie après traitement par radiothérapie stéréotaxique [98].

L'étude des caractéristiques de la toxicité observée :

Takeda et al., reprenant de façon rétrospective une cohorte de 128 patients à la recherche de facteurs prédictifs de sévérité de la toxicité pulmonaire ont montré que le délai d'apparition de la toxicité était un facteur prédictif de la toxicité chronique. En effet, le risque de toxicité chronique de grade 3 était de 40 % respectivement chez des groupes présentant une atteinte pulmonaire radiologique et/ou clinique survenue avant 2 mois [113]. Ce risque n'était par contre qu'à 1.2 % chez des patients chez lesquels cette atteinte apparaissait au-delà de 3 mois.

L'utilisation de données dosimétriques et en premier lieu des histogrammes dose-volumes pour évaluer la probabilité de toxicité est utilisée depuis l'avènement de la radiothérapie stéréotaxique. Les recommandations utilisées s'appuient sur l'expérience de la radiothérapie conformationnelle et de la radiothérapie per-opératoire modifiées pour prendre en compte l'hypofractionnement et préserver une certaine marge de sécurité. Il demeure en effet une inconnue concernant les modalités de toxicité spécifique aux forts hypofractionnements [50]. L'analyse des données cliniques et dosimétrique devait permettre par la suite de moduler ces recommandations initiales.

Une étude d'Aoki et al. [100] évaluait chez 27 patients traités par radiothérapie stéréotaxique à 48 Gy à l'isocentre en 4 fractions sur 2 semaines par accélérateur linéaire (entre 7 et 10 faisceaux non coplanaires), les modalités d'apparition radiologique de lésions pulmonaires aiguës ou chroniques. Ceux-ci retrouvaient alors une isodose minimale d'apparition de lésions radiologiques allant de 16 à 36 Gy et une relation entre le V20 et la gravité de l'atteinte radiologique.

Barriker et al., ont rapporté, en reprenant 143 patients traités par un protocole délivrant 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 %, un lien entre l'incidence de pneumopathie radique de grade 2 à 4 et la dose médiane au poumon et au V20. L'incidence de la pneumopathie radique était de 4,3 % de toxicité de grade 2 à 4 lorsque la dose médiane au poumon était inférieure à 4 Gy. Par contre, l'incidence s'élevait à 17,6 % en cas de dose médiane au poumon de plus 4 Gy ($p=0,02$). Ces toxicités de grade 2 à 4 étaient de 4,3 % lorsque le V20 était inférieur à 4 % et de 16,4 % lorsque le V20 était supérieur à 4 % ($p=0,03$) [114].

D'autres séries n'ont pas pu mettre en évidence une relation entre la toxicité observée et les paramètres obtenus par l'analyse des histogrammes dose-volumes [115].

La plupart des données publiées présentent des toxicités acceptables pour des valeurs de V20 inférieures à 20 % sans qu'il existe de contraintes de doses universellement admises [84, 93, 116, 117].

Yamashita et al. ont rapporté un lien entre l'incidence de pneumopathies radiques de grade 2 à 5 et l'existence d'un indice de conformation inadéquat. Cet indice inadéquat a été défini par un rapport PTV/TV supérieur à 2 ($p=0,0394$) [93].

Nous présentons en annexe les contraintes doses-volumes utilisées dans les données publiées.

L'atélectasie comme révélation de la toxicité de pulmonaire est associé dans la littérature aux tumeurs de localisation centrale. Et ceci à l'heure actuelle quelque soit la dose délivrée. Cette complication est à l'origine de deux décès toxiques sur complication hémorragique secondaire.

Joyner et al. [118] ont rapporté le cas d'une atélectasie lobaire inférieure survenue 36 mois après la fin du traitement d'une évolution métastatique hilare d'un carcinome rénal. Le protocole avait délivré 36 Gy en 3 fractions ($BED^{10} = 108$ Gy isocentre). Song et al. ont rapporté une atélectasie lobaire inférieure gauche survenue 8 mois après la fin d'un traitement ayant délivré 35 Gy en 3 fractions ($BED = 102$ Gy isocentre) pour une lésion centrale sans récurrence locale [90].

Ainsi pour la toxicité bronchique, Gay et al. [119] proposent une dose de $BED^{10} = 70$ Gy pour limiter à moins de 5% l'incidence des atélectasies sur lésions centrale.

III.3.2.3. *Données ventilatoires*

Plusieurs études se sont intéressées spécifiquement aux modifications ventilatoires induites par la radiothérapie stéréotaxique.

Stephans et al. ont repris les données concernant 92 patients traités à Cleveland de 2004 à 2007 par radiothérapie stéréotaxique à 50 Gy en 5 fractions et 60 Gy en 3 fractions et évalué l'évolution des épreuves fonctionnelles respiratoires [98] (figure 10).

Les modifications fonctionnelles n'étaient pas statistiquement significatives : à partir d'un VEMS médian pré-thérapeutique de 1,21 litres ou 50 % de la valeur théorique, un déclin de 0,05 litre (-0,98 à +1,29 l) et pour un DLCO médian pré-thérapeutique de 56,5 %, un déclin de 2,59 % (-37 à + 33 %) étaient observés et ce quel que soit la localisation tumorale.

Cette altération individuelle du VEMS était associée à l'indice de conformation, au V5 et au V10 ($p=0,033$, $p=0,0036$, $p=0,025$ respectivement) avec toutefois un indice de corrélation modeste (Tau maximum à 0,244). Cette association modeste suggérant l'intervention de facteurs externes à la radiothérapie sur cette altération fonctionnelle.

Ainsi plusieurs publications ne retrouvent pas de modification statistiquement significatives des données ventilatoires voire même une amélioration pour les patients ayant réussi à se sevrer du tabac [120].

Les études retrouvant un déclin fonctionnel respiratoire statistiquement significatif démontrent un déclin modeste limité à une atteinte du DLCO par exemple de 1,11 mg/min/mmHg/an dans la série de Henderson et al. [112] ou à une atteinte initiale dans les 6 semaines après le traitement revenant aux valeurs initiales secondairement [81].

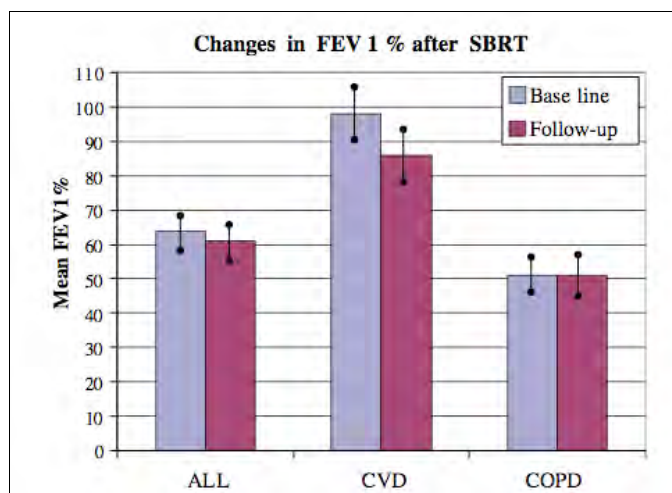


Figure 10 : modification du VEMS après SBRT en fonction du terrain [89].

Par ailleurs, les patients ayant un VEMS secondaire inférieur à la médiane (de 50 % de la théorique dans leur étude) avaient même un pronostic amélioré en terme de

survie globale ($p=0,0065$) dans l'étude de Stephans et al. suggérant le rôle primordial des comorbidités cardiaques sur la survie globale.

III.3.2.4. *Cardiaque*

Les données de toxicité cardiaque sont disparates comme montré dans notre revue de littérature avec une déclaration limitée le plus souvent aux toxicités de grade 4-5. Ainsi Timmerman et al. rapportent un décès sur péricardite radique après le traitement d'une tumeur centrale à 60 à 66 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % [66]. Ces données insuffisantes ne permettent pas de proposer des contraintes de doses basées sur l'évaluation clinique. Gay et al. proposent donc des contraintes d'isodoses évaluées sur les données de la radiothérapie conformationnelle adaptées aux différents fractionnements [119] (inclus en annexe).

III.3.2.5. *Plexus brachial*

La principale publication s'intéressant aux données dosimétriques des plexites radiques nous vient de l'équipe de Timmerman et McGarry d'Indianapolis [121]. Celle-ci reprenait 276 lésions périphériques traitées par radiothérapie stéréotaxique dont 37 lésions apicales associées à 7 épisodes de plexopathies dont 3 de grade 3-4 selon le CTCAEV3.0.

La médiane de dose maximale reçue par le plexus brachial était de 30 Gy (18-82 Gy) chez les patients atteints. Le risque de plexite radique à 2 ans était évalué à 46 % pour une Dmax reçue supérieure à 26 Gy et 8 % pour une Dmax < 26 Gy.

Dans une publication de 2008 [110] s'intéressant au devenir des 27 lésions centrales ou de l'apex traitées au MD Anderson à 40 puis 50 Gy en fractions de 10 Gy quotidienne sur l'isodose 75-90 % de 2004 à 2007; retrouvait un épisode de plexite radique de grade 4 sur une Dmax de 50 Gy et une V40 à 20 % (figure 11).

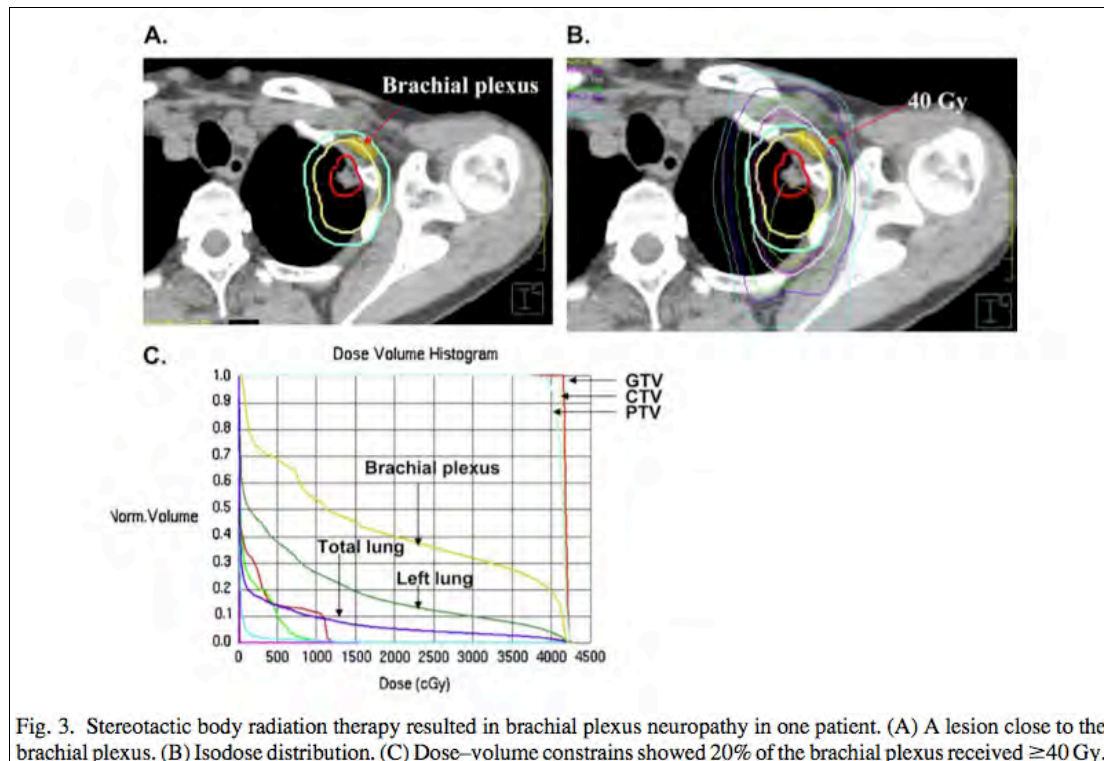


Figure 11 : dosimétrie du cas de plexite radique de la série de Chang et al. [110].

III.3.2.6. Atteinte pariétale

De nombreuses études s'intéressant aux toxicités chroniques ont rapidement relevées l'existence de douleurs pariétales séquellaires éventuellement associées à des fractures costales.

Nyman et al. reprenaient en 2006 les données de 45 patients traités à 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 100 % par accélérateur linéaire. Sur ces 45 patients 4 présentaient des douleurs pariétales secondaires et 2 des fractures costales [122].

Dans une étude cherchant à spécifier les données dosimétriques prédictives d'une toxicité pariétale, Dunlap et al. [123] reprenaient les données de plusieurs centres sur 60 patients traités pour des lésions périphériques. Sur ces patients, 2 développaient une douleur pariétale de grade 1 du CTCAE V3, 1 patient une toxicité de grade 2 et 17 une toxicité de grade 3 dont 5 cas associés à des fractures costales. Le délai à l'apparition est de 7,1 mois (0,6-32 mois). Une tendance à la régression des douleurs était observée après une durée médiane de 4,6 mois sauf pour les patients ayant une fracture avérée. Un risque de 30 % de toxicité pariétale de grade supérieur à 3 était corellé à un volume de paroi de 35 cm³ recevant plus de 30 Gy.

Petersson et al. réalisant la même analyse chez 33 patients traités à 45 Gy en 3 fractions sur des tumeurs périphériques mettait en évidence 13 fractures costales chez 7 patients [87].

L'analyse dosimétrique permettait de déterminer une contrainte à 2 cm³ de volume costale selon: risque proche de 0 pour D2cm³ inférieur à 3 fois 7 Gy; de 5 % pour D2cm³ égal à 3 fois 9,1 Gy et de 50 % pour D2cm³ = 3 fois 16,6 Gy.

Enfin, Voroney et al. en analysant leur série présentaient une dose médiane aux côtes ayant secondairement fracturées à 50,1 Gy (17,1-76 Gy) en utilisant un algorithme de calcul prenant en compte les hétérogénéités tissulaires [124]. Ils présentaient aussi les délais d'apparition des atteintes costales de leur série (figure 12).

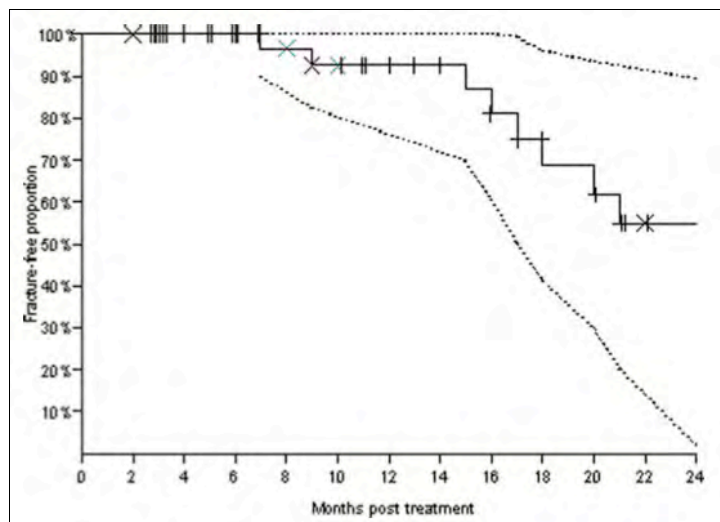


Figure 12 : délai d'apparition de fracture costale [124].

III.4. Conclusion

Ainsi les 15 premières années de recherche clinique autour du traitement de cancers bronchiques localisés par radiothérapie stéréotaxique ont d'ores et déjà permis de modifier les algorithmes de traitement actuels en apportant une réponse satisfaisante en terme de contrôle local à des patients ne pouvant recevoir un traitement standard.

Ces excellentes données de contrôle local ne masquent pas pour autant les problématiques encore posées que sont :

- La perte du contrôle de la maladie pour les tumeurs T2 par un risque de maladie micro métastatique plus important non traité par la radiothérapie et par un contrôle local moindre sur des facteurs de radiorésistance locaux, tels que l'hypoxie, plus fréquents.
- Des données de toxicité notamment chronique encore insuffisante pour des patients ayant une espérance de vie longue en dehors de leurs comorbidités. Les toxicités observées se situent principalement entre l'atteinte pulmonaire parenchymateuse ou par atélectasie et les atteintes pariétales. Les taux d'incidence de celles-ci et les variables permettant de les anticiper manquent. L'absence de données dosimétriques claires nous permettant d'anticiper celles-ci restant un handicap dans l'optique d'élargir les indications de traitement.

Partie II : Expérience du Centre Alexis Vautrin

I. Matériel et méthode

Nous réalisons ici une étude rétrospective des 57 patients traités par radiothérapie stéréotaxique pour un carcinome bronchique non à petites cellules de stade I ou II sans atteinte ganglionnaire de Janvier 2007 à Avril 2011.

Les critères d'inclusion étaient : carcinome bronchique non à petites cellules localisés au thorax sans évolution métastatique ou régionale prouvée, traités à dose curative par radiothérapie stéréotaxique, sur contre-indication chirurgicale ou refus du patient, absence d'autre traitement local sur les tumeurs. La preuve histologique de l'atteinte tumorale ou la présence de critères diagnostiques fort pour une atteinte cancéreuse par Pet-TDM et exclusion des diagnostics différentiels était également nécessaire.

I.1.Prise en charge initiale

Les patients étaient vus en consultation initiale pour notamment colliger les comorbidités associées, le statut tabagique, l'histoire carcinologique et la présentation clinique notamment l'indice de performance OMS. Lors de celle-ci une information écrite sur la technique de traitement les bénéfices attendus et la toxicité prévisible leur était fournie. Ils signaient ensuite un consentement selon les recommandations de l'INCA. La consultation initiale permettait également de rechercher d'éventuelles contre-indications au traitement ou aux modalités de pose de fiduciaires. La pose de grains fiduciaires ou de coils intra vasculaires était réalisée au sein du service de radiologie du Professeur Régent du CHU Nancy, site de Brabois.

I.2.Traitement

Les traitements par stéréotaxie thoracique sont réalisés au centre Alexis Vautrin par le système de radiochirurgie robotisé guidé par l'imagerie, Cyberknife®. Ce système utilise pour :

- La réalisation de champs multiples et non coplanaires : un bras robotisé à 6 axes passant potentiellement par 110 noeuds qui, en associant 12 angles possibles par noeud permet un nombre théorique de 1320 positions de traitements différentes.

- La détermination de la position de la cible pendant le temps de l'irradiation; un système Synchrony™ de repérage infra-rouge de capteurs (diodes) situés sur le torse du patient pendant le traitement permettant la mesure directe de l'amplitude ventilatoire ; corrélé à la position de repères internes : grains fiduciaux, coils intra-vasculaires, axe rachidien ou repérage direct de la tumeur par XSightLung™.
- Le repérage de ces marqueurs internes ; Un système de localisation radiographique constitué de 2 tubes à rayons X fixés au plafond de la salle de traitement, de chaque côté de la table robotisée. Ils sont associés à 2 détecteurs de rayons X incorporés dans le sol de la salle de traitement.

Ainsi pour les patients de notre étude, 40 (70,1 %) ont été traité par l'intermédiaire de grains fiduciaux implantés par radiologie interventionnelle (figure 15 et 16), 8 (14 %) ont été traité grâce à la pose de coils intra vasculaires posés en radiologie interventionnelle (figure 13 et 14), 9 (15,9 %) ont été traité par l'intermédiaire du repérage direct de la tumeur intra-parenchymateuse par le système XSightLung™(figure 17 et 18).

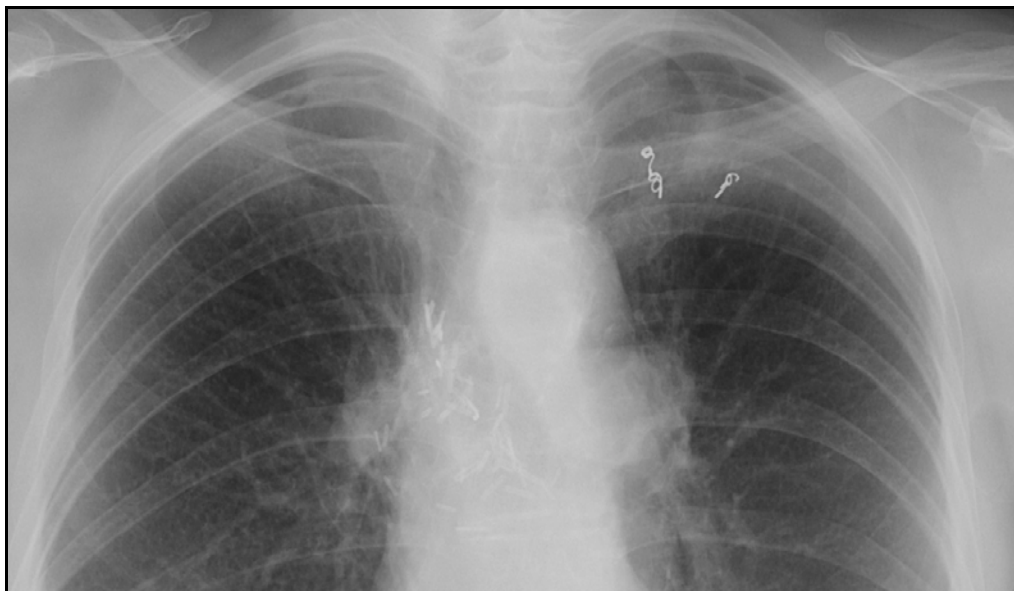


Figure 13 : 3 coils en position lobaire supérieur gauche.

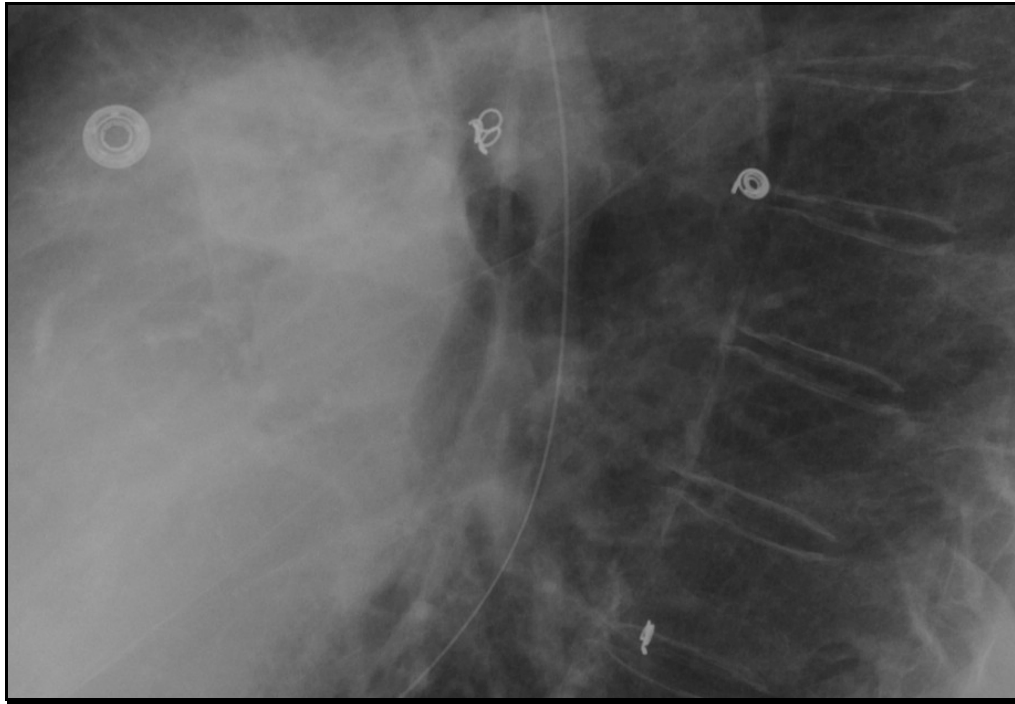


Figure 14 : 2 coils de profil.

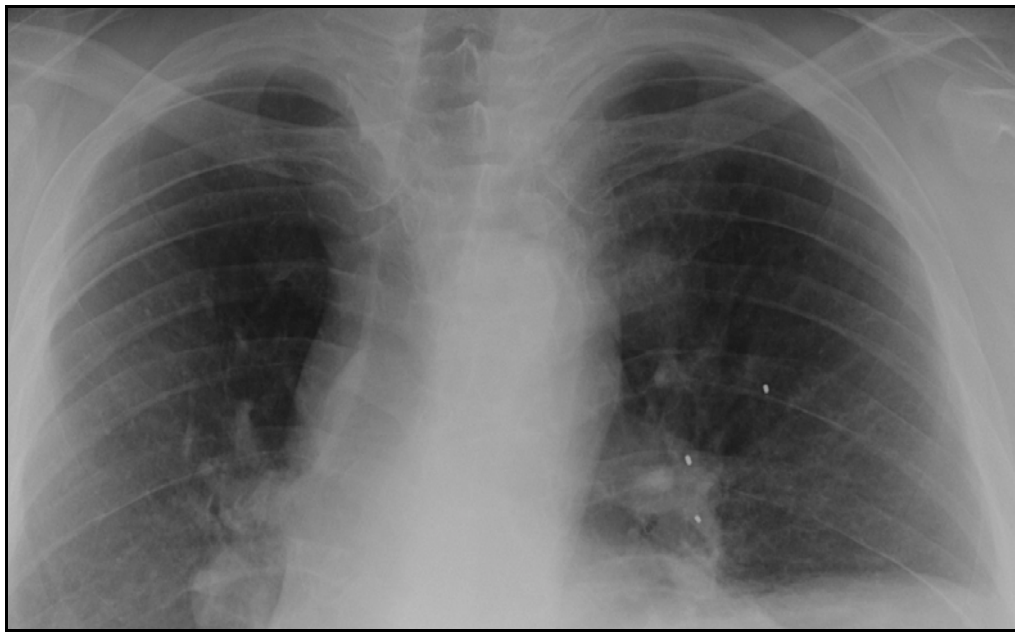


Figure 15 : 3 grains en lobaire supérieure gauche.



Figure 16 : 2 grains de profil.

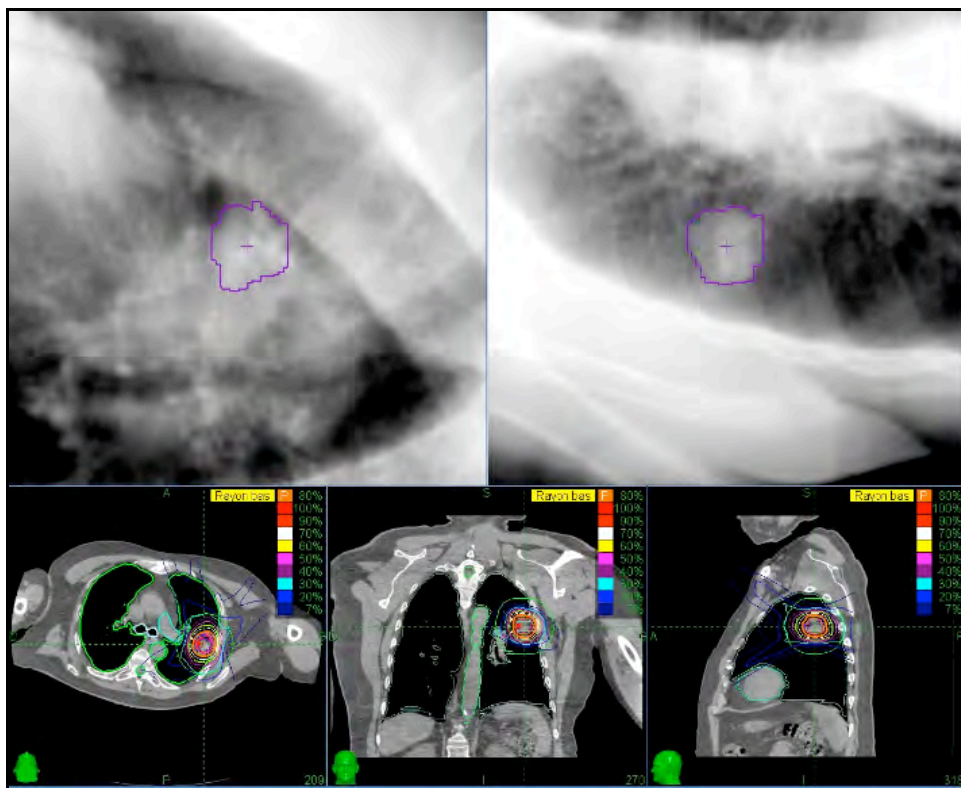


Figure 17 : préparation du traitement par XSightLung™, imagerie de référence

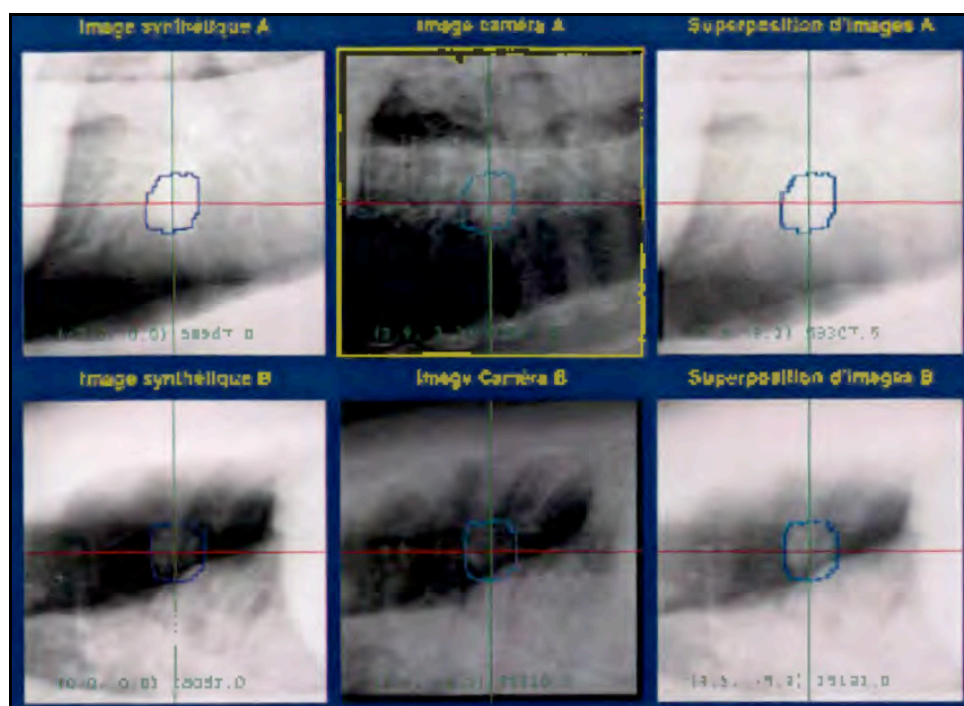


Figure 18 : protocole XsightLung™ en cours de traitement pour une tumeur lobaire moyenne.

La dose prescrite et l'isodose de prescription rejoignent les protocoles nord-américains du RTOG préconisant la délivrance d'une dose de 50 Gy en 4 fractions (2 fractions par semaine) sur l'isodose 80 % pour les lésions centrales définies par une position située dans une aire de 2 cm autour de la trachée et des axes bronchiques principaux et la délivrance d'une dose de 60 Gy en 3 fractions pour les lésions périphériques. La prescription se fait sur l'isodose 80 % qui doit donc couvrir au moins 95 % du PTV.

I.2.1. La préparation du traitement

La contention consiste en un matelas à décompression entourant le corps dans toute sa longueur. Le patient reste les bras le long du corps.

Le scanner de centrage est réalisé en au moins 300 coupes fines de 1mm comportant l'ensemble des deux poumons et la cible avec une marge d'au moins 10 à 15 centimètres de part et d'autre des grains fiduciaires. Une injection d'iode pourra être nécessaire en cas de tumeur de localisation centrale pour permettre une bonne discrimination avec le médiastin et les gros vaisseaux.

La délinéation comprend pour la lésion cible : contourage du GTV sur le scanner de centrage en fenêtre parenchymateuse, (-600/+1600) éventuellement aidé par l'examen du Pet-TDM pré thérapeutique en cas de doutes sur l'étendue de l'extension pleurale ou médiastinale. L'extension géométrique 3D au CTV se fait ensuite avec une marge de 2 mm en excluant les volumes inappropriés . Le PTV est obtenu par addition d'une marge géométrique 3D de 3 mm (Figure 19).

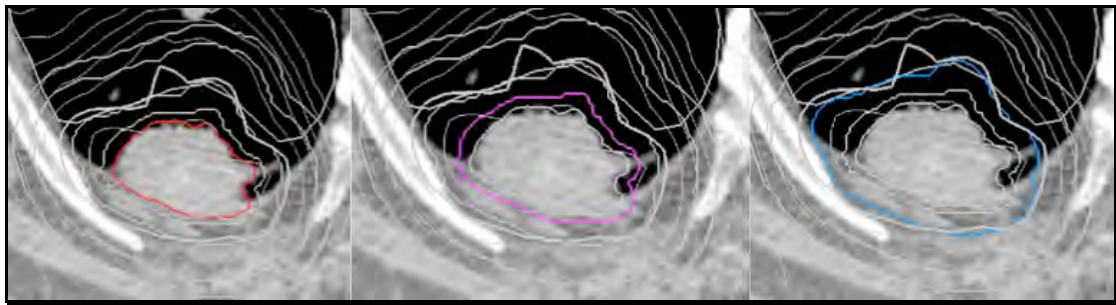


Figure 19 : exemple de contourage: GTV en rouge; CTV en violet et PTV en bleu.

La délinéation des organes à risque sur logiciel Isogray™ comprend quelque soit la localisation : coeur, oesophage, poumon bilatéral, trachée et bronche principale droite et gauche, canal médullaire. Les volumes canal médullaire et oesophage sont contourés sur toute la longueur d'acquisition.

En fonction de la localisation, peuvent s'ajouter : artères pulmonaires, aorte, veine cave supérieure, plexus brachial.

Pour l'étude dosimétrique, un volume boléen incluant poumon droit et gauche auquel est soustrait le GTV est calculé; de même, pour notre étude un volume comprenant l'ensemble des tissus auquel était soustrait le volume du CTV a été calculé pour étudier les données d'irradiation à doses faibles.

Les référentiels utilisés dans ce contourage sont : la publication de Hall et al. [125] et plus récemment l'article de Kong et al. sur la délinéation des organes à risque thoracique [126].

I.2.2. Les critères de qualité dosimétrique

- Pour la couverture du PTV : 95 % du PTV doit recevoir la dose prescrite et 99 % du PTV doit recevoir plus de 90 % de la dose prescrite.
- Pour la qualité de la conformation : définition de l'index de conformité par le volume de l'isodose de prescription divisé par le volume PTV qui doit être inférieur à 1,4.
- Pour les contraintes de doses aux organes à risques, les recommandations du RTOG et du protocole Lung Cancer Stars du MDA sont appliquées en prenant en compte le nombre de fractions (tableau 11) :

Organe	3 fractions	4 fractions
canal médullaire	maximum < 18 Gy#°	maximum < 20 Gy ° <= 1cc 20 Gy <= 10 cc 15 Gy
plexus brachial	maximum < 24 Gy#°	maximum < 40 Gy ° <=10cc 35 Gy
œsophage	maximum < 27 Gy#°	<= 1cc 35 Gy ° <= 10 cc 30 Gy
Trachée et grosses bronches	maximum < 30 Gy#°	<= 1cc 35 Gy ° <= 10 cc 30 Gy
Coeur	maximum < 30 Gy#°	<= 1cc 45 Gy ° <= 10 cc 40 Gy
Gros vaisseaux	maximum < 30 Gy°	<= 1cc 45 Gy ° <= 10 cc 40 Gy
Foie sain (foie-CTV)	V15 < 700 cc ou <35% si volume de 2000 cc ! ^{DK}	V18 < 35% §
Poumons (D+G –GTV)	V20<10% # SI EFR correcte ° V20 <20%, V10< 30%, V5 < 40%	V20<10% # SI EFR correcte ° V20 <20%, V10< 30%, V5 < 40%

Tableau 11 : critères dosimétriques de contraintes aux organes à risque.

La dosimétrie est réalisée sur logiciel Accuray Multiplan™ intégrant un algorithme de calcul Ray Tracing prenant en compte les différences de densité tissulaire selon la méthode de l'Effective Path Length (EPL).

I.2.3. Déroulement du traitement

Le traitement s'est déroulé en 3 ou 4 séances de durée médiane de 75 minutes (minimum 50 minutes, maximum 150 minutes). La première séance est plus longue du fait du contrôle du positionnement. Après validation du repérage, le traitement se déroule sous contrôle du système Synchrony™ qui analyse les mouvements respiratoires surveille la corrélation avec la position des fiduciaires intra-thoracique avec un repérage radiographique initial puis selon une fréquence adaptée aux difficultés de repérage et de corrélation entre les repères externes et les fiduciaires et adapte ainsi la délivrance de l'irradiation aux mouvements thoraciques.

I.3.Suivi

Clinique

Les patients étaient revu à 3, 6, 12, 18 et 24 mois après le traitement par le médecin radiothérapeute. Ils étaient par ailleurs suivi par le médecin pneumologue référent du patient.

Radiologique

Le contrôle tumoral et les toxicités notamment pulmonaires étaient appréciées sur des scanners d'évaluation à 3, 6 et 12 mois. Un TEP-TDM est réalisé à 6 mois et 1 an pour évaluer l'existence d'une récurrence locale ou régionale.

Ventilatoire

Une exploration fonctionnelle respiratoire associant spirométrie, pléthysmographie et de mesure du transfert du CO était demandée avant le traitement. Ces examens étaient répétés à 3 mois, 6 mois puis annuellement pour évaluer les conséquences fonctionnelles du traitement.

I.4.Objectifs

Principal : détermination des données de survie globale, survie spécifique, survie sans progression et de contrôle local chez les patients traités par radiothérapie stéréotaxique à visée curative à Nancy.

Secondaire : Détermination des toxicités rencontrées.

Statistique:

Après recueil des données sur logiciel microsoft Excel® et description des variables d'intérêt; une analyse univariée des déterminants est réalisée sur logiciel SAS et Prism5.0 par comparaison des courbes de survie Kaplan-Meier par test du Log-Rank et complétée par une analyse multivariée des variables significatives par modèle de régression logistique de cox sur logiciel SAS (significativité statistique définie par p inférieur à 0,05 et intervalle de confiance à 95 % du hazard ratio ne contenant pas la valeur 1).

I.5.Détermination des critères de jugement

Clinique

Le recueil a rapporté le sexe, l'âge et les antécédents des patients traités.

Le recueil s'est intéressé aux antécédents pulmonaires: BPCO avec sa classification spirométrique; l'histoire tabagique en paquets-années et en notion de sevrage au moment du traitement; exposition à l'amiante.

De la même façon, recueil des antécédents cardiologiques : présence d'une insuffisance cardiaque avec FeVG en pourcentage, présence d'autres antécédents cardiaques et/ou vasculaires.

Les antécédents carcinologiques ont été relevés ainsi que le type et la date des traitements mis en oeuvre.

Pour chaque patient un indice de performance OMS, un score de Charlson ajusté ou non sur l'âge et un score CIRS-G au moment de la consultation initiale sont rapportés.

La notion de dyspnée initiale a été cotée sur classification du NYHA et selon l'échelle de Sadoul. La notion de douleurs pariétale initiale a été relevée et cotée selon l'échelle NCI-CTCAEV3.0. Les échelles utilisées sont disponibles en annexe.

La notion de décompensation récente des comorbidités cardiaques, vasculaires ou pulmonaires a été relevée ainsi que le traitement nécessaire et la date de l'épisode.

Carcinologique

Les données carcinologiques soit histologie, grade de différenciation, localisation tumorale centrale ou périphérique, localisation lobaire, taille tumorale au moment du centrage et stade TNM sont décrits.

Les raisons de la contre-indication chirurgicale sont relevées : sur les pathologies pulmonaires, cardiaques, vasculaires; sur une présentation multi-pathologique ; sur une altération de l'état général ou par refus du patient.

Les modalités de fiduciaires utilisées (grains d'or, coils, XsightLung™), leurs complications (pneumothorax, impossibilités technique) et le traitement de celles-ci sont décrits.

Physique

Les données physiques recueillies intéressent les données de tolérance : dose maximale et dose reçue dans 2 % de volume du : coeur, oesophage, trachée et canal médullaire. Sont également recueillies : dose reçue par le plexus brachial homolatéral soit la dose maximale, dose moyenne, le volume de plexus brachial recevant plus de 40 Gy, la dose à 2 % de volume du plexus brachial. La dose reçue par le poumon sain (poumon droit et gauche auquel le volume du GTV a été enlevé) : volume recevant 20 Gy, volume recevant 13 Gy, volume recevant 5 Gy, dose moyenne au poumon sain sont rapportées.

Les données physiques recueillies sont par ailleurs des données d'efficacité du traitement avec la dose reçue par 98 %, 95 % et 2 % du PTV et la dose moyenne au GTV.

Les critères de qualité dosimétrique ajoutés sont :

- pour les hautes doses : l'indice de conformation correspondant au volume de l'isodose de prescription sur le volume du PTV (un idéal étant à 1).
- Pour les doses moyennes : le R50 soit le volume de l'isodose 50 % (la moitié de la dose maximale) sur le volume du PTV estimant le gradient de dose autour du PTV et donc le volume d'organe sain exposé à des dose moyennes.
- Pour les faibles doses : les volumes d'organes sains recevant 5 Gy, 2 Gy et 1 Gy. Permettant d'estimer les risques liés aux faibles doses soit surtout le risque carcinogène secondaire.

Paraclinique :

Ventilatoire : Les épreuves fonctionnelles respiratoires avant le traitement et à distance de celui-ci ont été récupérés pour une étude autonome des variations liées au traitement. Les données d'intérêt retenues sont : VEMS en litre et % de la théorique, le DLCO corrigé en % de la théorique, le rapport DLCO corrigé / VA en % de la théorique, la CV et CPT en % de la théorique.

Radiologique : le diamètre de la cible a été mesuré en reprenant l'imagerie du scanner de centrage en fenêtre de contourage -600/+1600 et au cours du suivi post-

thérapeutique pour déterminer le contrôle local. Ceci associé aux notions radiologiques et/ou clinique d'évolution régionale (médiastinal) et à distance permettant de déterminer la réponse à la date de point selon les critères RECIST 1.1 (en annexe) [127].

Données de tolérance

L'évaluation de la tolérance a été réalisée en deux parties:

- sur la tolérance aigüe par la détermination de l'incidence d'asthénie aigue cotée sur l'échelle NCI-CTCAE V3.0, l'incidence d'oesophagite, de péricardite, de dermite aigue et de pneumopathie radique aigue également cotées par échelle NCI-CTCAEV3.0. La détermination de la dyspnée sur la période de toxicité aigue a été réalisée sur classification NYHA et échelle de Sadoul (en annexe).
- Sur la toxicité chronique par la détermination de l'indice OMS à distance du traitement, de la dyspnée selon la classe NYHA et échelle de Sadoul, de la pneumopathie radique chronique selon le grade NCI-CTCAE V3.0 et SOMA-LENT et de l'incidence et gravité selon grade NCI-CTCAEV3.0 d'oesophagite radique, de péricardite radique, de plexite radique et de douleurs pariétales.
- Sur les données ventilatoires : en comparant les données initiales aux données obtenues lors du suivi.

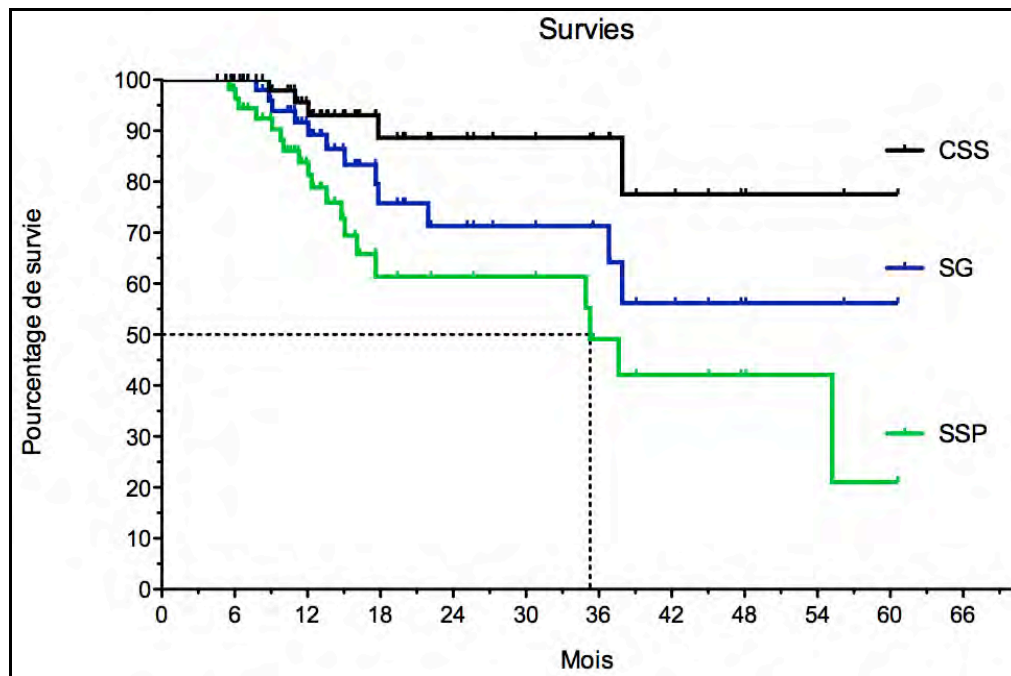
Données d'efficacité

Les données de survie globale sont calculées de la date au diagnostique histologique ou radiologique à la date de décès quel qu'en soit la cause. La survie spécifique est relevée de la date de diagnostique à la date de décès par cancer. La survie sans progression est calculée de la date de diagnostique à la date de première observation de progression ou date de décès quel qu'en soit la cause. La progression est définie selon les critères RECIST 1.1 (en annexe).

II. Résultats

57 patients ont été traités de Janvier 2007 à Avril 2011 par radiothérapie stéréotaxique à visée curative. Le suivi médian est de 19,7 mois (minimum de 4,5 mois, maximum de 60,6 mois). Pour les patients en vie au moment de l'évaluation (n= 45) le suivi médian est de 15 mois (minimum 4,5 mois et maximum 60,6 mois). Au cours du suivi, 12 patients sont décédés soit 21 % de la population.

La cause du décès était liée au cancer dans 4 cas (33,3 %), liées aux comorbidités ou à une pathologie intercurrente dans 8 cas (66,7 %).



Mois	0	6	12	18	24	30	36
SG	57	54	39	21	16	13	11
SSP	57	53	35	15	13	12	8

Figure 20 : survie spécifique, survie globale et survie sans progression et médiane de survie sans progression.

Tableau 12 : nombre de personnes à risque, à différents moments du suivi pour la survie globale et la survie sans progression.

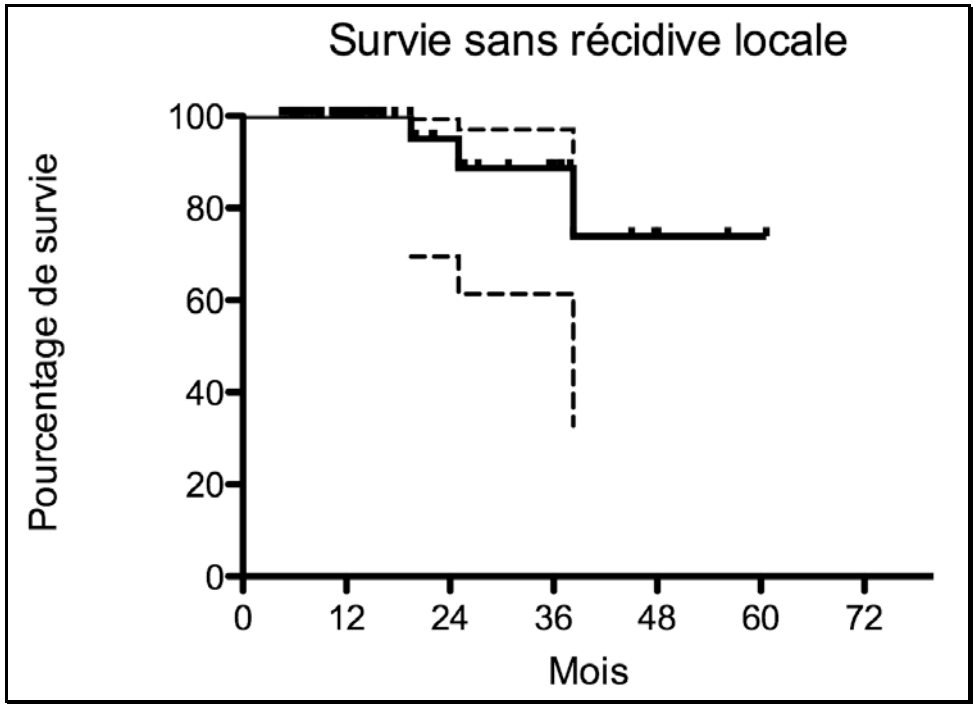


Figure 21 : survie sans récidive locale avec intervalle de confiance à 95 %.

La survie sans récidive locale illustrée ci-dessus correspond à une survie sans récidive locale de 100 % à 1 an, 95 % à 2 ans et 88,7 % à 3 ans.

II.1. Population

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le tableau 13 :

Variable		N (%)
Sexe	Homme	47 (83 %)
	Femme	10 (17 %)
OMS	0	19 (33,3%)
	1	27 (47,3 %)
	2	10 (17,5 %)
	3	1 (1,9 %)
Age	Médian (min-max)	72 ((53-84)

Tabac	PA médian	40
Amiante	Fréquence d'exposition	7 (12,3 %)
BPCO	prévalence	38 (66,6 %)
Stade BPCO	médian	3
	I	2 (5,2 %)
	II	8 (21,2 %)
	III	17 (44,7 %)
	IV	11 (28,9 %)
ATCD cardio-vasculaires	prévalence	43 (75,4 %)
Insuffisance cardiaque	prévalence	20 (46 %)
	FeVG moyen	40 %
Antécédent de cancer	taux	50,8 %
	extra-thoracique	28 %
	thoracique	22, 8%
Score Charlson ajusté	médian	7,12
	< 6	14 (24,5 %)
	> 6	43 (75,5 %)
Score CIRS-G	médian	6 (2 – 16)
Dyspnée	prévalence	54 (94,7 %)
Classe NYHA	I	16 (29,6 %)
	II	23 (42,6 %)
	III	15 (27,8 %)
	IV	0
Echelle Sadoul	0	4 (7,5 %)
	1	18 (33,3 %)

	2	18 (33,3 %)
	3	14 (25,9 %)
	4	0

Tableau 13 : caractéristiques cliniques de la population étudiée.

Les caractéristiques anatomopathologiques sont présentées dans le tableau 14 :

Type histologique		ADK	19 (33,3 %)	
		CE	20 (35,2 %)	
		CGC	3 (5,3 %)	
		CBA	1 (1,7 %)	
		NR	14 (24,5 %)	
Localisation	Droite	35 (61,4 %)	LSD	20
			LM	2
			LID	13
	Gauche	22 (38,6 %)	LSG	14
			LIG	8
Localisation	centrale	14 (24,6 %)		
	périphérique	43 (75,4 %)		
Stades UICC	Stade Ia	42 (73,7 %)		
	Stade Ib	12 (21 %)		
	Stade IIa	1 (1,7 %)		
	Stade IIb	2 (3,4 %)		
TNM	1a	18	1	73,7 %
	1b	24		

	2a	12	2	22,8 %
	2b	1		
	3	2	3	3,5 %
Taille tumorale	Médian (mm)	27	Min: 13	Max: 71

Tableau 14 : caractéristiques carcinologiques de la population étudiée.

Les antécédents pulmonaires sont marqués par une BPCO très fréquente soit une prévalence de 66 % de classe spiromérique médiane de 3 et d'origine post-tabagique sur un nombre médian de paquets-années de 40 +/- 12.

Les comorbidités cardio-vasculaires sont fréquentes : 20 cas d'insuffisance cardiaque associée à une FeVG médiane de 40 % et par ailleurs 7 cas d'antécédents de troubles du rythme, 18 cas d'atteinte vasculaire périphérique et 10 cas d'antécédents d'infarctus myocardique.

Les indications de traitement par Cybernife® reposaient sur une contre-indication à la chirurgie pour 49 patients et un refus de la chirurgie pour 8 patients.

Pour les 49 patients ayant une contre-indication chirurgicale, 2 patients étaient contre-indiqués sur une altération de l'état général, 10 patients sur une atteinte multipathologique (le plus souvent à la fois cardiaque, pulmonaire et vasculaire), 5 patients sur une pathologie cardiaque et 32 patients sur leur comorbidité pulmonaire.

Compliance

L'étalement médian du traitement est de 8 jours (minimum 6 jours, maximum 16 jours). Ce court temps de traitement et l'absence de toxicité aigüe pouvant apparaître sur une période aussi courte expliquent l'excellente compliance à cette procédure. Les délais surajoutés s'expliquent dans notre série par : un épisode de décompensation d'insuffisance cardiaque chez un patient à l'issue de sa première séance; le traitement a pu reprendre après traitement de cette quatrième poussée d'insuffisance cardiaque de l'année. Un traitement a également été compliqué de douleur lombaire sur une arthrose rachidienne connue. Aucun traitement n'a été arrêté sur un problème de tolérance

II.2. Critère principal

La survie globale est de 79 % au suivi médian, 91,6 % à 1 an, 71,3 % à 2 ans et 64,2 % à 3 ans (Figure 21).

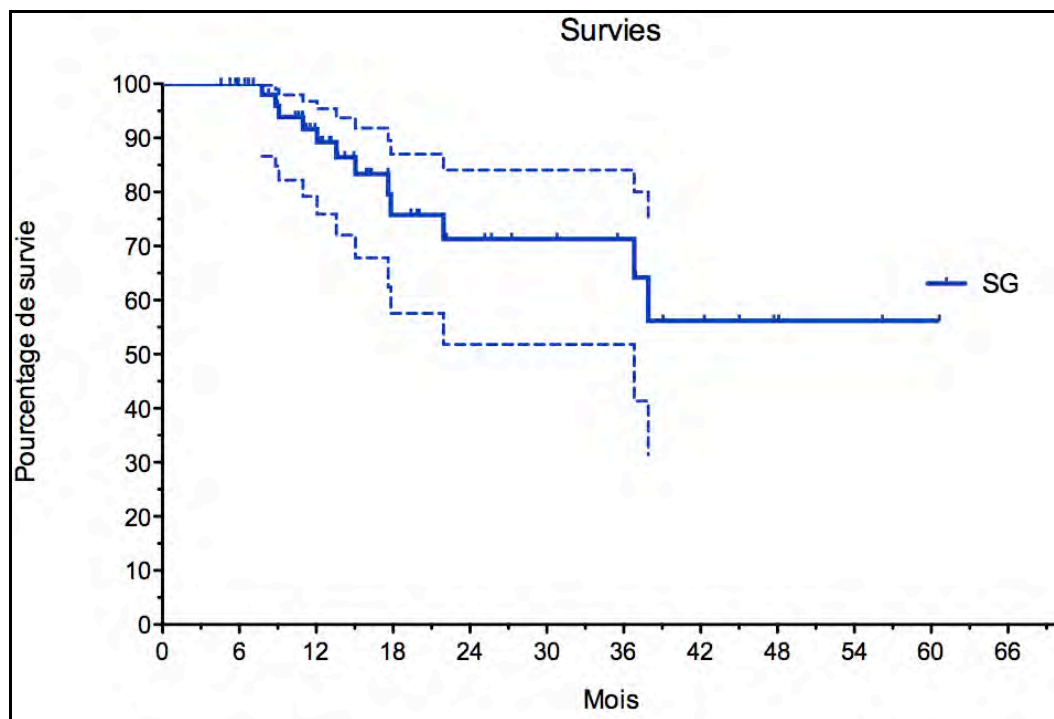


Figure 22 : survie globale avec intervalle de confiance à 95 %.

La cotation selon les critères RECIST 1.1 est à la date de point : 9 réponses complètes, 23 réponses partielles, 12 maladies stables et 13 maladies en progression. Le taux de réponse objective se situe à 56 %.

RC	RP	MS	MP
9 (15,7 %)	23 (40,3 %)	12 (21,2 %)	13 (22,8 %)

Tableau 15 : classification RECIST 1.1

La survie sans progression est de 83,7 % à 1 an, 61,4 % à 2 ans et 49 % à 3 ans (figure 22), la médiane de survie sans progression est de 35,3 mois.

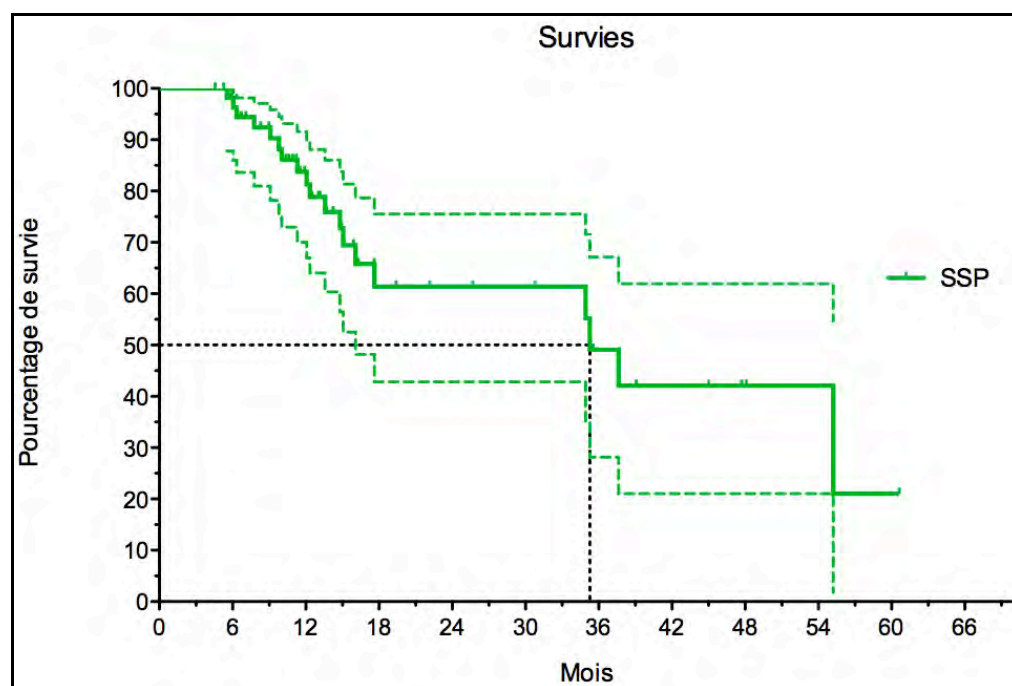


Figure 23 : survie sans progression avec intervalle de confiance à 95 %.

La survie spécifique est de 95,6 % à 1 an et 88,6 % à 2 ans et 3 ans (figure 23).

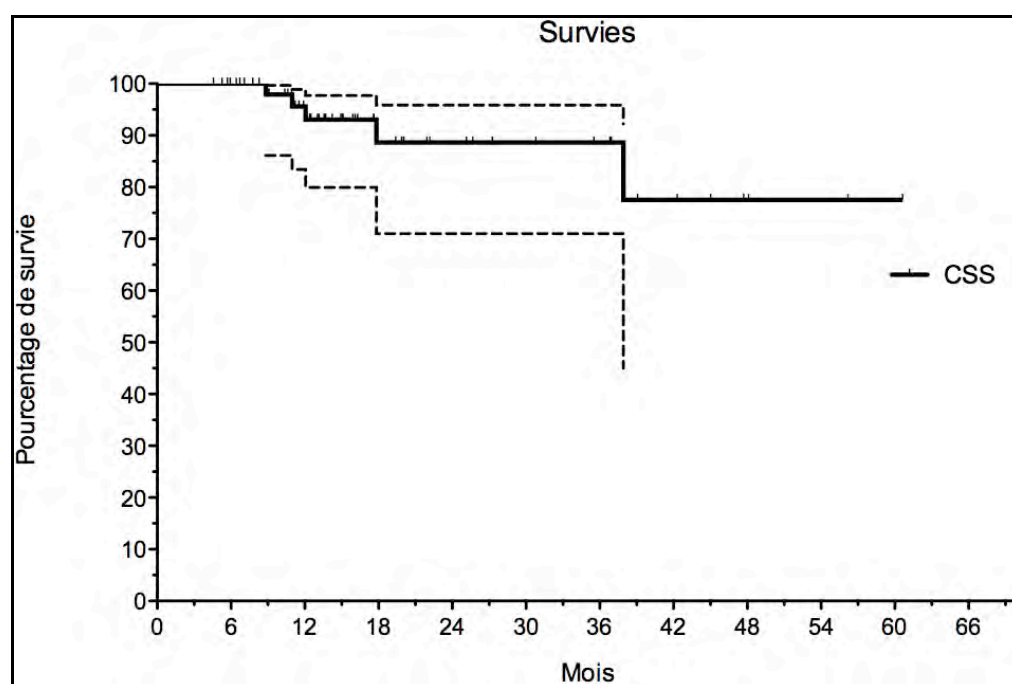


Figure 24 : Survie spécifique avec intervalle de confiance à 95 %.

Durant le suivi, 12 patients sont décédés soit 21 % de la population suivie. Les causes de décès furent : liées au cancer pour 4 patients, liées à une autre cause pour 7 patients et sur toxicité thoracique chez 1 patient. Les décès observés sur la durée du suivi se répartissent selon le tableau 16 ci-dessous :

Sexe	OMS	Age	Charlson	Cause décès
M	1	78	6 - 3	Récidive M+ et second primitif vésical
M	1	80	9 - 6	Arrêt sur rétr. Aortique serré
M	1	76	7 - 4	HTIC sur M+ encéphalique
M	1	84	7 - 3	IDM
M	1	67	12 - 10	Ins. cardiaque
M	1	62	9 - 7	IDM
F	2	79	8 - 5	Decompensation Ins. respiratoire
M	1	61	5 - 3	Hémoptysie sur récurrence
M	1	59	8 - 7	PP radique, Dec Ins. respiratoire
M	1	73	8 - 5	Récurrence locale et M+
M	1	71	8 - 5	Atélectasie
M	3	68	11 - 9	Décomp. Ins respiratoire

Tableau 16 : étiologie des décès observés et données cliniques principales.

Les sites de progression se partagent entre : récurrence locale dans 3 cas, récurrence régionale dans 6 cas et récurrence à distance dans 10 cas pour un total de 13 patients ayant présentés une progression tumorale (figure 25).

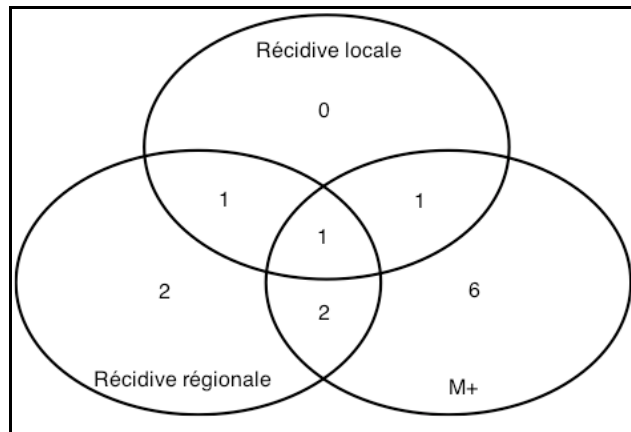


Figure 25 : sites de récurrence observés.

Caractéristiques des patients ayant présentés une rechute locale :

Trois patients ont présentés une rechute locale, associée, dans un cas à une rechute ganglionnaire médiastinale et métastatique de façon synchrone à 9 mois du traitement initial, dans un cas à une récurrence régionale survenue 9 mois auparavant et à 18 mois du traitement et dans un cas de façon concomitante à une récurrence régionale à 30 mois du traitement initial.

Les caractéristiques cliniques étaient: grade OMS initial à 2, 1 et 1; tabagisme à 50, 40 et 50 paquets années sévère; une BPCO de grade 3 pour deux patients; une insuffisance cardiaque pour 2 patients avec une FeVG à 30 et 40 %; l'absence d'antécédents carcinologiques pour 2 patients et un antécédent de carcinome bronchique lobaire supérieur droit traité en 2005 par chirurgie lobaire et chimiothérapie adjuvante avant le traitement par cyberknife en 2008 ; deux patients présentaient un score de Charlson initial à 8 et un patient un score à 10 ; deux patients présentaient à la consultation initiale une dyspnée de grade 2 de NYHA et Sadoul et un patient n'était pas dyspnéique.

Leurs caractéristiques carcinologiques sont : lésions T2a pour 2 patients, T3 pour un patient, des carcinomes épidermoïdes bien différenciés dans 2 cas et d'histologie non connue dans un cas. *Les caractéristiques dosimétriques* sont une prescription de 50

Gy en 4 fractions pour 2 patients et 60 Gy en 3 fractions pour un patient. La couverture du PTV était respectivement de 98,8 %, 95,6 % et 101 % de la dose prescrite couvrant 98% du PTV. L'indice de conformation était respectivement à 1,28, 1,25 et 1,07.

Caractéristiques des patients ayant présentés une progression métastatique (tableau 17) :

Variable								
Âge	73 ans, Médian			61, Min		84, Max		
Sexe	8 H				2 F			
OMS	5 grade 1			4 grade 2		1 grade 3		
BPCO	8 cas				6 cas de grade 3			
Cardiaque	7 cas			dont 4 cas d'ins. card		FeVG med = 35 %		
Antécédent carcinologique	5 cas : 2 CBNPC, 1 K colo-rectal, 1 Seminome,1 Oesophage; traités de façon curative.							
CCI ajusté	6,5			4		10		
CCI non ajusté	4			1		7		
CIRS-G	7,5			3		12		
Histologie	ADK : 4/10			CE : 4/10		NR : 2/10		
Différenciation	Bdiff : 1/10,		MDiff : 5/10,		PDiff : 2/10,		NR : 2/10	
TNM	T1a : 1/10	T1b : 5/10		T2a : 3/10		T2b : 0/10		T3 : 1/10
Localisation	LSD : 5/10,			LID : 2/10		LSG : 3/10		
Indication CK	Pn : 5/10, Card : 1/10, Multi : 2/10, AEG : 1/10, Refus chir : 1/10							
Volume PTV	Médian : 39,3 cc			8,8 cc		116 cc		
IC	Median : 1,34			1		1,6		
D98 % PTV (% Dmax)	Median : 79,6 %			51,8 %		88 %		

Tableau 17 : répartition des données cliniques, carcinologiques et dosimétriques des patients ayant présentés une progression métastatique.

Devenir des patients d'indice OMS élevé et/ou indices de comorbidité élevés et/ou Comorbidité cardiaques majeures.

Si nous sélectionnons des patients au profil de comorbidité ou d'altération d'état général les plus avancés. Nous sélectionnons 12 patients présentant comme profil :

1 patient ayant un indice de performance OMS proche de 3 à l'évaluation initiale; 12 patients ayant des antécédents cardiaques dont 8 une insuffisance cardiaque de FeVG médiane à 40 % (min: 20 %, max: 60 %); score de Charlson non ajusté sur l'âge médian de 7 (min: 3, max: 7); score de CIRS-G médian de 10 (min: 7, max: 16).

Nous observons alors sur la survie globale, les données suivantes (figure 26) :

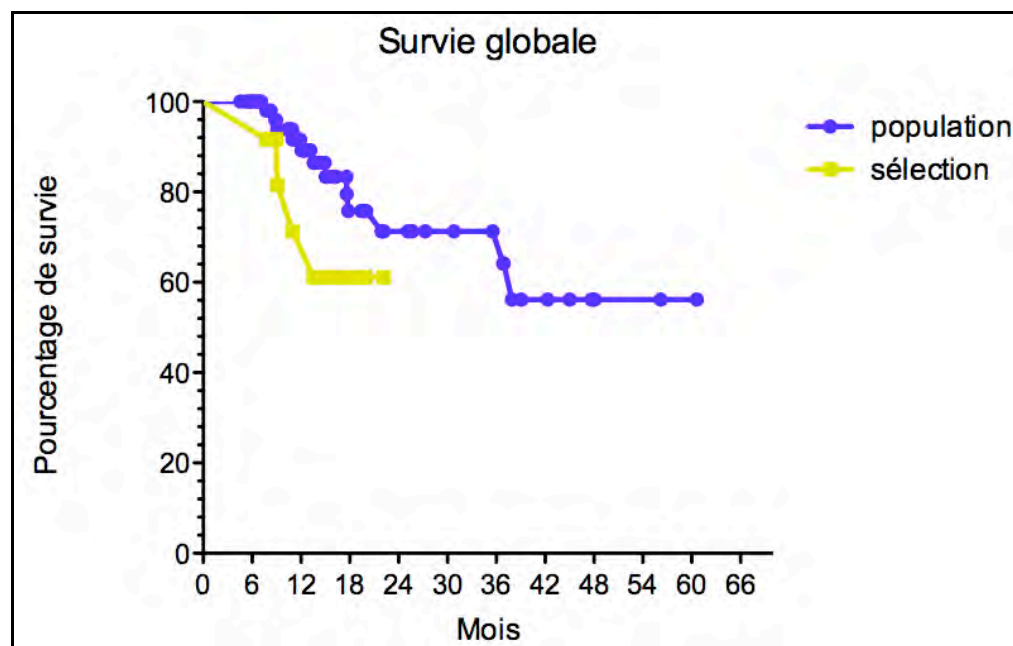


Figure 26 : comparaison des survies globales entre la population de l'étude et la sélection de patients aux comorbidités importantes.

La différence observée ici soit une survie globale à 1 an de 71 % dans le groupe sélectionné contre 91,6 % dans la population de l'étude n'est pas statistiquement significative ($p=0,08$).

II.3. Critères secondaires

II.3.1. Toxicité

II.3.1.1. Pulmonaire

La toxicité pulmonaire chronique a concerné 26 patients soit 45,6 % de la population dont 69 % de grade 1 asymptomatique, 23 % de grade 2, 4 % de grade 3, aucun de grade 4 et 4 % de grade 5 (1 patient) pour la classification NCI-CTCAEV3.0 et une répartition selon SOMA-LENT selon le tableau suivant.

Classification NCI-CTCAEV3.0				
Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
18 (69 %)	6 (23 %)	1 (4 %)	0	1 (4 %)
Classification SOMA-LENT				
Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	
13 (50 %)	11 (42,3 %)	2 (7,7 %)	0	

Tableau 18 : classification NCI-CTCAEV3.0 et SOMA-LENT des toxicités retrouvées.

La toxicité de grade 5 correspond au décès d'un patient traité en 2009 pour un carcinome épidermoïde T1aN0M0 du lobe inférieur droit aux antécédents d'insuffisance respiratoire post-pneumonectomie gauche réalisée en 2006 (dyspnée initiale à 3 de Sadoul) et de maladie de Crohn. Le traitement a appliqué une dose de 50 Gy en 4 fractions sur l'isodose 80 % en 9 jours sur un PTV de 47 cc de volume. Les données dosimétriques sont : IC 1,27, R50% à 9,38, V20 pulmonaire à 10,8 %, V13 à 23,6 % et V5 à 56 % pour une dose moyenne au poumon sain de 11,2 Gy.

Ce patient a présenté une pneumopathie radique de grade radiologique 2 au SOMA-LENT décrite 8 mois après le traitement, non réversible par un traitement par corticothérapie. Une décompensation respiratoire aiguë a entraîné son décès le 17/09/2010 12 mois après sa prise en charge (Figure 27 à 32).

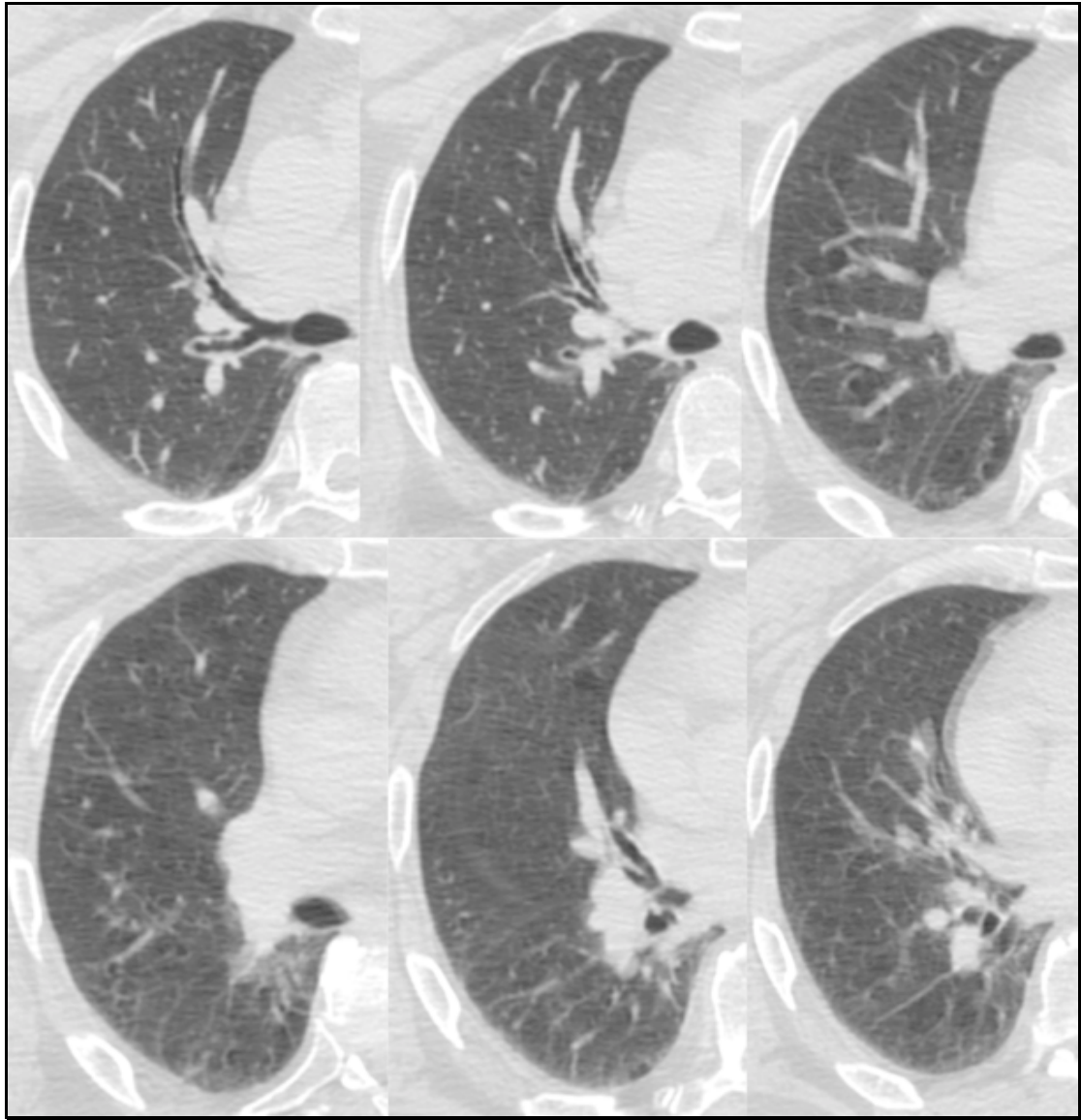


Figure 27 : Mr H. présentation initiale au centrage du 16/09/2009.

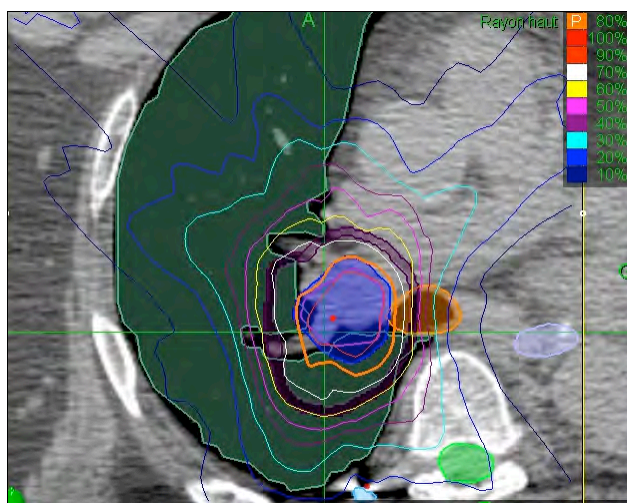


Figure 28 : Mr H. dosimétrie, isodoses à l'axe.

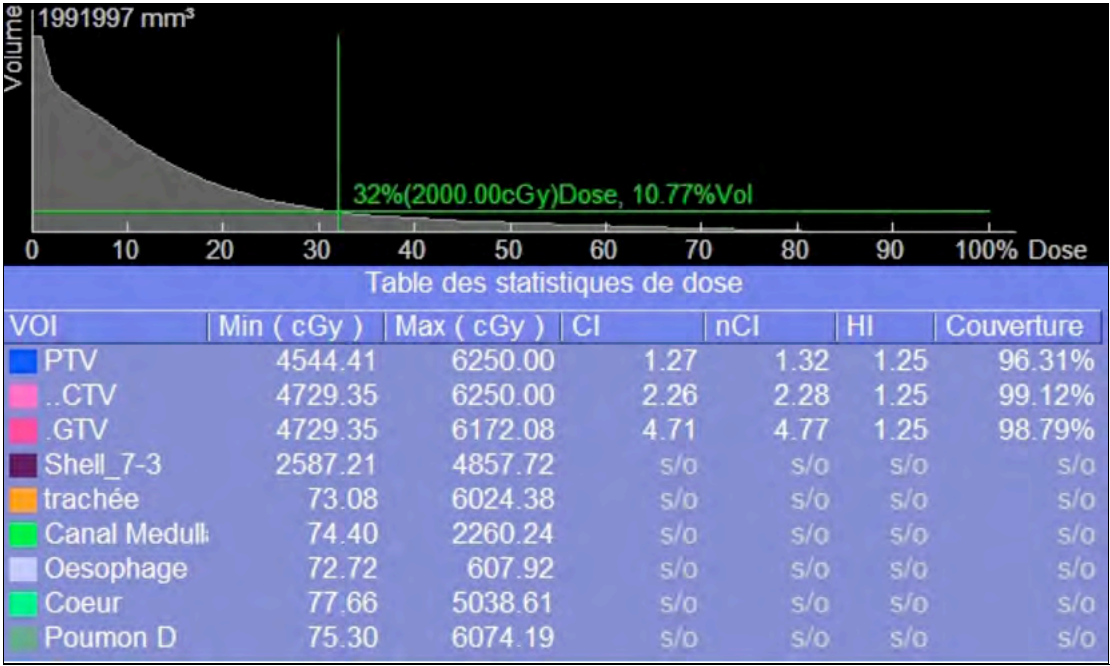


Figure 29 : Mr H. histogramme doses-volume poumon droit et table des statistiques de dose.

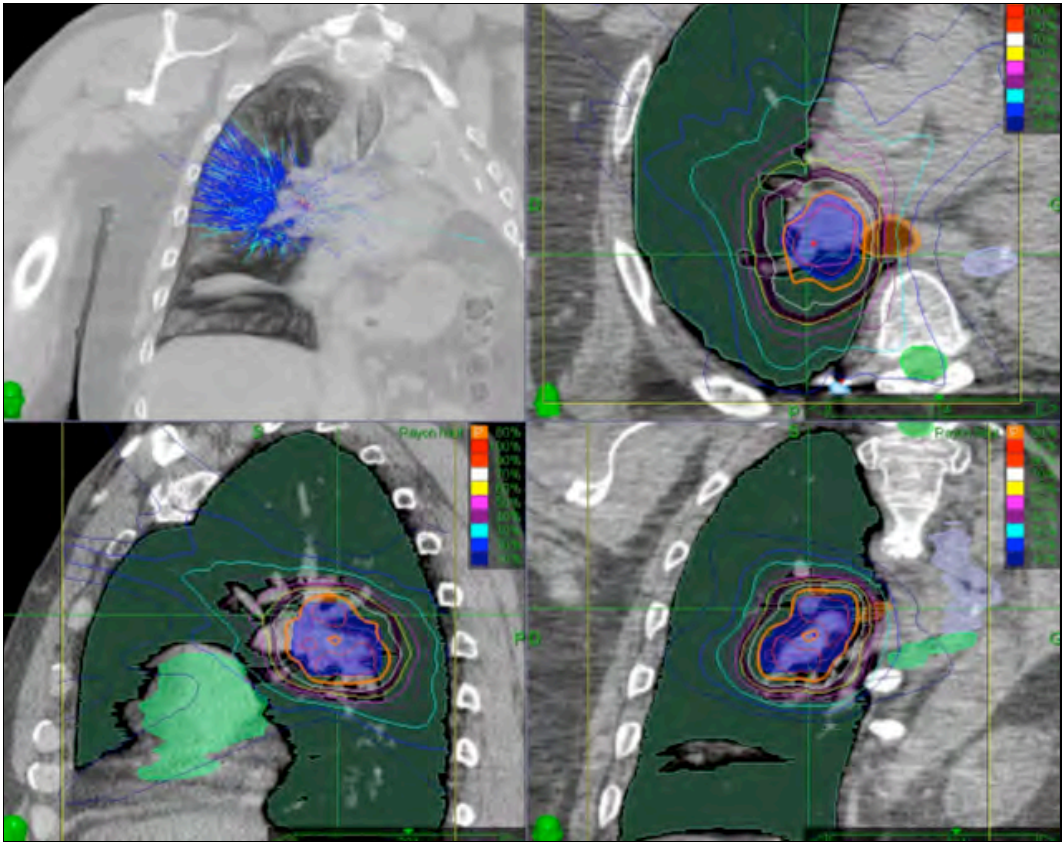


Figure 30: Mr H. isodoses dans les 3 plans.

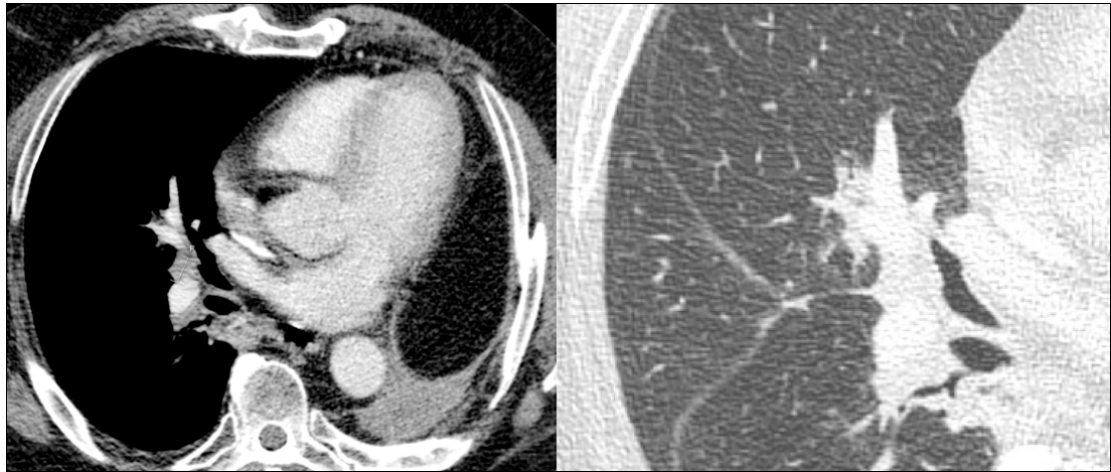


Figure 31 : Mr H. réponse partielle au 13/01/2010 sans toxicité parenchymateuse.

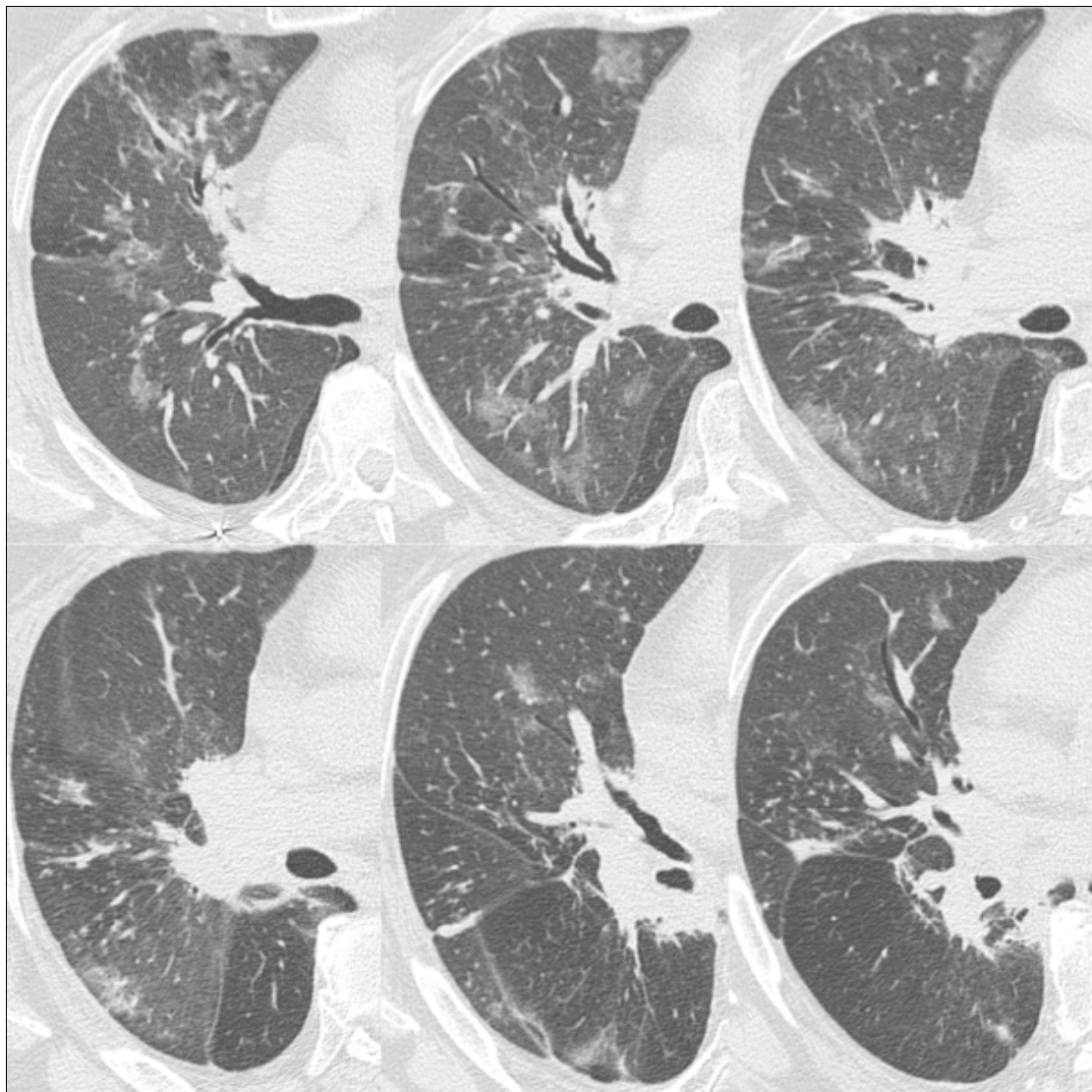


Figure 32 : Mr H. dernière évaluation scanographique au 03/08/2010 mettant en évidence une évolution fibreuse proximale associée à des plages d'atélectasie et compression des axes bronchiques principaux.

Autres grades de toxicité pulmonaire:

La classification de la toxicité pulmonaire chronique a été réalisée à la fois sur les critères du NCI-CTCAEV3.0 qui sont cliniques et radiologiques et sur les critères SOMA-LENT en n'utilisant que l'évaluation radiologique de l'échelle (en annexe).

Nous présentons ci-contre quelques exemples d'atteinte radiologique avec les grades attribués (Figure 33-35).

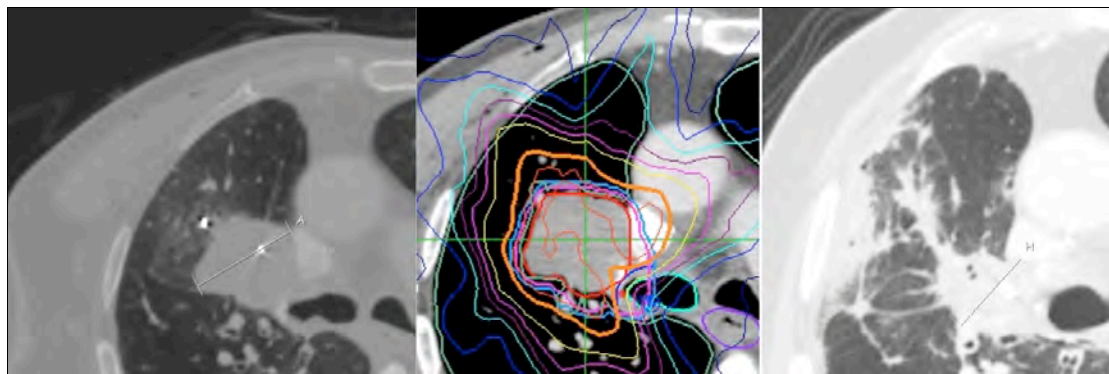


Figure 33 : pneumopathie radique de grade 1 NCI-CTCAE V3.0 et SOMA-LENT, présentation au centrage, isodoses à l'axe et présentation à 8 mois.

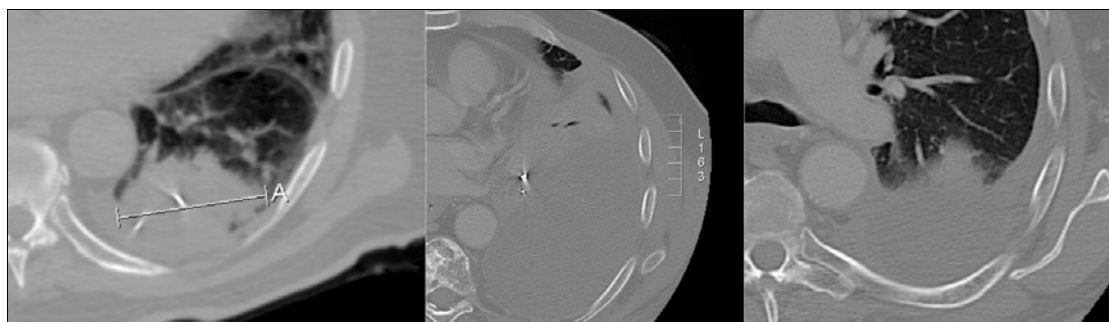


Figure 34 : présentation initiale et à 11 mois: réaction de fibrose parenchymateuse, réaction pleurale et atélectasie secondaire cotée grade 2 NCI-CTCAEV3.0 et grade 2 SOMA-LENT.

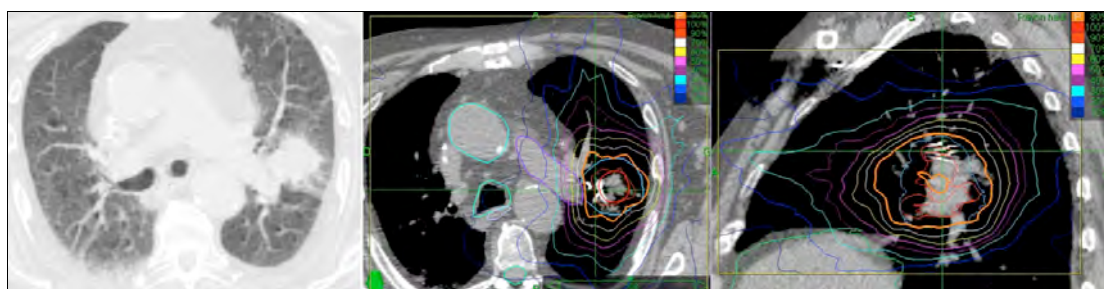


Figure 35 : présentation initiale, isodoses dans l'axe et en sagittal, présentation à 8 mois et à 14 mois.

Chez cette patiente : atteinte de grade 3 au NCI-CTCAE V3.0 et SOMA-LENT sur la nécessité d'un traitement par corticothérapie et oxygénothérapie à 8 mois et sur atteinte diffuse avec réaction pleurale.

II.3.1.2. *Pneumothorax*

Comme précisé ci-dessus, les pneumothorax iatrogènes furent relativement fréquents avec une incidence de 15 pneumothorax soit 37,5 % des patients traités à l'aide de marqueurs fiduciaux internes par grains d'or (Figure 36). Dans 11 cas (73,3 %) le pneumothorax a été simplement surveillé. Pour 4 patients le traitement du pneumothorax par drainage a été nécessaire. Il n'y a pas eu de traitements plus invasif de nécessaire ni de cas de pneumothorax sur rupture de bulle d'emphysème.

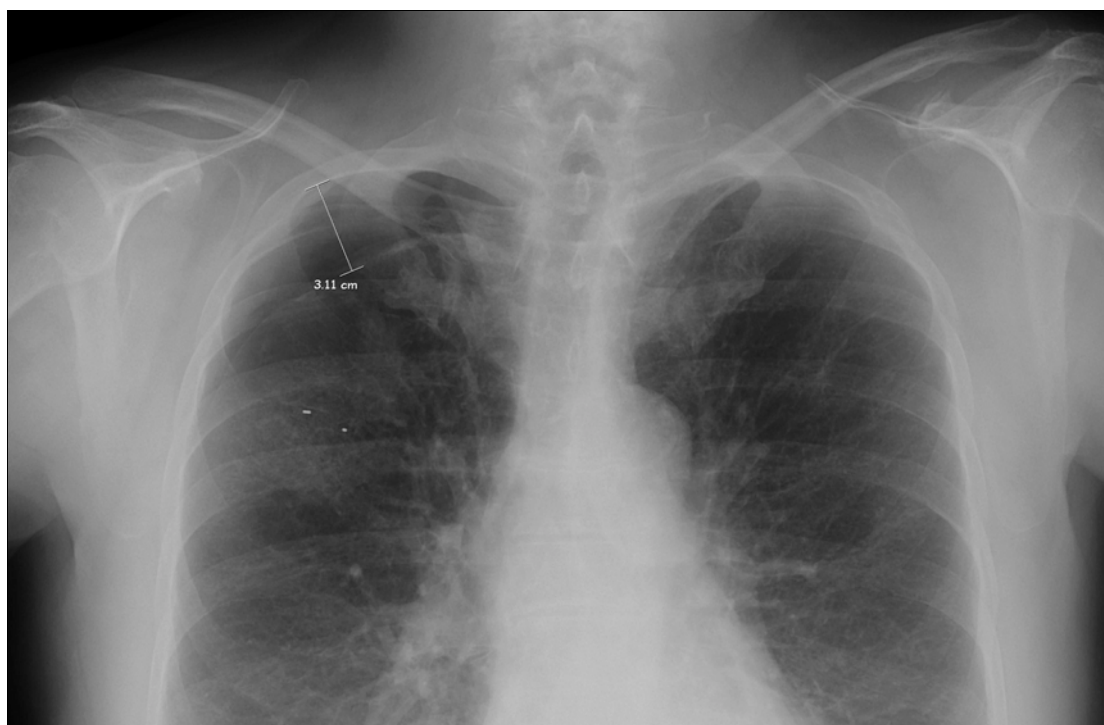


Figure 36 : pneumothorax iatrogène.

II.3.1.3. Cardiaque

Dans notre série, nous relevons un épisode de péricardite radique arrivant à 4 mois du début de traitement, de grade 1, caractérisé par examen scanographique d'évaluation retrouvant un épanchement de 2 cm. Cet épanchement ne s'est pas modifié durant son suivi (Figure 37 et 38).



Figure 37 : présentation initiale au centrage du 14/10/2008.



Figure 38 : péricardite à distance du traitement associée à la fibrose post-radique entourant le site initial avec grain d'or implanté dans la tumeur.

II.3.1.4. Pariétal

Seuls 5 patients ont présenté des douleurs pariétales secondaires à l'irradiation de grade 1, sans fracture costale associée. Le traitement consistant en antalgiques de paliers I à II pour les 5 patients (figure 39 et 40).

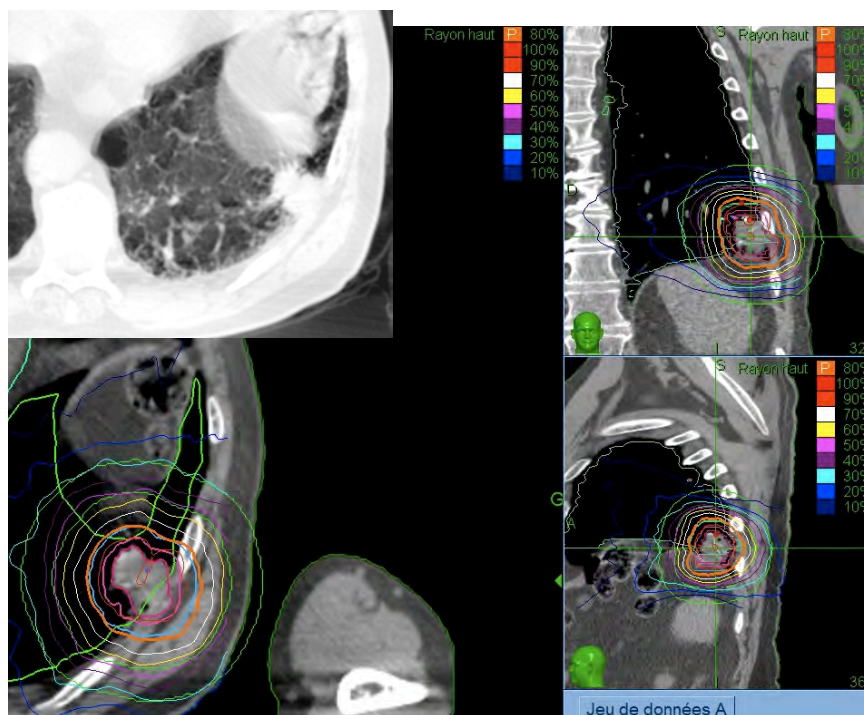


Figure 39 : centrage du 04/10/2010 et dosimétrie pour une lésion périphérique s'accompagnant de douleurs pariétales sans lésions osseuses au cours du suivi.

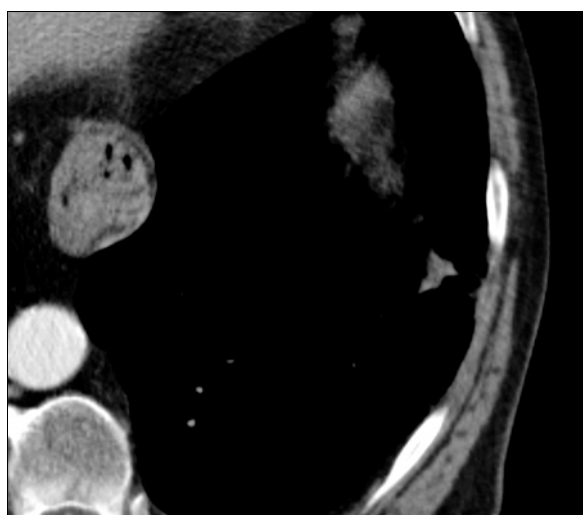


Figure 40 : réponse partielle et absence de support radiologique à la symptomatologie pariétale au dernier scanner de surveillance du 25/01/2011.

II.3.1.5. Oesophagien

Un patient de notre série s'est plaint de douleurs oesophagiennes de grade 2 ayant nécessité un traitement par IPP et alginates après le traitement d'une tumeur centrale par ailleurs en réponse complète à la seconde évaluation scanographique (à 6 mois) (figure 41-43).

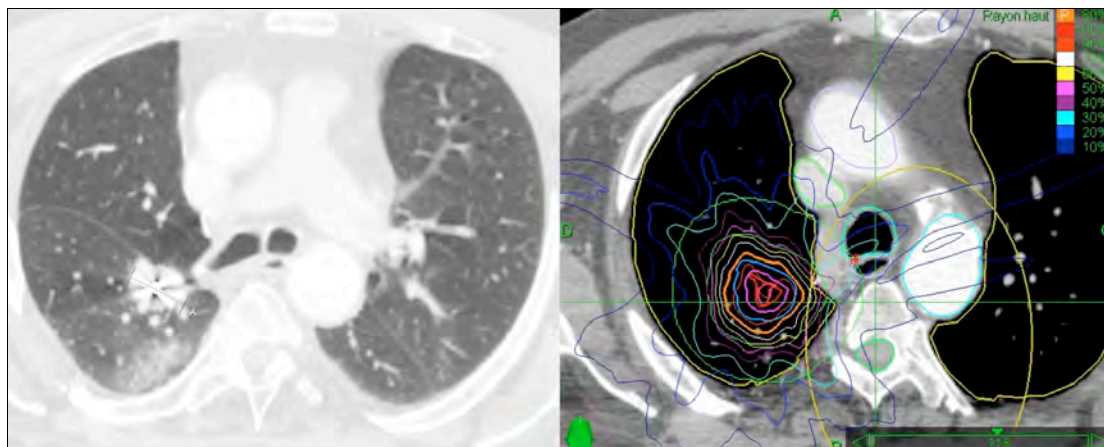


Figure 41 : lésion centrale au scanner de centrage du 08/02/2011 et point chaud oesophagien en dosimétrie.

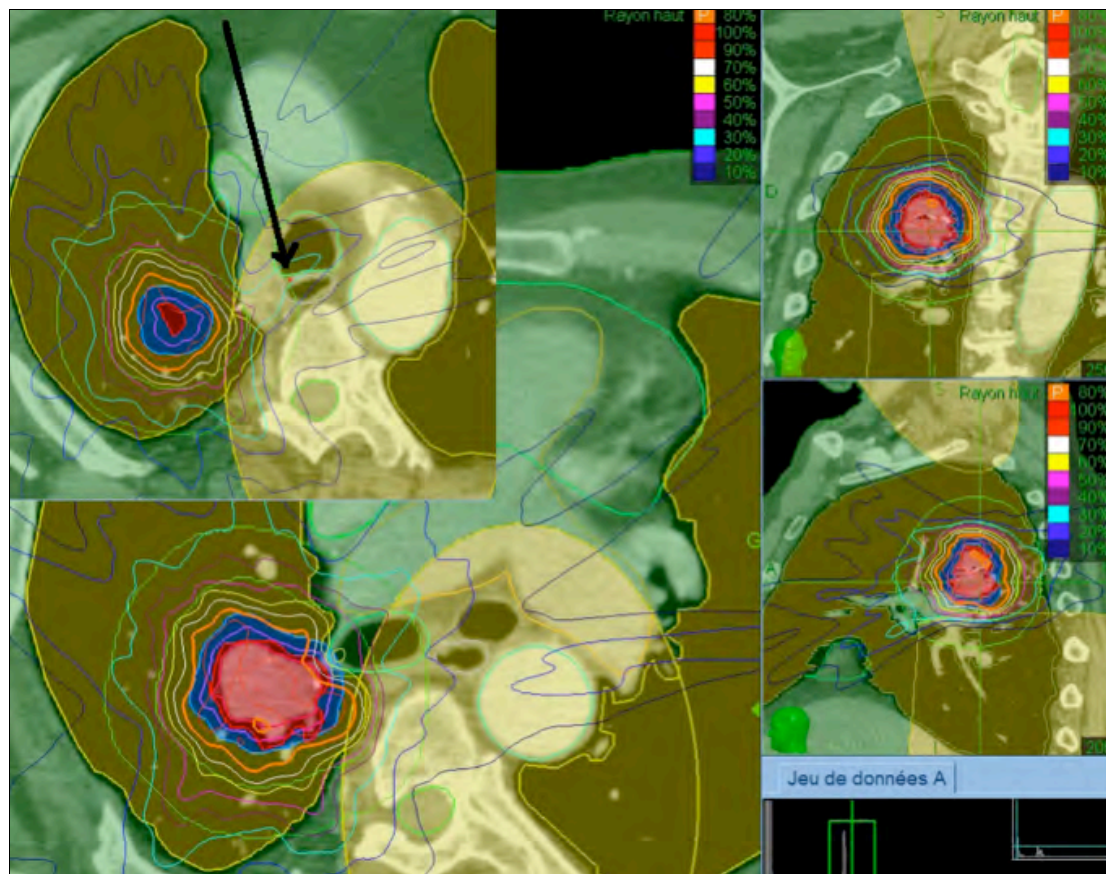


Figure 42 : dosimétrie à l'axe et au-dessus de l'axe.

La dose maximale reçue par l'oesophage était chez ce patient de 19,7 Gy.

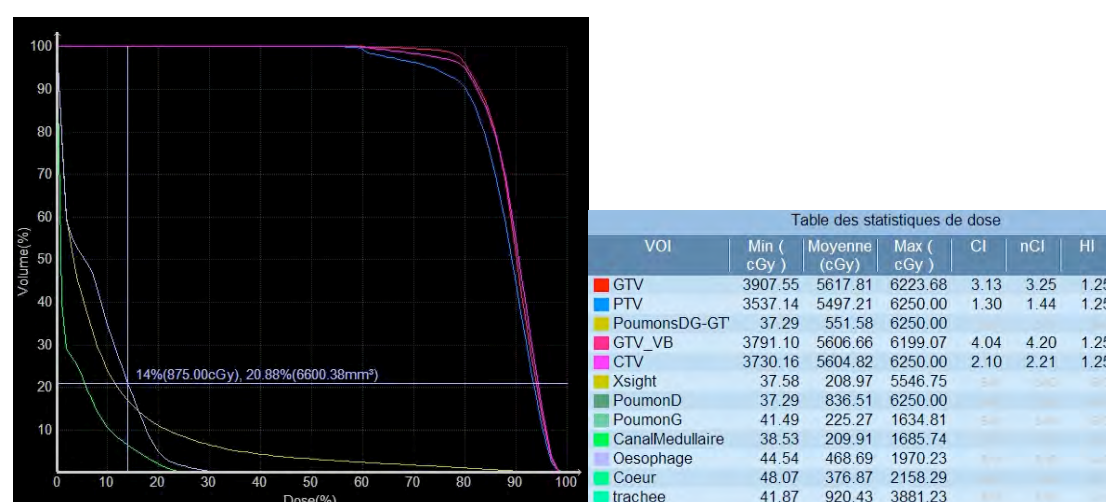


Figure 43 : histogramme dose-volume de l'oesophage et tableau des statistiques de dose.

II.3.1.6. Plexite radique

Notre série met en évidence un épisode de plexite radique survenant à 3 mois du traitement d'un carcinome bronchique T1aN0M0 du sulcus supérieur droit de grade 3 sur la gravité de l'impotence fonctionnelle secondaire. Le plexus brachial non délinéé lors de la dosimétrie initiale était irradié au tronc commun par une dose maximale de 60,9 Gy, une dose moyenne de 28,53 Gy et une dose à 2 % du plexus brachial de 57,75 Gy. La symptomatologie consistait en des douleurs typiquement neuropathiques paroxystiques pluriquotidiennes intéressant le bras et l'avant-bras droit sans topographie neurologique correspondant à un territoire radiculaire. Le traitement consiste en un traitement morphinique associé à un traitement dérivé de neuroleptiques permettant une diminution de fréquence des accès douloureux chez ce patient en bonne réponse carcinologique par ailleurs (Figure 44-46).

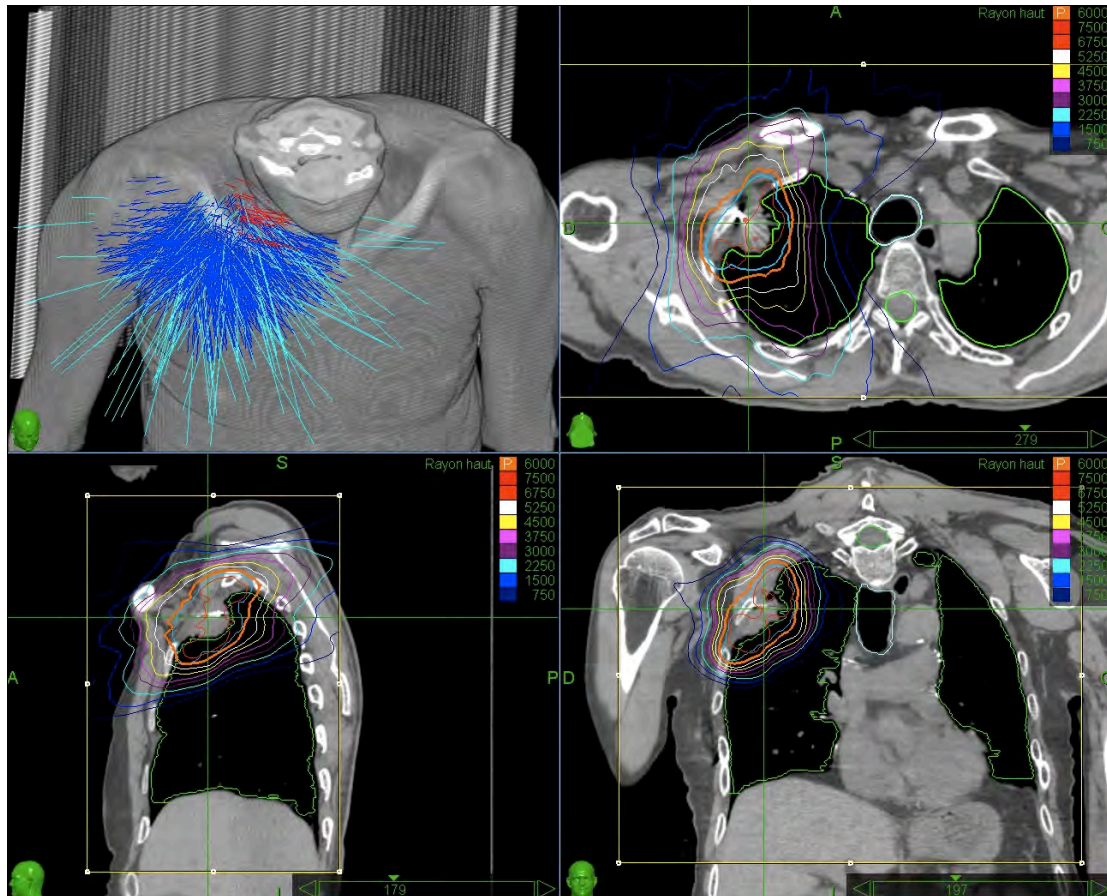


Figure 44 : dosimétrie initiale sur scanner de centrage du 20/04/2010.

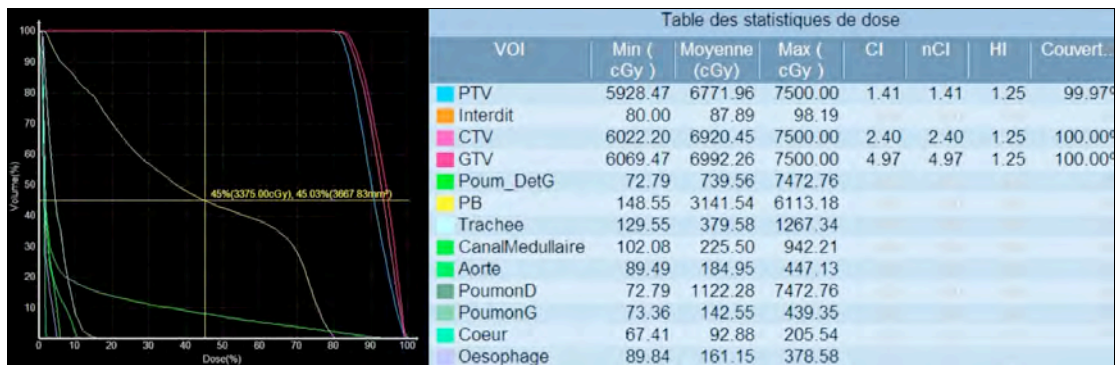


Figure 45 : histogramme dose-volume, dose au plexus brachial.

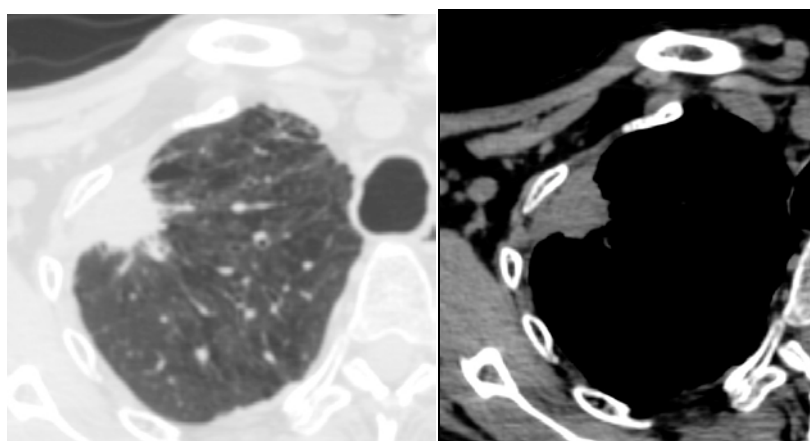


Figure 46 : stabilité tumorale, absence de toxicité radiologique parenchymateuse et osseuse à l'évaluation du 11/02/2011.

II.3.1.7. Cutané

Nous notons dans notre série 3 cas de dermite radique aiguë apparus dans les 3 premiers mois de surveillance, de grade 1 dans les trois cas. Les tumeurs étaient de localisation périphérique mesurant 66, 26 et 27 mm. Deux de ces lésions étaient traitées par XSightLung™.

Exemple : Patient traité à 60 Gy en 3 fractions par technique XSightLung™ pour une tumeur T1bN0M0 du LIG de 26 mm de diamètre au moment du centrage, Apparition d'une dermite radique de grade 2 du NCI-CTCVAE 3.0, 1 à 2 mois après le début du traitement, spontanément résolutive. Apparition de douleurs pariétales traitées par antalgiques de palier I entre 4 à 6 mois après le traitement. Réponse carcinologique satisfaisante avec une absence de récurrence locale et à distance à 18 mois (Figure 47-49).

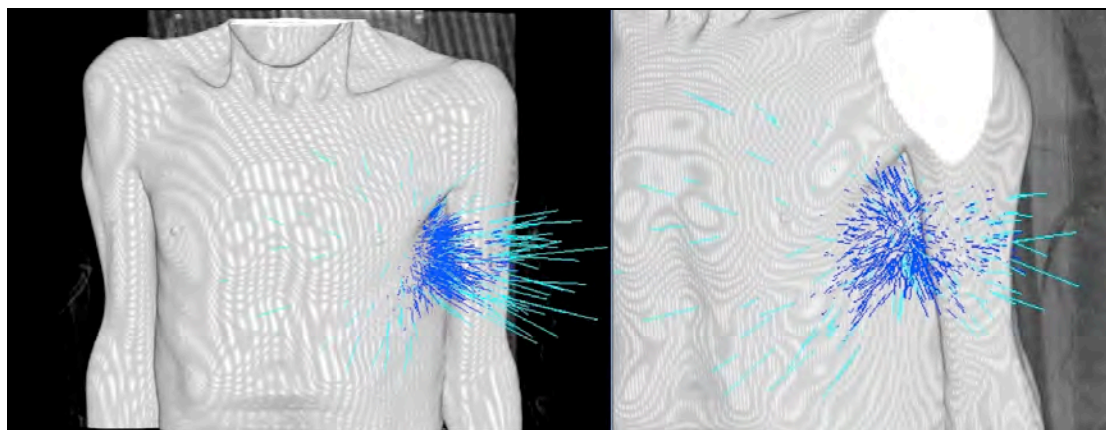


Figure 47 : Mr Y, modélisation de l'entrée des faisceaux pour un patient ayant présenté une toxicité cutanée.

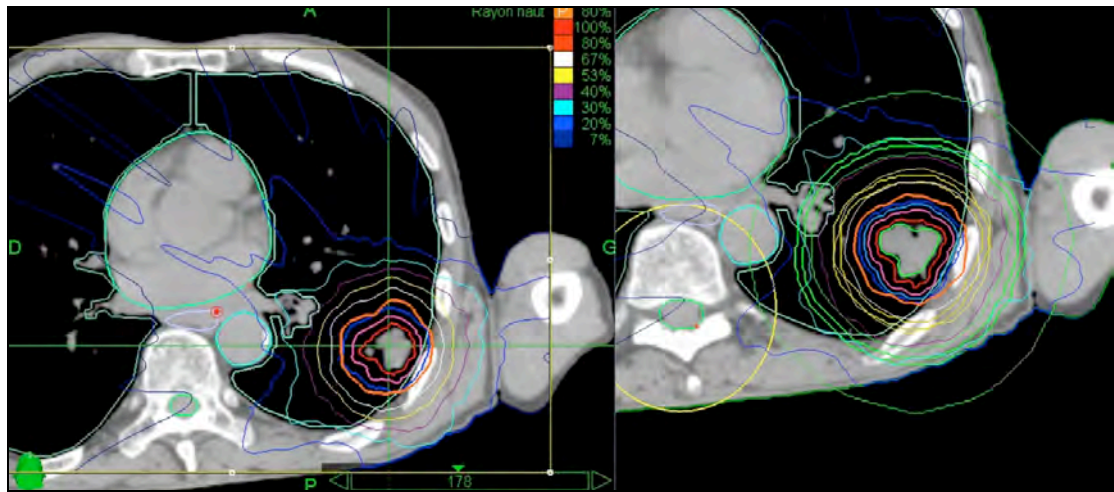


Figure 48 : dosimétrie Mr Y, isodoses axiales.

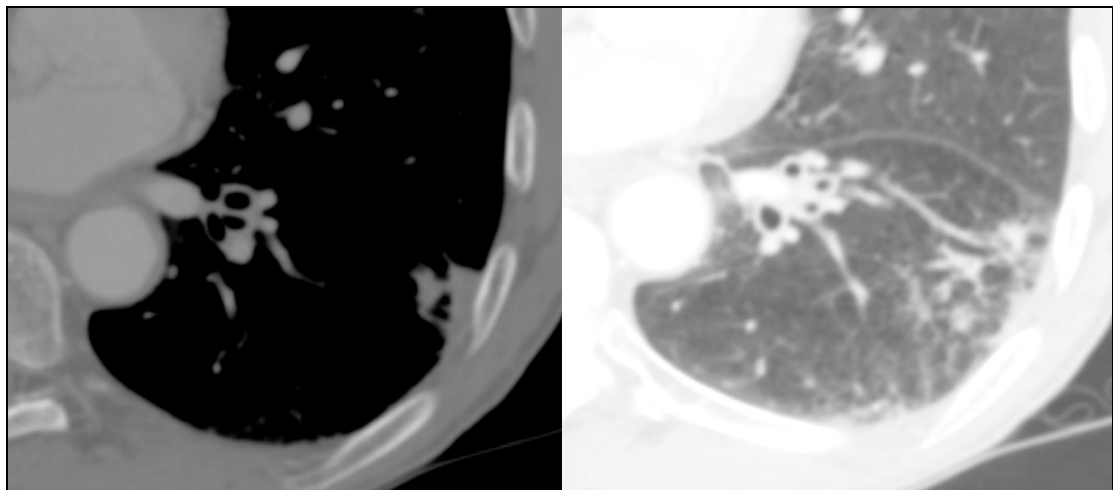


Figure 49 : Mr Y, dernière évaluation à 13 mois du traitement initial, réponse partielle, absence de toxicité parenchymateuse et costale, absence de support radiologique aux douleurs pariétales.

II.3.1.8. *Facteurs prédictifs d'efficacité*

Les variables étudiées comme déterminants de l'efficacité du traitement en terme de survie globale et de contrôle local furent :

D'un point de vue clinique : l'âge, le sexe, le grade OMS initial, le score de Charlson, les antécédents cardiologiques dont le FeVG en cas d'insuffisance cardiaque, le statut pulmonaire initial dont la classe spirométrique de la BPCO,

D'un point de vue anatomopathologique : la localisation tumorale lobaire et centrale ou périphérique, la taille tumorale et le stade TNM, le type histologique, le degré de différenciation.

D'un point de vue dosimétrique : les D98%, D95% (en Gray et en pourcentage de la dose de référence), dose moyenne au GTV et indice de conformation.

L'analyse de ces variables ne permet pas d'atteindre un seuil de significativité statistique en analyse multivariée. A noter les valeurs tendant à la significativité des variables de taille tumorale ($p=0,09$) et du caractère différencié de la tumeur ($p=0,06$).

II.3.1.9. Données ventilatoires

En comparant les données spirométrique accessibles entre la période pré et post thérapeutique, nous pouvons observer (tableau 19) :

Données ventilatoires initiales			
Variable	Unité	Valeur	IC 95%
VEMS	Litres	1,42	1,34 – 1,74
	% théorique	55	52 - 67
DLCO	% théorique	61	54 - 68
DLCO/VA	% théorique	85	72 - 88
CPT	% théorique	97	88 - 109
CV	% théorique	79	72 - 88

Données ventilatoires secondaires			
Variable	Unité	Valeur	IC 95%
VEMS	Litres	1,31	1,29 – 1,69
	% théorique	55	52 - 67
DLCO	% théorique	57	50 - 63
DLCO/VA	% théorique	81	68 - 84
CPT	% théorique	96	86 - 108
CV	% théorique	77	73 - 90

Tableau 19 : distribution des données ventilatoires avant et après traitement par radiothérapie.

Le délais moyen entre les deux examens était de 7 mois.

L'étude comparative sur l'ensemble des patients des données ventilatoire ne met en évidence de différence significative après la radiothérapie stéréotaxique. Les données

individuelles mettent elles en évidence des modifications significatives cliniquement que ce soit sur le versant de l'amélioration et sur le déclin des fonctions ventilatoires.

Nous avons ainsi pu observer chez un patient une modification du VEMS passant de 24 % de la théorique à 0,73 litres à 48 % à 1,5 litres, un DLCO de 49 % de la théorique à 57 % soit 3,68 mmol/kPa/min et un rapport DLCO/VA de 49 % de la théorique à 61 % à 4,1 mmol/kPa/min/l chez une patiente n'ayant pas modifiée ses habitudes tabagiques.

II.4. Conclusion

Notre série de 57 patients traités de 2007 à 2011 met donc en évidence une efficacité intéressante à un suivi médian de 19,7 mois récapitulée dans le tableau 20 ci-contre:

	1 an	2 ans	3 ans
Survie globale	91,6 %	71,3 %	64,2 %
Survie sans progression	83,7 %	61,4 %	49 %
Survie spécifique	95,6 %	88,6 %	88,6 %
Survie sans récurrence locale	100 %	95 %	88,7 %

Tableau 20 : synthèse des résultats de notre étude.

Ces résultats s'accompagnent de certaines toxicités dont les caractéristiques ont été vues ci-dessus.

Partie III : Discussion

I. Population

I.1. Données cliniques

L'étude de notre population traitée révèle une population âgée, masculine, aux antécédents marqués par de lourdes comorbidités pulmonaires, cardiaques et vasculaires..

La répartition des patients en âge est d'une médiane de 72 ans (min 53 ans, max 84 ans) (Figure 50). Le sex-ratio est de 47 hommes pour 10 femmes (82,4 %). Cette répartition en âge et ce sex ratio sont très proches des données publiées [77, 84, 98, 128].

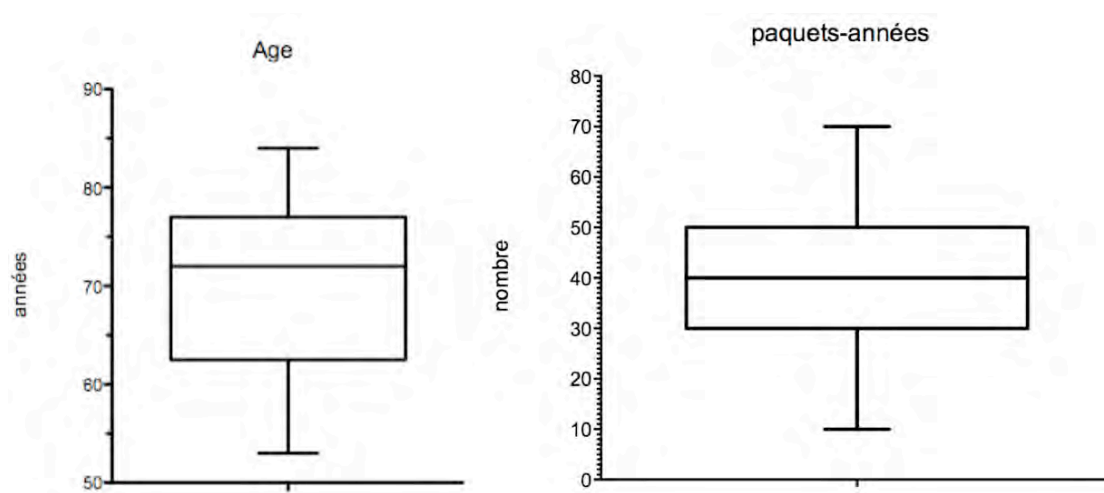


Figure 50 : répartition en âge et distribution de la variable paquets-années.

Ainsi, Bral et al. faisaient état dans leur série prospective de 2010 d'un âge médian de 73 ans et d'un sex-ratio de 83 % d'homme, comparable [92].

Dans notre série, 56 patients sur les 57 avaient un antécédent d'intoxication tabagique avec une valeur médiane en paquets-années de 40 +/- 12 (figure 50).

L'exposition à l'amiante concernait 7 patients (12,3 %).

L'importance des comorbidités a déjà été soulignée plus haut. Le poids des antécédents pulmonaires est souligné par la prévalence de BPCO de 66 % de gravité spirométrique médiane de 3. Les données ventilatoires pré thérapeutiques sont : VEMS médian de 55 % de la théorique soit une médiane de 1,42 litres; DLCO médian de 61 % à 10,60 ml/mmHg/min. Sur 49 patients jugés inopérables, 33 (67,3 %) l'étaient sur leur pathologie respiratoire et 4 sur une pathologie respiratoire en association à d'autres comorbidités.

L'étude de quelques populations rapportées dans la littérature révèle peu de disparités. Grills et al. comparant leurs résultats aux résultats de segmentectomie, étudiaient une population ayant un VEMS médian de 1,39 litre et un DLCO médian de 46 % de la valeur théorique à 10,14 ml/mmHg/min [129]; Lagerwaard et al. étudient une population de 72 % de patients atteints de BPCO dont 36 % de grade 3. Stephans et al. enfin étudient une population de 92 patients au VEMS médian de 50 % du volume théorique soit 1,21 litre et un DLCO median de 56,5 % de la théorique. Baumann et al. relevaient dans leur population de 57 patients, 40 cas de BPCO dont 30 de grade III à IV et 10 de grade I à II. Ceci se traduisait par un VEMS médian de 64% de la valeur théorique. Sur 57 patients 37 (65 %) étaient jugés inopérables sur leur pathologie respiratoire [89].

Le poids des comorbidités pulmonaires dans notre série est donc identique à celui observé dans la littérature.

Les comorbidités cardio-vasculaires sont importantes dans notre étude : 43 patients présentent des antécédents cardiaques soit 75,4 % des patients dont 20 soit 46 % de l'échantillon une insuffisance cardiaque de FeVG médiane à 40% et moyenne de 43 (IC 95 %: 38 % - 50 %). Cette pathologie cardiaque intervient seule dans 5 décisions de contre-indication chirurgicale sur les 49 contre-indications chirurgicales (10,2 %) et dans 6 cas en association à d'autres antécédents.

Stephans et al. ont déjà montrés le poids relativement faible des morbidités cardiaques dans la contre-indication chirurgicale soit dans leur série 18% de contre-indications sur antécédents cardiaques. Le relevé des antécédents cardiaques montrait 18 cas d'infarctus myocardique (19 %), et 24 cas (26 %) d'insuffisance cardiaque. Ils

s'intéressaient par ailleurs particulièrement aux modifications ventilatoires ce qui nous prive de données cardiologiques plus précises [98].

Baumann et al. notaient sur 57 patients, 14 cas (25 %) de contre-indication chirurgicale sur antécédents cardiaques et 17 cas de morbidité cardio-vasculaire (29,8 %) [89].

Ces deux études jugeant du poids des comorbidités cardio-vasculaires sur la survie globale et sur l'efficacité thérapeutique aboutissaient à des conclusions proche soit un impact mineur de l'atteinte pulmonaire sur la toxicité et l'efficacité de la procédure et par contre un impact majeur de l'atteinte cardio-vasculaire initiale sur la survie globale [89, 98].

Dans ce cadre, la proportion non négligeable d'atteinte cardio-vasculaire (75 %) dans notre série comparativement à leurs données (respectivement 41 et 25 %) sera à discuter dans les résultats en survie globale de notre étude.

L'étude du score de Charlson ajusté à l'âge révèle la disparité la plus notable.

Notre population traitée présente un score de Charlson ajusté sur l'âge, médian de 7,12 +/- SE 2. Si on ne prend pas en compte l'âge, nous obtenons un score médian de 4,59 +/- SE 1,9 (Figure 51).

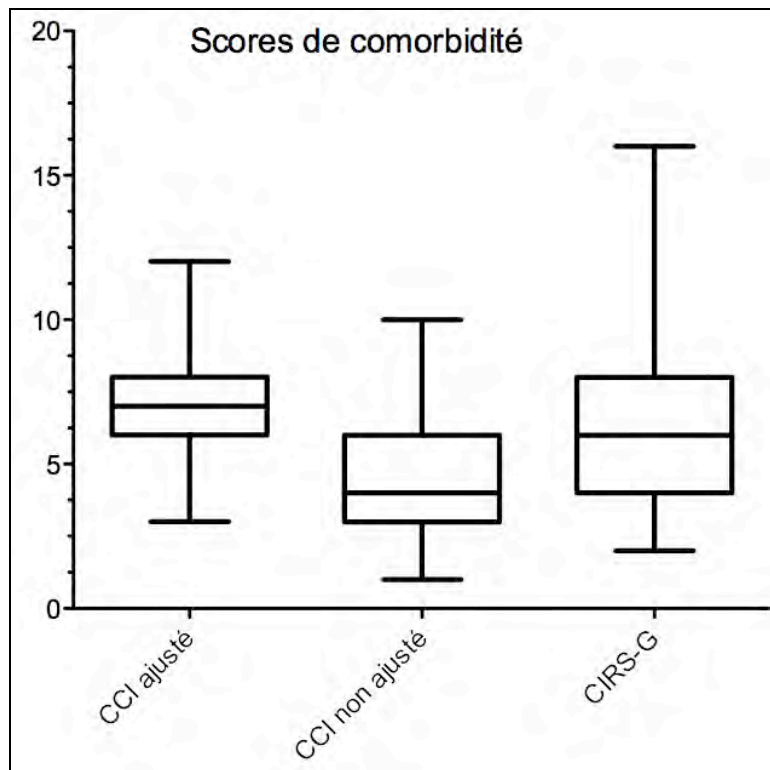


Figure 51 : distribution des scores de comorbidité évalués.

Les publications font état de médiane de score de Charlson moindre.

Van der Voort van Zyp et al. dans une étude sur la qualité de vie chez 39 patients traités par radiothérapie stéréotaxique, déclaraient seulement 6 patients soit 15 % de leur cohorte ayant un score de Charlson supérieur à 3 [130]. Jimenez et al. comparant radiothérapie stéréotaxique et chirurgie de façon rétrospective déclaraient pour la radiothérapie un score de Charlson médian de 2,4 +/- 1,3. Kopek et al. trouvent un rôle pronostique péjoratif du score de Charlson *non ajusté sur l'âge* sur la survie globale ($p=0,002$) [109]. Le fait que Kopek et al. et d'autres mettent en évidence un rôle péjoratif d'un score de Charlson supérieur à 5 sera à discuter dans les résultats en survie globale.

Nous avons de la même façon relevé le score CIRS-G, Cumulative Illness Rating Scale Geriatric mis au point en 1968 et validé dans l'évaluation des comorbidités de la personne âgée souffrant d'une pathologie cancéreuse [131-133]. Celui-ci est en cours de validation prospective dans l'évaluation oncogériatrique ONCODAGE. La distribution de cette variable est de médiane à 5 (min : 1, max : 12) et une répartition: de 0 à 4: 20 patients (35 %), 5 et 6: 12 (21 %), supérieur à 6: 25 (44 %) (Figure 51).

Malgré son intérêt, ce score n'est utilisé que dans une publication. Van der Voort van Zyp et al. décrivent un score médian de 6 associé à une distribution de 33 % des patients ayant un score CIRS-G supérieur à 6 [130].

L'analyse de ce score semble donc confirmer l'impression donnée par la comparaison du score de Charlson aux données de la littérature soit une population étudiée ici particulièrement fragile sur des pathologies associées importantes.

Notre série comprend 29 patients (50,8 %) ayant des antécédents carcinologiques. Parmi ceux-ci, 16 (28 %) ont préalablement été traité pour un carcinome bronchique non à petites cellules. Le traitement appliqué était : dans 7 cas une pneumonectomie, dans 9 cas une lobectomie. Cette prise en charge chirurgicale était associée dans 3 cas à une chimiothérapie adjuvante. Le reste concerne des antécédents carcinologiques prostatiques (5 cas), ORL (3 cas), oesophagien (3 cas), rectal (1 cas) et de tumeur séminomateuse (1 cas).

Le délai médian entre la prise en charge du cancer et le diagnostic de deuxième cancer pris en charge par Cyberknife® est de 26 mois.

Les données de la littérature sont variables dans la littérature avec des données comparables dans la plupart des séries [84, 106, 134] sauf quelques données notamment prospectives n'incluant pas de patients aux antécédents carcinologiques [65, 71].

I.2. Données anatomopathologiques

L'histologie était disponible pour 43 patients (75,4 %). Quand l'histologie était accessible elle se répartissait entre 19 adénocarcinomes, 20 carcinomes épidermoïdes, 1 carcinome bronchiolo-alvéolaire et 3 carcinomes à grandes cellules (Figure 52).

Cette répartition correspond aux nouvelles données épidémiologiques montrant une augmentation de la proportion des adénocarcinomes dans la population européenne [4].

La stadification TNM 2009 des lésions : 18 T1a (31,6 %), 24 T1b (42,1 %), 12 T2a (21 %), 1 T2b (1,7 %), 2 T3 (3,5 %) (Figure 52). La taille des lésions était en moyenne de 28,2 mm +/- SE 1,6 mm.



Figure 52: distribution de l'histologie et de la classification TNM.

La différenciation histologique déclarée sur les 43 données anatomopathologiques étaient: 9 bien différencié (20,39 %), 29 moyennement différencié (67,4 %), 5 peu différencié (11,6 %).

Le stade des lésions traitées est sujet à variation dans les données publiées. Bral et al. publiaient une cohorte proche de la notre avec 28% de T1a, 38% de T1b, 30% de T2a et 5% de T2b, sans tumeurs T3 [92]. En fait, en dehors de la publication de Chen et al. [135], aucune données publiées ne contient de tumeurs T3. En dehors de nos deux cas de tumeur T3, notre population correspond aux données de la littérature.

Notre étude comprenait 14 (24,6 %) lésions centrales et 43 (75,4 %) lésions périphériques. Si on exclut les études traitant exclusivement des lésions centrales [67] ou uniquement périphériques [134], la répartition des lésions est proche de celle de notre série.

Ainsi Koto et al. traitaient 30 lésions périphériques pour une lésion centrale [70]; Guckenberger et al. traitaient 61 lésions périphériques pour 10 lésions centrales [136] et Bral et al. traitaient 23 lésions périphériques pour 17 lésions centrales [92].

En conclusion, les données cliniques de notre population sont proches des autres données rétrospectives publiées en dehors de la gravité des comorbidités révélées par les scores de Charlson et CIRS-G et notamment sur le versant cardio-vasculaire.

II. Résultats

II.1. Efficacité

II.1.1. Survie globale

La survie globale retrouvée dans notre étude de 79 % au suivi médian soit 91,6 % à 1 an, 71,3 % à 2 ans et 64,2 % à 3 ans se situe dans la moyenne des résultats observés dans la littérature (Figure 53). Et ceci, que ce soit sur les données établies par Chi et al. ci-dessous (Tableau 21) ou sur notre revue de la littérature présentée en première partie qui montre une survie globale à 2 ans de 69% et à 3 ans de 59 %.

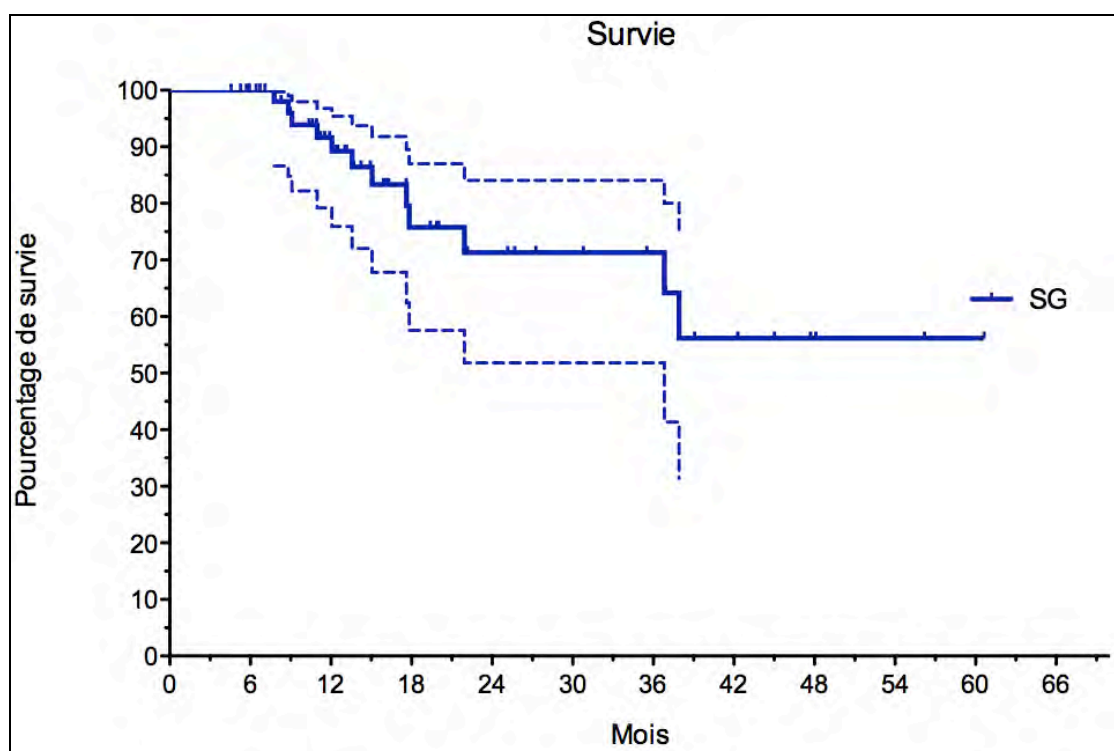


Figure 53 : Pourcentage de survie globale en mois avec intervalle de confiance à 95 %.

	# Studies with available data	Mean $\pm$ SD	Median (range)
<i>Overall survival (%)</i>			
12 months	15	82.82 $\pm$ 11.43	83.00 (52.00–100.00)
24 months	21	64.59 $\pm$ 15.49	65.40 (32.00–91.00)
36 months	18	57.67 $\pm$ 15.97	55.90 (32.00–91.00)
60 months	9	45.29 $\pm$ 20.10	47.00 (18.00–77.50)
<i>Cause-specific survival (%)</i>			
12 months	7	93.67 $\pm$ 2.71	94.00 (88.00–96.00)
24 months	15	77.31 $\pm$ 9.93	82.00 (53.50–88.00)
36 months	14	72.01 $\pm$ 11.96	70.00 (53.00–90.50)
60 months	7	56.89 $\pm$ 16.27	50.00 (40.00–78.00)
<i>Local control (%)</i>			
12 months	8	91.81 $\pm$ 3.53	92.00 (85.30–96.00)
24 months	11	86.90 $\pm$ 9.68	88.00 (67.90–96.00)
36 months	11	80.62 $\pm$ 13.57	84.00 (57.00–95.00)
48 months	1	89.00 $\pm$ 0.00	89.00 (n/a)
60 months	1	86.00 $\pm$ 0.00	86.00 (n/a)

Tableau 21 : résultats en survie et contrôle local dans la littérature [85].

Si on compare avec les séries proche méthodologiquement soit une prise en charge curative exclusive par une dose de BED¹⁰ périphérique supérieure à 100 Gy par des protocoles de dose usuels. Les résultats des publications de Van der Voort van Zyp et al., Xia et al., Koto et al. et Baba et al. montraient respectivement : 83 % de survie globale à 1 an et 62 % à 2 ans [134], 100 % de survie globale à 1 an, 91 % à deux ans et 90 % à 3 ans [137], 71,7 % de survie globale à 3 ans [70] et 71 % de survie globale à 3 ans [106]. Nous notons que la survie retrouvée dans notre série est moindre que les meilleures données publiées. Ceci s'explique par notre sélection moindre des patients notamment sur la taille tumorale (absence de T3 dans ces quatre publications) et sur les comorbidités des populations étudiées que ce soit sur les antécédents cardiaques ou sur le score de Charlson (inférieur à 4 pour 50 % des patients de la série de Van der Voort van Zyp et al.) ou sur la proportion de patients opérables qui ont refusés la chirurgie dans la série de Baba et al. et Koto et al. (32,25 % et 35,4 % vs 14 % dans notre série). Si on prend en compte cette sélection de patients plus péjorative en terme de taille tumorale et de comorbidités, nos résultats apparaissent donc comme étant très satisfaisants.

II.1.2. Survie spécifique

Sur les 12 décès survenus pendant le suivi ; 4 étaient liés à l'évolution de la pathologie néoplasique et 8 liés à une décompensation de comorbidités ou à une pathologie intercurrente.

La survie spécifique associée fait donc partie des bons résultats publiés soit une survie spécifique de 95,6 % à 1 an et 88,6 % à 2 ans et 3 ans (Figure 54).

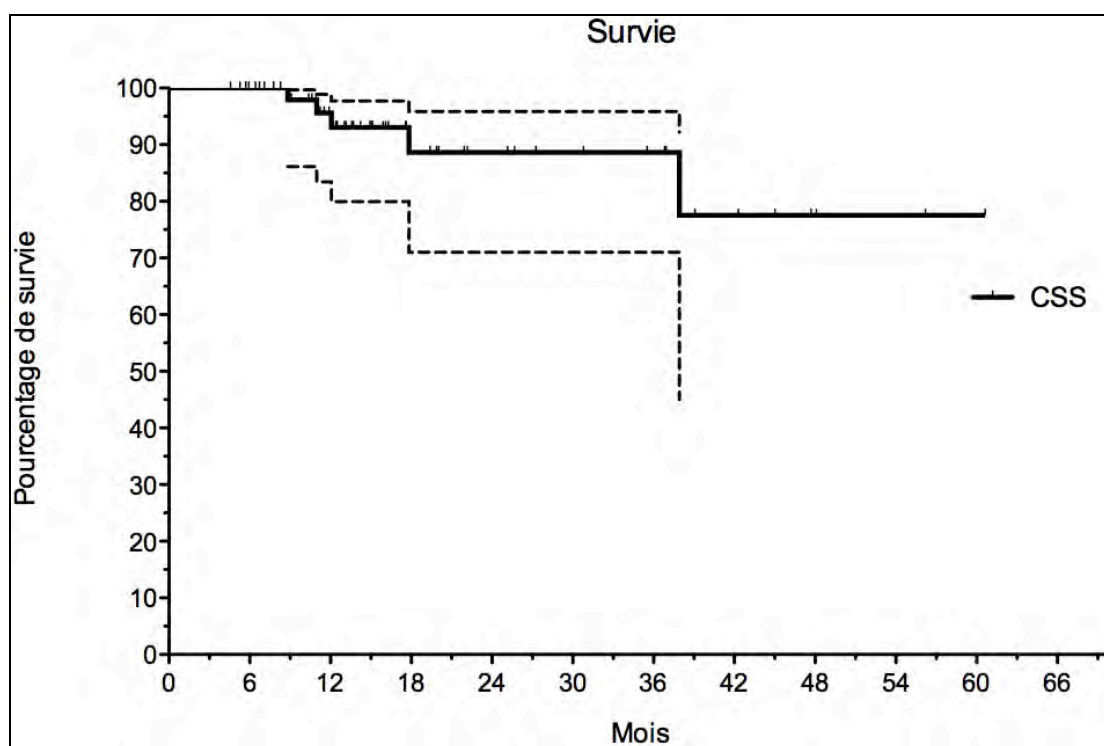


Figure 54 : Courbe de survie spécifique associée à l'intervalle de confiance à 95%.

Chi et al. sur leur revue de la littérature calculaient une survie spécifique à 1 an de 93,67% +/- SD 2,71 % et à 2 ans de 77,31 % +/- SD 9,93 % [85] (Tableau 21). Notre propre revue établissait une survie spécifique de 80,3 % à 2 ans.

Ce résultat confirme les bons résultats des données de survie globale et l'importance des comorbidités notamment cardiaque sur la survie globale. Une fois le poids sur la survie des pathologies associées enlevé, les résultats en survie spécifique confirment le bon contrôle de la maladie. Une étude comparable à la notre méthodologiquement de Baba et al. et avec des résultats meilleurs en survie globale (71 % vs 64,2 % à 3 ans) montre une survie spécifique de 87% à 3 ans proche de nos données [106].

II.1.3. Survie sans progression

Nous notons 13 récurrences dans notre série réparties selon le schéma suivant (Figure 55):

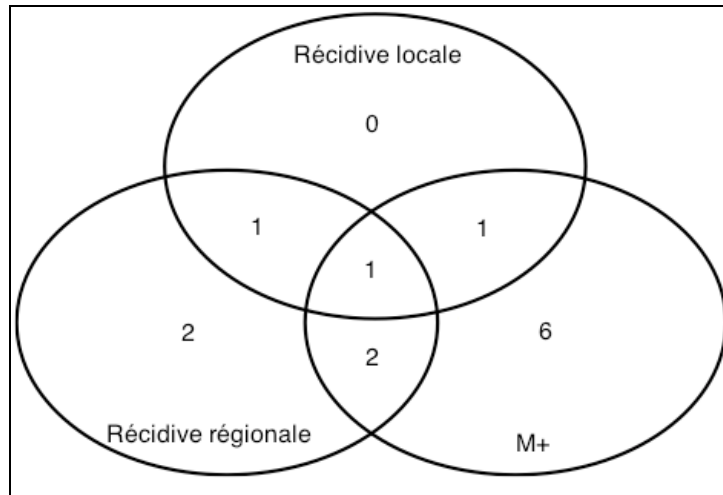


Figure 55 : modalité de progression tumorale.

Les survies sans progression associées sont de 83,7 % à un an, 61,4 % à deux ans et 49 % à 3 ans pour une médiane de survie sans récurrence de 35,27 mois (Figure 56).

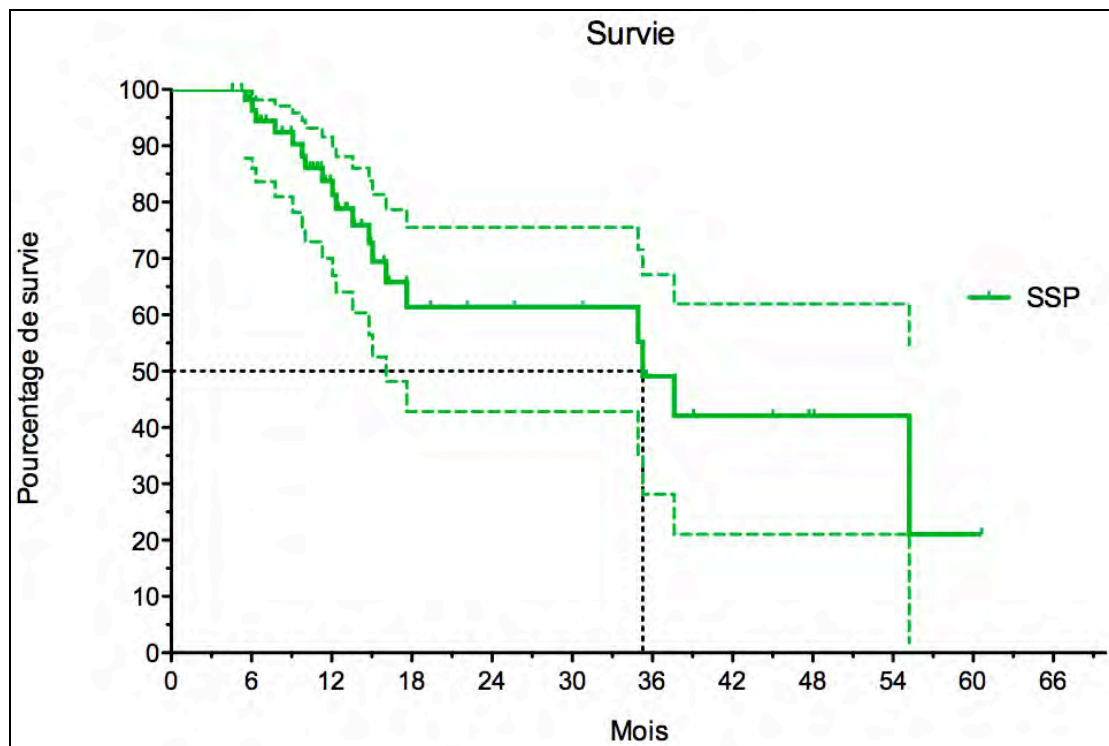


Figure 56 : Courbe de survie sans progression en mois avec intervalle de confiance de 95 %.

II.1.4. Récidives locales

Les cas de récurrence locale intéressent 3 de nos 57 patients.

Le taux de contrôle local de 94,8 % à 19,7 mois de suivi médian qui en découle se situe dans la partie haute du contrôle local attendu dans ce type de traitement tel qu'évalué dans notre revue de la littérature (95,7 %) et dans les articles de revues tels que l'article de Chi et al. [85] (86,9 %) (Tableau 21).

Le caractère homogène de la prise en charge des patients de notre série et l'absence de prise en charge de patients métastatiques en comparaison à notre revue de la littérature (qui incluait 6 publications ne sélectionnant pas les prises en charge curatives soit une inclusion de 117 patients métastatiques sur le total de 2340) est une explication du bon contrôle local obtenu.

Les doses de référence de 50 et 60 Gy en 4 et 3 fractions sur l'isodose 80 % avec un TPS corrigeant les hétérogénéités fait partie des protocoles actuels les plus hypofractionnés. Ce protocole permet une BED¹⁰ périphérie supérieure à 100 Gy considérée comme un critère de qualité [24].

Les éléments qui vont également dans le sens d'un meilleur contrôle local dans notre étude sont la taille tumorale en moyenne de 28,2 mm +/- 1,6 mm au moment du centrage et la stadification TNM montrant une répartition en faveur des lésions T1 (73,7 %). La taille tumorale étant un facteur pronostique péjoratif en terme de contrôle local [138].

Dans une série comparable de Brown et al. parue en 2007 qui présentait les résultats tardifs d'une série de 59 patients traités par Cyberknife® avec des doses variants de 15 à 65,7 Gy en 1 à 3 fractions. La population était constituée de patients atteints de tumeurs bronchiques majoritairement T1 (54 %) pour retrouver in fine un contrôle local de 94,9 % à deux ans [139].

Selon notre revue de la littérature, les déterminants du contrôle local sont en partie dosimériques. Les critères de qualité des études multicentriques s'intéressent dans ce cadre aux doses reçues par le PTV et à l'indice de conformation.

L'indice de conformation est distribué dans notre étude selon : moyenne de 1,3 +/- SE de 0,02. Les doses à 98 % et 95 % du PTV en pourcentage de la dose maximale se

répartissent selon : D98 %, moyenne de 78,95 % +/- SE 0,82 % et D95 %, moyenne de 81,16 % +/- SE 0,55 % (Figure 57).

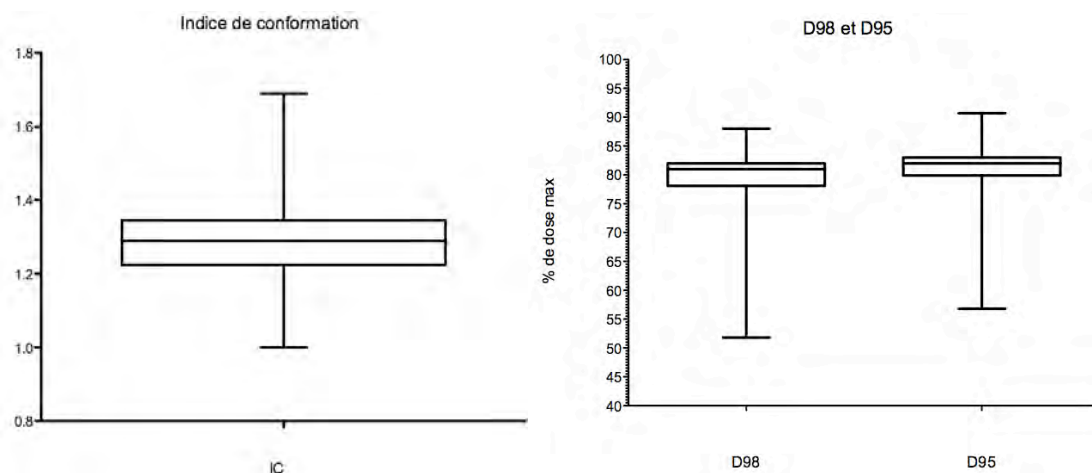


Figure 57 : distribution de l'indice de conformation et des indices D98 et D95 dans la population étudiée.

Ces données correspondent aux critères de qualité publiés soit ceux du RTOG:

Maximum PTV Dimension (cm)	Ratio of Prescription Isodose Volume to the PTV		Ratio of 50% Prescription Isodose Volume to the PTV, R _{50%}		Maximum Dose 2 cm from PTV in Any Direction, D _{2cm} (Gy)		Percent of Lung Receiving 20 Gy Total or More, V ₂₀ (%)		PTV Volume (cm ³)
	Deviation		Deviation		Deviation		Deviation		
	None	Minor	None	Minor	None	Minor	None	Minor	
2.0	<1.2	1.2–1.4	<4.1	4.1–4.3	<29.5	29.5–31.5	<10	10–15	1.8
2.5	<1.2	1.2–1.4	<4.1	4.1–4.3	<29.5	29.5–31.5	<10	10–15	3.8
3.0	<1.2	1.2–1.4	<4.1	4.1–4.3	<29.5	29.5–31.5	<10	10–15	7.4
3.5	<1.2	1.2–1.4	<4.1	4.1–4.3	<29.5	29.5–31.5	<10	10–15	13.2
4.0	<1.2	1.2–1.4	<4.0	4.0–4.2	<31.9	31.9–33.9	<10	10–15	21.9
4.5	<1.2	1.2–1.4	<3.9	3.9–4.1	<34.3	34.3–36.3	<10	10–15	33.8
5.0	<1.2	1.2–1.4	<3.8	3.8–4.0	<36.9	36.9–38.9	<10	10–15	49.6
5.5	<1.2	1.2–1.4	<3.7	3.7–3.9	<39.3	39.3–41.3	<10	10–15	69.9
6.0	<1.2	1.2–1.4	<3.5	3.5–3.7	<41.7	41.7–43.7	<10	10–15	95.1
6.5	<1.2	1.2–1.4	<3.3	3.3–3.5	<44.1	44.1–46.1	<10	10–15	125.8
7.0	<1.2	1.2–1.4	<3.1	3.1–3.3	<46.5	46.5–48.5	<10	10–15	162.6

Tableau 22 : Critères de qualité dosimétrique du protocole RTOG 0618 [55].

La couverture du PTV est satisfaisante avec un respect complet de la nécessité de couvrir 95 % du PTV par l'isodose de prescription soit 80 % de la dose maximale dans notre série [55].

Ces éléments cliniques et dosimétriques expliquent probablement en partie notre bon résultat en terme de contrôle local.

II.1.5. Récidives régionales et métastatiques

La principale limitation des études concernant la radiothérapie stéréotaxique est la perte de contrôle de la maladie par une évolution à distance malgré un contrôle local satisfaisant [71, 104]. Notre série rejoint cette approche avec des récurrences majoritairement métastatiques (10 cas). De plus, dans deux cas de récurrence locale, celle-ci s'accompagne de récurrence métastatique antérieure à la perte de contrôle local.

Les déterminants de la récurrence dans notre étude sont à l'image des données de la littérature marqués notamment par la taille tumorale et la classification TNM initiale.

La prise en compte de la taille tumorale pour l'indication d'un traitement adjuvant après traitement local est toujours en débat dans le cadre de la prise en charge post-opératoire. Dans ce cadre, à Nancy, la prise en charge adjuvante par chimiothérapie est réalisée chez les patients présentant une tumeur mesurant plus de 4 cm selon les résultats du CALGB 9633 [140].

Sur nos données et celles de la littérature, l'amélioration du contrôle à distance de la lésion par l'association à une chimiothérapie adjuvante se pose. De même, du fait de la faible morbidité aiguë des protocoles de radiothérapie, la bonne tolérance d'un traitement systémique associé peut être évoquée [141]. Cet aspect sera discuté dans la partie sur les perspectives cliniques.

II.1.6. En conclusion

Les données d'efficacité permettent de mettre en évidence un très bon contrôle local qui se répercute sur la survie sans progression et la survie globale bien que celles-ci restent grevées par respectivement une classification TNM initiale étendue et le poids des comorbidités spécifique à notre série.

II.2. Toxicité

II.2.1. Pulmonaire

Les différentes modalités de détermination de la toxicité pulmonaire ont été testées ici.

L'abord clinique avec la classification NYHA pour les dyspnées d'origine cardiaques et l'échelle de Sadoul pour les dyspnées d'origine pulmonaires ; *paraclinique* avec les données spirométriques et pléthysmographiques et *radiologiques* soit intégrée dans une approche globale au sein du grade NCI-CTCAEV3.0 ou radiologique seule avec le score SOMA-LENT [142].

Ce qui peut être observé est :

Cliniquement : Une dyspnée initiale fréquente (54 cas soit 94,7 % des patients) avec un score NYHA médian à 2 et Sadoul médian à 3.

L'absence d'augmentation de la dyspnée dans les premiers mois après le traitement sauf pour 6 patients ayant présenté une décompensation de BPCO dans 4 cas et une décompensation cardiaque dans 2 cas. Cette stabilité se traduit par une absence de différence statistiquement significative des grades de dyspnée entre l'évaluation pré et post thérapeutique évalué en consultation à 3 mois. Les cas de pneumopathies radiques aiguës sont relativement peu fréquents soit 13 cas dans notre étude, 7 de grade 1, 5 de grade 2 et 1 de grade 3 de la NCI-CTCAEV3.0. Le délai médian à l'apparition de pneumopathie radique aiguë est de 2 mois et demi.

La dyspnée au stade tardif n'est pas modifiée. On note 52 cas de patients dyspnéiques soit 91,2 % de la population. Deux patients ont vu leur dyspnée initiale de grade 1 et 2 de Sadoul s'amender sur un sevrage tabagique. Ceci se traduit également par une absence de différence statistiquement significative entre les grades de dyspnée initiaux et à distance ($p=0,45$).

La pneumopathie radique chronique est pourtant la toxicité la plus souvent observée dans notre étude intéressant 26 patients sur les 57 soit 45,6 % des patients. Sa cotation globale par NCI-CTCAEV3.0 montre 18 cas de pneumopathie de grade 1, 6 de grade 2, 1 de grade 3, pas de cas de grade 4 et 1 de grade 5. Soit 14% de pneumopathies de grade supérieur à 2. Sa cotation par SOMA-LENT axée sur l'évaluation radiologique

montre 13 de grade 1, 11 de grade 2, 2 de grade 3 et pas de cas de grade 4. Ainsi seuls 4 patients ont nécessité un traitement par corticothérapie au long cours et 1 patient un support par oxygénothérapie. Le délai médian à l'apparition de pneumopathie radique chronique était de 7 mois et le délai moyen de 7,5 mois +/- SE 0,6 mois.

Il est difficile de mettre en rapport ces constatations cliniques avec les données de la littérature. En effet celles-ci sont très hétérogènes et peuvent autant évoquer une incidence anormale de décès toxiques sur pneumopathie radique comme la série de 4 décès toxiques sur pneumopathie radique dans une population de 53 patients de la publication de Milano et al. [67] et trois décès par pneumopathie radique sur 25 patients chez Yamashita et al. [93] ou une absence quasi-complète de toxicité pulmonaire tout autant, sinon plus, troublante [62, 80].

Si on interroge les publications inclues dans notre revue de la littérature; Koto et al. déclaraient pour 32 patients traités 24 pneumopathies de grade 1, 3 de grade 2 et 1 de grade 3 au NCI-CTCAEV3.0 [70] et Baba et al. déclaraient pour 124 patients traités, 66 pneumopathies radiques de grade 1, 17 de grade 2 et 2 de grade 3 selon le score du NCI-CTCAEV3.0 [106].

Si on se limite aux données les plus récentes et surtout documentant le mieux les toxicités. Matsuo et al. publiaient récemment une série de 101 patients dont 4 présentaient une toxicité de grade 2, 3 une toxicité de grade 3 et 1 une toxicité de grade 5 du NCI-CTCAEV3.0 [143]. Barriger et al. cherchant des variables dosimétriques prédictives montraient un taux de pneumopathies radiques de grade 2-4 de 9,4 % [114]. Takeda et al. s'intéressant en objectif principal à la toxicité pulmonaire a pu montrer chez 128 patients traités, 52 % de toxicité de grade 1, 16 % de toxicité de grade 2 et 5 % de toxicité de grade 3 selon toujours le NCI-CTCAEV3.0. Ils notaient par ailleurs une absence de corrélation entre la gravité clinique et la gravité de l'atteinte radiologique [113].

Si nous testons dans notre série la corrélation entre les scores du NCI-CTCAEV3 et du SOMALENT réduit à l'étude radiologique. L'étude statistique des distributions des scores montre une corrélation selon le test de rang de Spearman statistiquement significative à $p=0,0001$ et un facteur r à 0,975 (Figure 58).

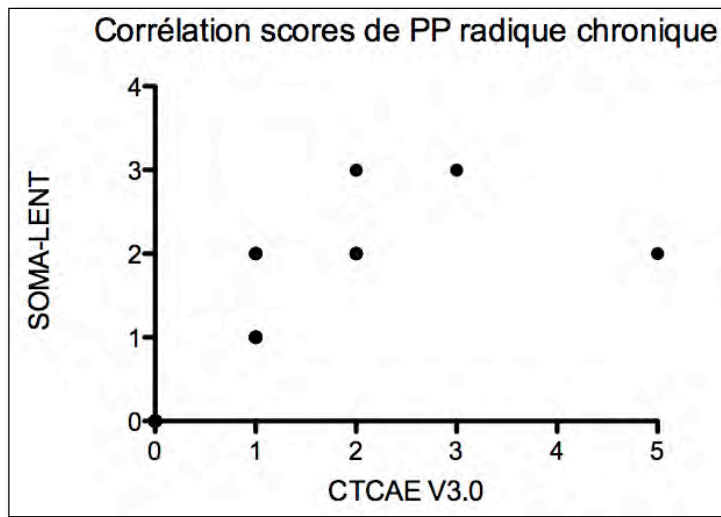


Figure 58 : étude de la corrélation des scores mixtes et radiologiques de pneumopathie radique chronique.

Cette constatation est malgré tout à modérer par les quelques exemples de différence notable entre les scores. L'exemple le plus parlant dans notre cas est celui du patient décédé de pneumopathie radique ne répondant pas aux corticoïdes et décompensant une insuffisance respiratoire post-pneumectomie gauche. Ainsi la toxicité pulmonaire est gradée pour ce patient à 5 pour le NCI-CTCAEV3.0 et à 2 au score SOMA-LENT sur une anomalie radiologique dense et irrégulière. L'exemple inverse peut se voir avec un patient présentant des remaniements majeurs du lobe inférieur gauche associant fibrose, atelectasie et épanchement pleural sans modification de la dyspnée patente ou de traitement spécifique (Figure 34).

Il semble, là encore, que la toxicité survenue après traitement d'une lésion centrale aura un retentissement clinique potentiellement élevé à partir d'une évolution radiologique modérée.

Dosimétrie :

Devant ces difficultés à évaluer la toxicité secondaire, la réalisation d'un score dosimétrique prédictif semble également difficile. Comme nous l'avons déjà évoqué des équipes ont d'ores et déjà proposées des déterminants dosimétriques : V20, V13, V5, MLD, IC, R50 %.

Notre population présente pour ces variables une distribution explicitée ci-dessous (Figure 59) :

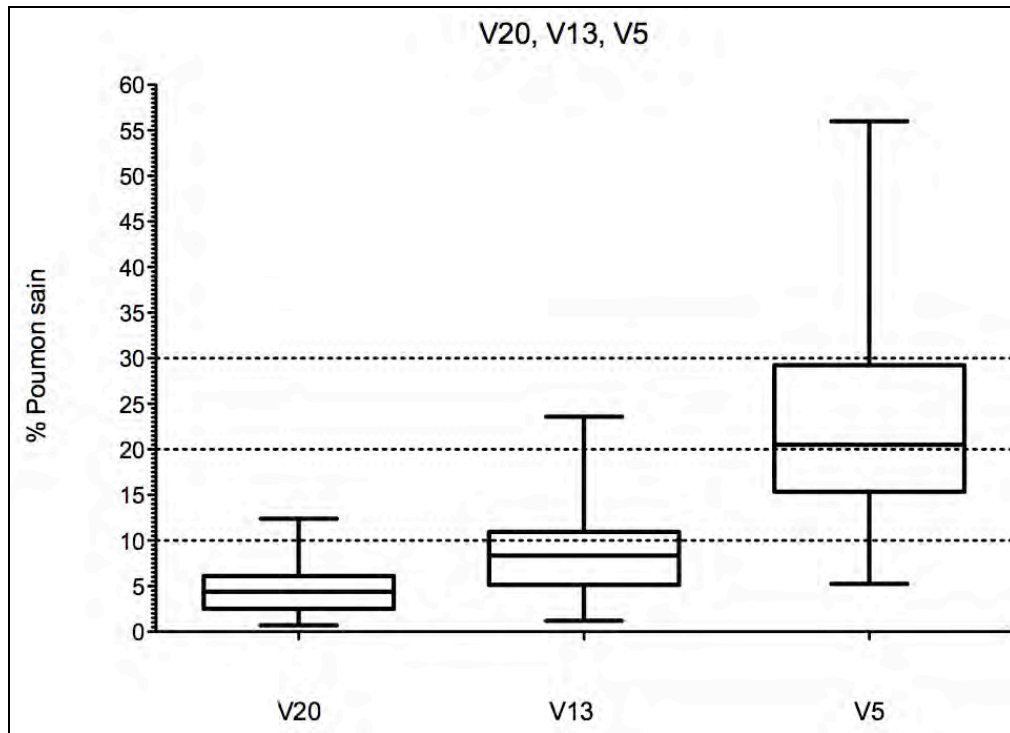


Figure 59 : distribution des variables V20, V13 et V5.

Le volume de poumon sain (poumons auquel le volume du GTV a été ôté) irradié à 20 Gy, 13 Gy et 5 Gy est respectivement de médiane à 4,4 %, 8,34 % et 20,5 % et de moyenne respectivement à 4,8 % +/- SE 0,4 %, 8,8 % +/- SE 0,6 % et 22,2 % +/- SE 1,3 % soit, exprimé en mm³ moyenne de 173 642 mm³ +/- SE 13 668 mm³, 300 470 mm³ +/- SE 20 718 mm³, 791 362 mm³ +/- SE 55 326 mm³.

La dose moyenne au poumon (MLD, Mean Lung Dose) est distribuée selon (figure 60):

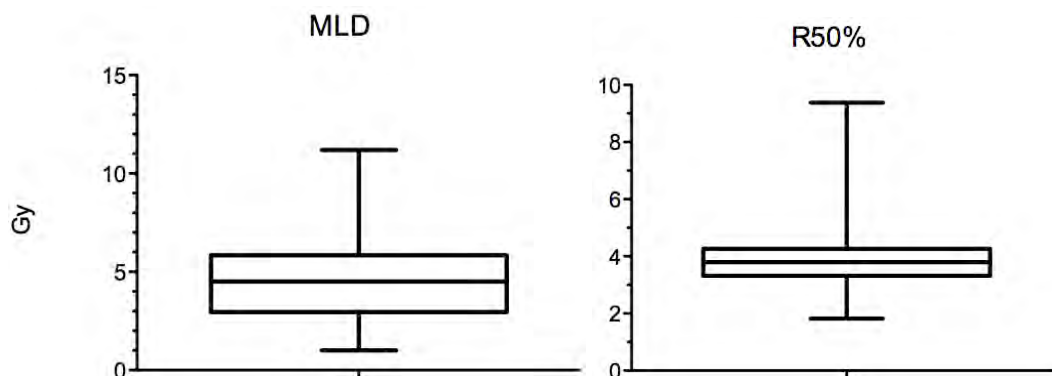


Figure 60 : distribution de la dose moyenne au poumon et de l'indice R50 % dans notre population.

soit une moyenne de 4,6 Gy +/- SE 0,3 Gy.

Le rapport du volume de l'isodose 50 % sur le volume du PTV, R50 % est dans notre étude de moyenne 3,8 +/- SE 0,1 (Figure 60).

Si nous relevons les critères de qualité dosimétrique publiés nous pouvons observer :

Si nous suivons les recommandations de Barriger et al. préconisant de limiter la MLD à moins de 4 Gy et la V20 % à moins de 4 % [114] ; nos valeurs sont au-delà de ces critères expliquant peut être en partie l'incidence supérieure de pneumopathie radique trouvée dans notre étude par rapport à la leur (14 % de grade supérieur à 2 vs 9,4 %).

Si nous nous intéressons aux résultats de Yamashita et al. conseillant de respecter un indice de conformation inférieur à 2 [93]; aucun de nos patients n'a reçus de traitement ayant un indice de conformation supérieur à 1,8.

Aucune donnée publiée basée sur des données cliniques ne donne de recommandations sur l'indice R50 %. Ce critère fait toutefois parti des contraintes des grands essais multicentriques américains et européens.

Les essais du RTOG préconisent ainsi un R50 % inférieur à 4,1 pour des tumeurs de moins de 4 cm et de moins de 3,8 pour des tumeurs de 4 à 5 cm [55]. L'essai ROSEL préconise quant à lui un R50 % de moins de 6 à 8 pour les tumeurs de moins de 40 cc pour les équipes utilisant un TPS intégrant un algorithme de type A et de 6 à 12 pour les équipes utilisant un algorithme de type B [59] (critères dosimétriques en annexe).

Notre expérience ayant eu lieu sur un TPS intégrant un algorithme de type A avec correction des hétérogénéités par EPL. Les recommandations à appliquer pour le R50 % sont donc contradictoires.

Ainsi nous nous présentons dans les limites du protocole du ROSEL et à la limite supérieure des recommandations du RTOG. Il peut être intéressant de noter que les valeurs extrêmes de R50 % à 9,38 et de MLD à 11,8 Gy appartiennent au patient ayant présenté un décès toxique sur toxicité thoracique.

En conclusion, toutes ces données ne sont pas univoques. Il semble que malgré ces bons résultats, notre série déclare une toxicité parenchymateuse radiologique légèrement supérieure aux publications les plus actuelles. La différence dosimétrique

avec les meilleures publications actuelles se fait potentiellement sur des données dosimétriques intéressant les doses moyennes à faible V5, MLD et R50 % sans que nos données ne nous permettent de conclure, ce à l'image de nombreuses autres études [47, 113, 115, 117, 144, 145] .

A noter que dans leur publication Barriger et al. bien que décrivant un surcroît de toxicité pulmonaire à plus de 4 Gy de MLD et 4 % de V20 concluent en affirmant qu'une limite de V20 à 10% est satisfaisante... En effet les données dosimétriques de leur population était d'une V20 médiane à 4 % et d'une MLD médiane de 4 Gy identique à la notre. Le poids de la dosimétrie sur l'incidence et la gravité d'une toxicité pulmonaire ne sont donc pas explicite.

Données ventilatoires

L'évaluation des données ventilatoires avant et après irradiation montre chez nos patients :

Une absence de différence statistiquement significative entre le VEMS pré et post thérapeutique avec une distribution de moyenne à 1,43 litres et 60 % de la théorique +/- 4 % (Figure 61).

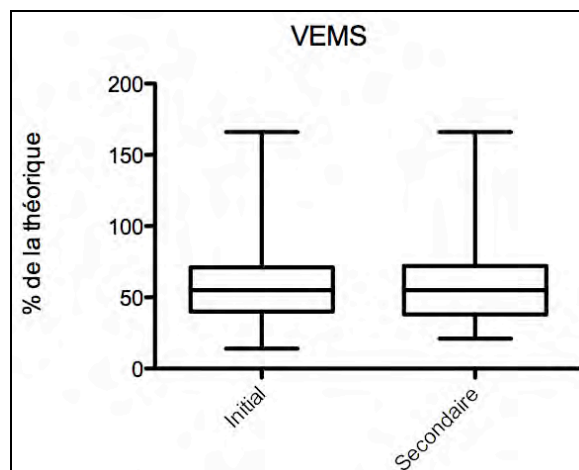


Figure 61 : distribution du VEMS pré et post thérapeutique en pourcentage de la théorique.

Une différence modeste mais statistiquement significative entre le DLCO pré et post thérapeutique avec une distribution initiale de moyenne à 12,27 ml/mmHg/min soit 61,4 % +/- SE 3,3 % de la théorique et secondaire de moyenne à 11,01 ml/mmHg/min

soit 57 % $\pm$ SE 3 % soit une différence moyenne de 3,59 % avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,14 % à 7,0 % ($p=0,045$) soit 1,2 ml/mmHg/min de différence moyenne (Figure 62).

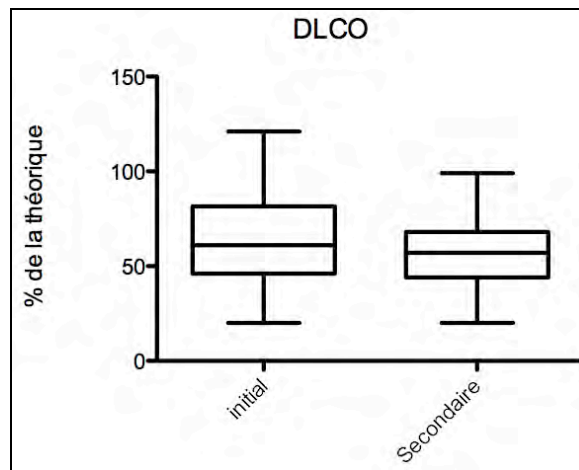


Figure 62: distribution du DLCO en pourcentage de la théorique pré et post thérapeutique.

L'analyse du paramètre DLCO/VA ne permet pas d'observer de différence statistiquement significative entre les valeurs avant et après traitement (Figure 63).

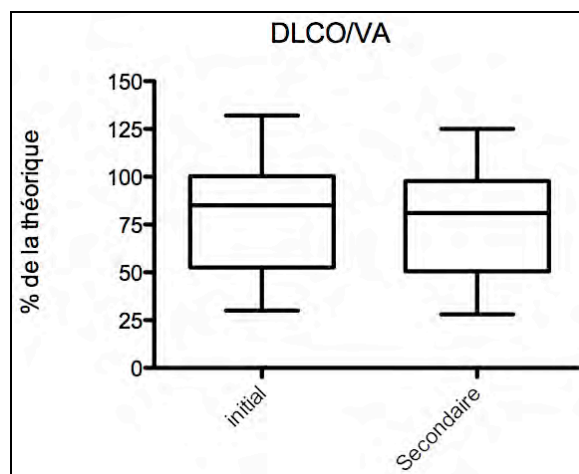


Figure 63: distribution du rapport DLCO/VA pré et post thérapeutique.

La distribution des valeurs se faisant selon : moyenne de 80,4 % $\pm$ 3,9 % soit 2,83 ml/mmHg/min/l de moyenne.

L'analyse de la capacité vitale et capacité pulmonaire totale avant et après traitement ne met pas en évidence de modification statistiquement significative (Figure 64).

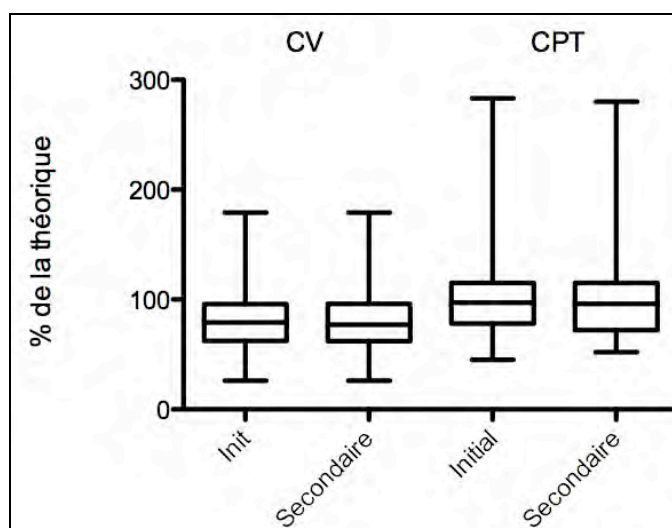


Figure 64: distribution pré et post thérapeutique de la capacité vitale et capacité pulmonaire totale en pourcentage de la théorique.

Soit une distribution pour la capacité vitale de moyenne à 2,92 litre ou 80,3 % de la théorique $\pm$ 3,9 % et pour la capacité pulmonaire totale une moyenne à 6,2 litres ou 99,3 % de la théorique $\pm$ 4,2 %.

Ainsi, la radiothérapie stéréotaxique n'a pas modifiée de façon significative les paramètres ventilatoires chez nos patients si on exclut les variations de la DLCO.

Les données de la littérature à ce sujet sont centrées sur les publications des équipes de Baumann, Stephans et Henderson.

Baumann et al. rapportaient une série de 60 patients de VEMS pré thérapeutique à 64 % de la théorique sans variation après le traitement [89]. Les données ventilatoires n'étaient pas prédictives de toxicité pulmonaire secondaire ou de survie. Henderson et al. montraient chez leurs patients un VEMS médian à 1,05 litres et un DLCO médian à 10,06 ml/mmHg/min. La variable VEMS n'était pas significativement modifiée après le traitement contrairement au DLCO qui baissait en moyenne de 1,11 ml/mmHg/min après le traitement. Ces variables départagées en quartiles n'étaient pas prédictives de toxicité ou survie [112].

Enfin, Stephans et al. décrivaient une population de 92 patients aux caractéristiques ventilatoires initiales de VEMS à 1,21 litre de médiane soit 50 % de la théorique et une DLCO médiane de 56,5 %. Les variations de VEMS étaient non statistiquement significative (baisse de 0,05 litres en moyenne, $p=0,55$), ainsi que les variations de

DLCO (baisse de 2,59 %, $p=0,27$) [98]. Les variations du VEMS étaient corrélées aux variables dosimétriques V5 et indice de conformation.

Notre série s'inscrit donc bien dans les données de la littérature avec des variations non univoques des données ventilatoires qui dans l'ensemble des variables intéressant une atteinte de la diffusion vont être en diminution après le traitement mais de façon non statistiquement significative et cliniquement non significative sur les scores de dyspnée utilisés comme vu aux chapitre précédent. La variation qui ressort de façon statistiquement significative, celle du DLCO peut être interprétée de différentes manières :

- La faible significativité du test statistique à 0,045 peut nous inciter à la prudence sur la valeur statistique de cette variation du DLCO sachant que des études plus puissantes en terme statistique ne considéraient pas cette différence comme statistiquement significative. La faible valeur de la différence moyenne à 1,2 ml/mmHg/min peut également nous questionner sur la valeur clinique d'une différence aussi modeste.
- Par ailleurs si on rapporte cette valeur aux constatations cliniques et radiologiques de pneumopathie radique relativement fréquente (soit 45 % de nos patients) mais de gravité faible (86 % de grade à 1) et aux constatations dosimétriques de variables V5 et MLD dans la partie élevée des recommandations ; nous avons peut être là une corrélation clinique, dosimétrique et fonctionnelle venant altérer en premier lieu la diffusion.

L'étude statistique de cette hypothèse montre :

Une étude de régression linéaire de la variation de la DLCO en fonction du V5 en pourcentage et en volume (cm^3) est statistiquement significative soit un $p = 0,023$ pour un r^2 à 0,22 pour l'expression en volume et un $p = 0,035$ pour un r^2 à 0,20 pour l'expression du V5 en pourcentage. La même étude de régression de la variation de la DLCO en fonction de la MLD ou du R50% ne sont pas statistiquement significatives (Figure 65).

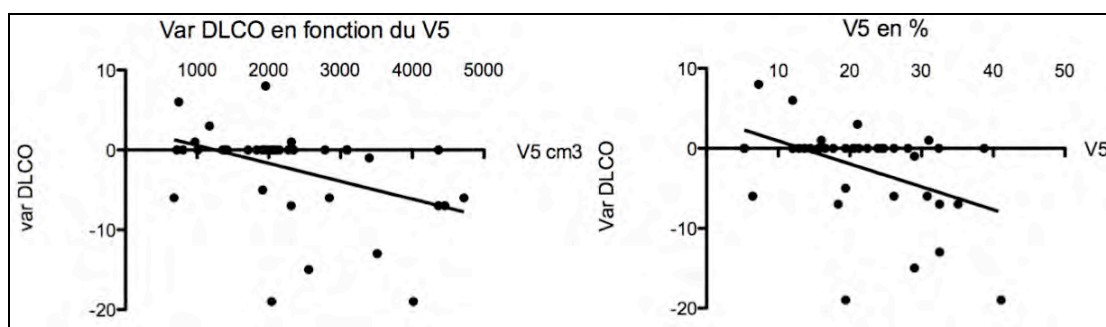


Figure 65 : régression linéaire de la variation du DLCO sur le V5.

Devant la faible valeur des r^2 , la faible variation du DLCO mise en évidence et le nombre important de données non disponibles ces résultats ne sont à considérer que comme une indication.

A noter dans ce cadre la mauvaise évaluation de la diffusion par le DLCO chez des patients aux poumons pathologiques par rapport au DLCO/VA ou TLCO qui malheureusement n'est pas souvent accessible dans les données publiées [146, 147].

Par ailleurs la mise en jeu des variables dosimétriques ci-dessus dans une analyse statistique multivariée n'a pas permis d'établir un modèle explicatif de l'incidence ou de la gravité de la toxicité pulmonaire.

En conclusion, la difficulté à établir un lien entre les paramètres dosimétriques, les paramètres radiologiques et les paramètres cliniques peut être due au fait que les analyses sont faites sur des cohortes limitées. Par ailleurs le fait que les données dosimétriques soient obtenues grâce à des algorithmes de calculs prenant mal ou pas en compte les hétérogénéités tissulaires, les équilibres électroniques et l'effet de surface pourraient aussi expliquer cette difficulté. Nous en discuterons un peu plus loin. Enfin une évaluation, clinique ou radiologique, des pneumopathies radiques et de leur gravité sur des données rétrospectives est de nature nécessairement aléatoire.

II.2.2. Plexus brachial

Notre série ne rapporte qu'un épisode de plexite radique de grade 3 survenu 2 mois après le traitement d'une lésion de l'apex à 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 %. La délinéation secondaire du plexus brachial met en évidence des doses reçues sans rapports avec les dosimétries réalisées pour les autres patients avec une dose

maximale à 61 Gy, une dose à 2 % du volume à 57,75 Gy, une dose moyenne à 28,53 Gy et un volume irradié à plus de 40 Gy de 39 %.

Ces données dosimétriques dépassent les variables dosimétriques proposées par Forquer et al. de dose maximale à 26 Gy et celle de Chang et al. de V40 à 20 % [110, 121].

On peut noter par ailleurs que notre série présente un cas de plexite radique sur 11 patients traités pour une lésion de l'apex et 21 lésions recevant une dose non nulle au plexus brachial. Nous notons 7 cas de plexite radique de grade 2 à 4 sur 37 lésions de l'apex dans l'étude rétrospective de Forquer et al. [121] et un cas sur un total de 22 lésions traitées dans la série de Chang et al. [110].

Notre série présente donc une incidence très modeste de plexite radique. A noter que les 21 patients ayant reçu une dose non nulle au plexus brachial ont reçu une irradiation respectant l'ensemble des critères dosimétriques sus-cités et n'ont présenté aucune symptomatologie neurologique tendant à confirmer leur valeur prédictive.

II.2.3. Toxicité pariétale

L'étude rétrospective de notre population de patients ne permet pas de mettre en évidence de fracture costale symptomatique ou asymptomatique. Nous notons par contre 5 cas de douleurs pariétales apparues secondairement au traitement de grade 1. La douleur était de médiane selon échelle EVA à 3,5. Aucun traitements antalgique de grade 3 n'a été nécessaires. L'imagerie ne donnait pas de support à l'explication étiologique aux douleurs en dehors de la localisation pariétale des lésions dans les 5 cas (Figure 66).

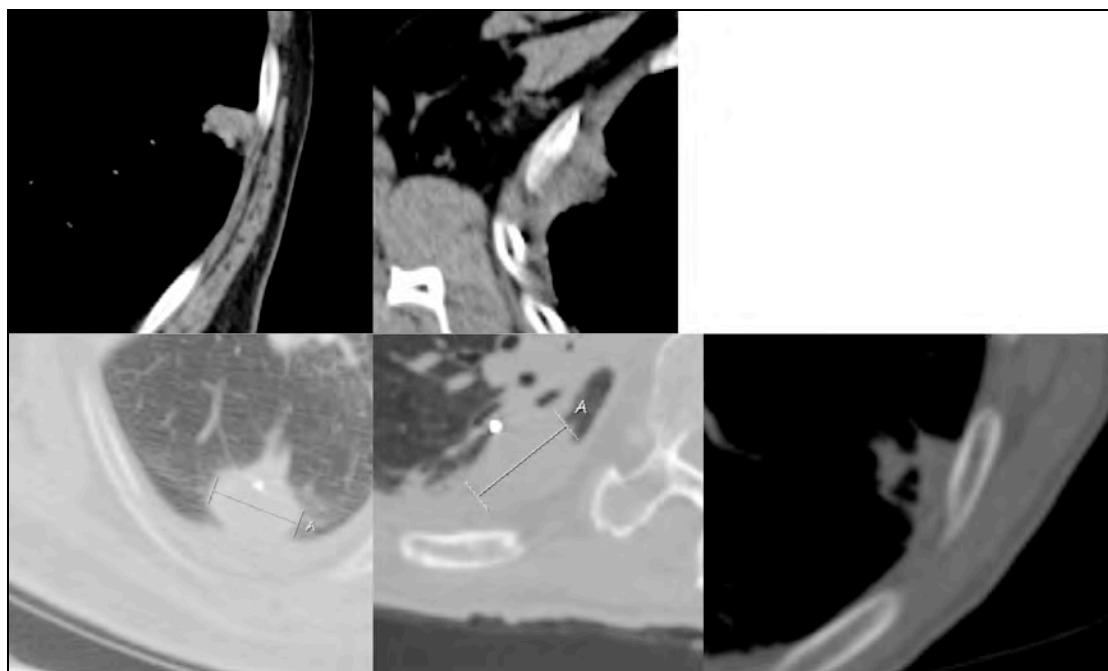


Figure 66 : localisation des lésions de patients ayant présenté secondairement des douleurs pariétales.

Les données dosimétriques ne sont pas disponibles pour nos patients. Aucune recommandation n'existe sur le contourage de la paroi thoracique. L'absence de lésions costales objectives et l'incidence faible de douleurs pariétales et leur gravité modérée ont grevé l'intérêt qu'aurait eu le fait de recalculer toutes les dosimétries pour trouver des données dosimétriques prédictives.

En terme d'incidence, notre série se rapproche des 4 cas de douleurs pariétales sur une série de 45 patients de Nyman et al. [122] et reste bien en dessous des séries de Dunlap et al. qui rapportait 20 cas de douleurs pariétales sur 60 patients traités dont 5 fractures costales [123] et de Petersson et al. qui rapportait 7 cas de douleurs pariétales associé à au moins une fracture costale sur 33 patients traités [87]. Enfin, Nguyen et al. reprenant 7 études dans la littérature observaient 16 fractures costales rapportées pour une incidence variant de 1,5 à 5 % [24], valeur proche de notre revue de la littérature montrant une incidence de 8 % de symptômes pariétaux [148].

Cette incidence faible de douleurs pariétale et cette absence de fracture costale dans notre série se rapproche des données publiées intéressant le système de Tracking du Cyberknife®. Ainsi les équipes de Whyte, Nuytens, Collins, Castelli, Van der Voort et Bibault dans leurs publications respectives ne déclaraient pas de fractures costales à

l'issue des traitements et des douleurs pariétales d'incidence modérée tels les 7 cas de douleurs de grade 2 du RTOG dans la série de Collins et al. [62-64, 80, 134, 149].

Le lien entre la technique de traitement et la toxicité pariétale pourrait s'expliquer par l'intermédiaire de différences balistiques entre un traitement classique et le système de tracking réalisant une irradiation discontinue de la paroi pour les tumeurs ayant une mobilité importante telles que les tumeurs basales.

En conclusion, le système de Tracking tumoral utilisé pour l'irradiation stéréotaxique par Cyberknife® semble proposer la solution de suivi la plus physiologique avec comme conséquence une irradiation des organes adjacents moindre car discontinue et ainsi une toxicité notamment pariétale nettement diminuée.

II.2.4. Dermite radique

Les cas de dermite radique de notre série : 3 cas de grade 1 (5,2 %) s'expliquent facilement par la dosimétrie comme montré dans nos résultats (Figure 67).

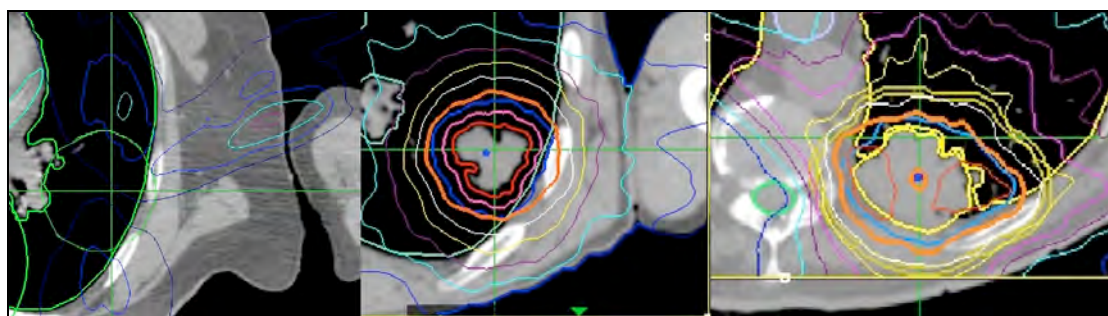


Figure 67 : isodoses de traitement des patients ayant présentés une dermite radique.

La série de la littérature ayant présentée le plus de toxicité cutanée appartient à Nyman et al. avec 9 patients (20 %) présentant une dermite radique dont 3 de grade 3 [122], la technique de traitement par 7 à 9 faisceaux coplanaires associés en cas de nécessité à des faisceaux non coplanaires pour délivrer 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 67 % n'est sans doute pas étrangère à cette toxicité.

Pour les séries récentes, Baba et al. déclaraient 7 dermite radique de grade 1 et 6 de grade 2 sur 124 patients traités et Bral et al. 1 dermite radique de grade 1 et 2 de grade 2 sur 40 patients traités [92, 150]. Ces taux sont proches de nos données révélant ainsi le rôle de la courbe d'apprentissage sur ce type de toxicité anticipable par la dosimétrie.

Enfin, Hoppe et al. ont cherchés des données prédictives de toxicité cutanée expliquant leur incidence élevée de dermite radique : 38% de grade 1, 8% de grade 2, 4% de grade 3 et 1% de grade 4 pour 50 patients traités. Ils concluaient à un risque de dermite de grade supérieur à 2 pour une balistique n'utilisant que 3 champs, une lésion traitée située à moins de 5 cm et une dose à la peau [151].

En conclusion, notre expérience nous pousse à mettre en avant les données balistiques et dosimétriques plus que les données cliniques sur cette toxicité. Nous observons dans notre expérience, pour un TPS corrigeant les hétérogénéités tissulaires et une balistique de Cyberknife® spécifique, le rôle des isodoses moyennes de 30 et 40% de la dose maximale à la peau sur la toxicité et le rôle d'une balistique impliquant la traversée du bras homolatéral par les faisceaux d'entrée d'irradiation.

II.2.5. Oesophagite radique

Notre étude permet de mettre en évidence un cas d'oesophagite radique aiguë de grade 2 avec une dose maximale de 19,7 Gy à l'oesophage sur la dosimétrie. Si on étudie la répartition de la dose maximale à l'oesophage dans notre série nous pouvons observer une valeur médiane à 11,63 Gy et moyenne de 12,34 Gy +/- SE 0,99 Gy (Figure 68).

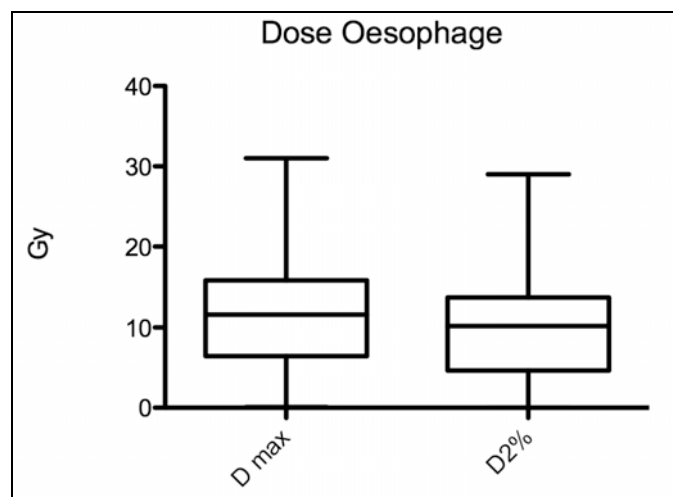


Figure 68 : distribution de la dose max et dose à 2 % de l'oesophage.

Toutefois, 11 patients ont eu un traitement avec une dose maximale prévue supérieure à 19,7 Gy sans présenter de symptomatologie oesophagienne.

L'étude de la littérature est relativement pauvre puisqu'en dehors du décès toxique de la série de Onimaru et al. [61], le respect des contraintes de dose publiées semble permettre de limiter l'incidence de symptomatologie oesophagienne invalidante [117]. Dans ce sens, notre revue de la littérature fait ressortir 6 publications déclarant une toxicité oesophagienne [66, 74, 78, 79, 122, 152] dont seuls 2 [74, 78] déclaraient une toxicité de grade 3 ou plus chez un nombre à chaque fois limité de patients (inférieur à 5) (tableaux en annexe).

En conclusion, notre série ne présente pas de résultats divergents avec les publications récentes et il apparaît que le respect des critères dosimétrique permet de limiter les risques d'oesophagite radique bien que des cofacteurs de risque interviennent dans l'occurrence d'une symptomatologie.

II.3. Conclusion

Notre série permet à l'image des meilleures données publiées de montrer une efficacité intéressante en contrôle local ainsi qu'en survie sans progression et spécifique. Les données de survie globale satisfaisantes doivent de plus s'interpréter en premier lieu sur une sélection moins stricte de nos patients en terme d'âge, de comorbidités et de taille tumorale notamment par rapport aux études prospectives.

L'étude de toxicité permet d'observer une absence de toxicité pariétale, costale ou cutanée de grade supérieur à 2 soit un très bon résultat en regard des données publiées.

La toxicité au plexus brachial est quasiment absente dans notre série en dehors d'un cas sortant du cadre de nos recommandations dosimétriques qui semblent donc valides.

Le facteur péjoratif qu'est la toxicité parenchymateuse est relativement plus fréquente dans notre population que dans les meilleures données publiées avec des scores de gravité faibles. Le cas de décès toxique sur atélectasie en lien avec une lésion centrale doit nous rappeler le caractère particulier du traitement des lésions de cette localisation.

Nous montrons ici un lien entre la variation du DLCO et la valeur du V5 que ce soit en pourcentage ou en volume de poumon sain. Ce lien pourrait être intéressant à tester sur des études plus puissantes pour rentrer dans la discussion de critères dosimétriques sur les faibles doses et leurs impacts éventuels sur les données ventilatoires et éventuellement cliniques ou radiologiques .

Partie IV : Perspectives

I. Cliniques

Deux données de notre étude sont à prendre en compte pour la suite de l'exercice clinique de la radiothérapie stéréotaxique thoracique.

Dans un premier temps, on peut observer que la plupart de nos patients sont décédés du fait de leurs pathologies associées (8 patients sur 12). Parfois de façon précoce après l'irradiation (moins de 8 mois pour le patient présentant un indice fonctionnel OMS de 2 à 3 à l'évaluation initiale). Il existe donc une partie de nos patients n'ayant pas pu bénéficier du traitement. Si on regarde les déterminants retrouvés dans la littérature et présents dans notre étude (sans être statistiquement significatifs), il apparaît que les antécédents cardiaques, un indice fonctionnel OMS élevé et les scores de comorbidités doivent nous permettre de discuter des modalités d'indication du traitement.

Dans ce cadre, l'évaluation clinique initiale s'avère importante. L'âge de nos patients implique une évaluation axée sur l'approche multidimensionnelle de l'oncologie gériatrique avec une utilisation de scores validés dans ce contexte tels le CIRS-G utilisé ici et le CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) comprenant les évaluations gériatriques communes à réaliser. Un avis oncogériatrique pourrait être demandé dans un second temps en cas d'examens initiaux réalisés par les médecins référents évocateurs de non indication au traitement.

Une analyse récente demandait de ne pas contre-indiquer le traitement par radiothérapie stéréotaxique pour les patients âgés sur leur âge et/ou leurs caractéristiques ventilatoires (stade spirométrique de BPCO) [153]. Notre analyse va dans ce sens mais préconise une attention particulière à l'évaluation des données cardio-vasculaires du fait de leur impact prédominant sur la survie.

Une étude de qualité de vie réalisée par Van der Voort van Zyp et al., évaluant la qualité de vie après radiothérapie stéréotaxique, montrait une stabilité de la qualité de vie sans altération majeure de par la toxicité [130]. Ce type d'étude, qui valide le caractère peu iatrogène de ces techniques, est évidemment à encourager notamment pour les patients pour lesquels la radiothérapie stéréotaxique se situe dans un contexte

de dernier recours. Il faudrait pouvoir évaluer la qualité de vie sur des échelles spécifiques aux patients de cancérologie thoracique soit le QLQ-LC13 et le LCSS.

De même, chez ce type de patient les évaluations futures comparant la chirurgie à la radiothérapie stéréotaxique ne devraient pas se passer de score TWIST et QALY-TWIST à même d'apprécier l'apport réel des thérapeutiques en terme de contrôle des symptômes et de limitation de la toxicité tout en intégrant la notion de gain de survie plus classique [187].

Ainsi chez des patients particulièrement fragile peut se dessiner plusieurs possibilités. D'abord une non indication au traitement sur l'existence d'un risque de décès avant l'apparition de symptômes liés à la maladie cancéreuse locale ou à son évolution régionale ou métastatique.

Ensuite une indication de traitement local ayant comme objectif le contrôle de symptômes liés à la maladie ou la limitation du risque de récurrence métastatique et de ses symptômes chez un patient ayant une espérance de vie suffisante pour l'exposer à ces risques.

Ce qui pourrait en découler serait des modalités de traitement différents qui seraient modulés sur :

- Les modalités de repérage de la cible par : l'utilisation de marqueurs fiduciaux placés par voie endo vasculaire moins invasive, voire l'absence d'utilisation de marqueurs fiduciaux soit par X-Sight Lung™ si possible soit par utilisation de 4DCT, cette dernière technique induisant une précision probablement moindre et un volume pulmonaire irradié plus important mais avec une iatrogénicité immédiate moindre.
- Le niveau de fractionnement : Etant donné les bons résultats en contrôle local malgré des fractionnements différents dans la littérature et la bonne tolérance de notre protocole ; on peut évaluer l'intérêt d'une diminution de cet hypofractionnement pour les lésions à risque de toxicité telles les lésions centrales hilaires, les lésions périphériques proches du plexus brachial ou les lésions postérieures de taille supérieure à 2-3 cm induisant une irradiation du parenchyme pulmonaire supérieure. Ceci pourrait se faire par l'intermédiaire d'un nombre de séance augmenté ou par une dose par fraction inférieure. Cette

diminution de dose pourrait ainsi diminuer encore le risque de toxicité sans perdre d'efficacité en terme de contrôle local sensible chez ces patients fragiles.

Dans un second temps, on observe dans notre série qu'un nombre non négligeable des patients présentent une évolution de leur maladie sur le versant métastatique (10 cas sur les 13 cas de progression tumorale) semblant démontrer le caractère insuffisant d'un bon contrôle local pour contrôler la maladie cancéreuse. De même chez les patients n'ayant pas de contrôle de la maladie par le traitement la maladie cancéreuse reste une cause de décès (sur les 13 maladies en progression, 5 patients sont décédés pendant le suivi dont 4 de l'évolution du cancer).

Ainsi de façon parallèle, nous devrions pouvoir cerner les patients dont la maladie ne pourra pas être contrôlée par un traitement local seul et qui ont une espérance de vie suffisante pour avoir à souffrir de cette évolution tumorale. Comme nous l'avons vu cette problématique s'est appliquée au traitement adjuvant par chimiothérapie et la réponse apportée l'a été sur des critères de taille tumorale, d'atteinte ganglionnaire et donc de stade tumoral.

Ces critères bien qu'intéressants à rappeler notamment sur la notion de taille tumorale ne peuvent pas être appliqués à la technique de radiothérapie stéréotaxique de tumeurs localisées sur l'absence de staging médiastinal et sur la forte proportion de patients qui, du fait de leur pathologies associées et à un moindre niveau de leur âge, ne pourront pas bénéficier d'un traitement adjuvant.

Le traitement par radiothérapie stéréotaxique présente pourtant de nombreux aspects qui faciliteraient une association séquentielle ou concomitante à un traitement systémique. Le faible étalement, la bonne tolérance immédiate et l'absence de morbidité aiguë invalidante associée à un effet anti-tumoral local prouvé rendent possible son association à une chimiothérapie dans des délais satisfaisants avec une observance à cette chimiothérapie non grevée par la toxicité du traitement local. L'action synergique de l'irradiation concomitante à un traitement systémique par chimiothérapie a quant à lui été déjà démontré [30, 31].

Chen et al. ont ainsi pu réaliser une chimiothérapie adjuvante chez 17 patients sur 65 traités (26,2 %) par radiothérapie stéréotaxique thoracique. La chimiothérapie

consistait en quatre cycles à base de cisplatine. Celle-ci commençait une semaine après la fin du traitement par radiothérapie. Les résultats en terme de survie étaient intéressants soit une survie globale à 3 et 5 ans de 80,5 et 46 % contre 49,6 et 31,5 % pour les patients ne recevant qu'un traitement par radiothérapie stéréotaxique. L'association d'une chimiothérapie ne s'associait pas à une toxicité supplémentaire [135]. Ces résultats encourageants ne concernent malheureusement qu'une part limitée de leur échantillon; les 48 autres patients (73,8 %) n'ayant pas eu de traitement adjuvant sur la notion de contre-indication sur l'âge ou sur les pathologies associées.

Une levée de ces contingences pourrait se situer dans l'association aux thérapeutiques ciblées. Celles-ci réalisent la métamorphose actuelle de l'oncologie thoracique vers une médecine personnalisée prenant en compte les données de biologie cellulaire et moléculaire pour la prescription des traitements systémiques adaptées aux voies métaboliques utilisées par la cellule cancéreuse pour sa survie et sa prolifération.

Les données pré cliniques sur l'association de la radiothérapie à ces thérapeutiques sont encourageantes sur la radiosensibilisation par le biais d'une inhibition de la réparation cellulaire, d'une augmentation de l'apoptose radio induite, d'une inhibition de l'angiogénèse voire pour les anticorps une activité de lyse cellulaire médiée par les anticorps (ADCC) [154].

Les données cliniques concernant l'association radiothérapie et thérapeutiques ciblées accessibles concernent d'abord le cetuximab qui a fait la preuve de son intérêt en association à la radiothérapie en carcinologie de la tête et du cou. Bonner et al. démontraient en 2006 une supériorité de l'association radiothérapie et cetuximab à la radiothérapie seule dans la prise en charge des carcinomes de la tête et du cou avancés (temps de contrôle loco-régional de 24,4 mois contre 14,9 mois)[155]. Depuis, peu de données sont accessibles sur l'intérêt d'une association ; Pfister et al. démontraient en 2006 la toxicité d'une association radiothérapie, cetuximab et cisplatine en carcinologie ORL (2 décès toxiques et 3 autres événements graves dont un infarctus myocardique sur 22 patients) [156] et Machiels et al. étudiant l'association radiothérapie, cetuximab et capécitabine en traitement néo-adjuvant de cancers du rectum mettaient en évidence une toxicité acceptable associée par contre à un taux de

réponse complète pathologique moindre (5 % de réponse complète pathologique) qu'une association radiothérapie – capecitabine seul [157].

Kao et al. par ailleurs testaient dans une phase I l'association radiothérapie hypofractionnée à 50 Gy en 10 fractions et sunitinib en traitement de métastases de localisations multiples dont 6 localisations pulmonaires. Ils n'observaient pas de toxicité surajoutée par le sunitinib et une activité de l'association suffisante pour motiver la réalisation d'une étude de phase II associant ce protocole de radiothérapie à du sunitinib à 37,5 mg par jours [158].

Les données concernant l'association de la radiothérapie aux thérapeutiques ciblées sont donc parcellaires et parfois équivoques.

Un frein supplémentaire pourrait venir de la négativité des premières études cherchant à modifier les références de chimiothérapie adjuvante en y associant ou en la remplaçant par des thérapeutiques ciblées. Un premier essai du SWOG S0023 cherchant à valider l'utilisation d'une chimiothérapie de maintenance par gefitinib après le traitement initial par radio-chimiothérapie (cisplatine et étoposide pour trois cycles puis docetaxel 3 cycles) contre placebo, ne parvenait pas à démontrer un intérêt à l'apport de gefitinib, la survie globale étant significativement moindre dans le bras gefitinib sur une progression tumorale augmentée [159].

Goss et al. présentaient à l'ASCO 2010 une étude BR.19 proposant un traitement par gefitinib vs placebo aux patients traités chirurgicalement pour leurs lésions pulmonaires non à petites cellules IB, II ou IIIA qui ne pouvaient recevoir de chimiothérapie adjuvante. Les résultats montraient une survie globale en défaveur du traitement par gefitinib (HR=1,23; IC 95 % 0,94 – 1,64).

L'association d'une thérapeutique systémique à la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire ne semble donc pas proche. Des protocoles de recherche sont toutefois en cours que ce soit le protocole STEREO qui étudie l'apport d'une chimiothérapie adjuvante à une radiothérapie stéréotaxique de 48 Gy en 4 fractions pour tous types de localisations ou le protocole de phase I NCT01345851 qui associera carboplatine et paclitaxel à une irradiation normofractionnée de 20 Gy en 2 semaines suivi d'un boost en radiothérapie hypofractionnée pour atteindre une dose totale acceptable de 75 Gy.

II. Techniques

L'importance de la technologie utilisée s'est manifestée dans notre étude dans le contexte précis des toxicités pariétales et cutanées. Dans ces domaines l'utilisation d'un Cyberknife® avec le système de tracking Synchrony™ corrélant les mouvements de la paroi thoracique aux mouvements de marqueurs internes tels que les fiduciaires semble permettre une irradiation, associant précision et une préservation des parois thoraciques supérieure aux autres modalités d'irradiation publiées. Par ailleurs, on a vu que l'utilisation d'une balistique non coplanaire et de grand nombre (médiane de 164 faisceaux, min de 27, max de 245) permet d'obtenir un indice de conformation optimal.

Balistique :

Une question réside dans les positions possibles de la tête du Cyberknife® au cours du traitement. Comme exposé dans le chapitre d'introduction de l partie II, celle-ci peut emprunter 1320 directions différentes à partir de 110 noeuds différents. Toutefois ces positions sont dans le cadre de l'irradiation thoracique forcément antérieures ou latérales et non postérieures. Cette caractéristique est sans doute problématique pour des lésions de localisation postérieure. Les voies d'entrée étant alors antérieures ou latérales, l'irradiation du poumon sain est probablement plus importante qu'en utilisant une irradiation par arcs ou faisceaux statiques postérieurs (Figure 69-71).

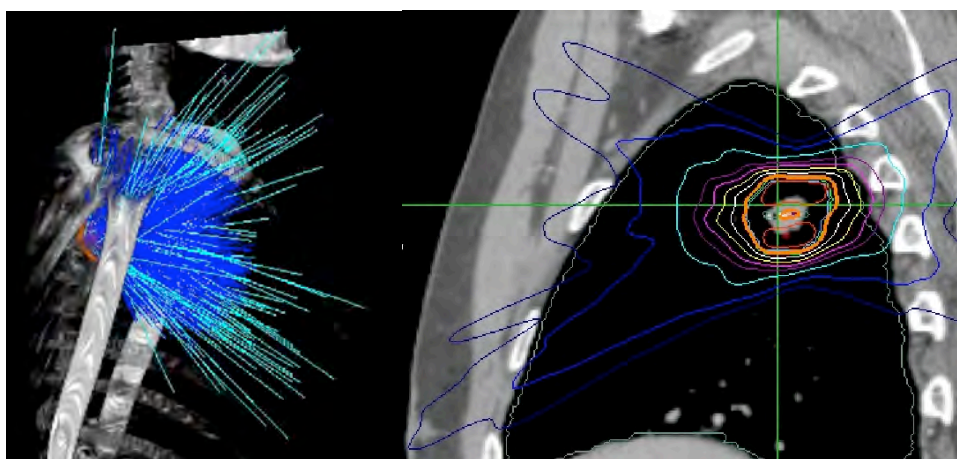


Figure 69 : balistique et dosimétrie avec isodoses en plan sagittal d'une lésion lobaire supérieure droite.

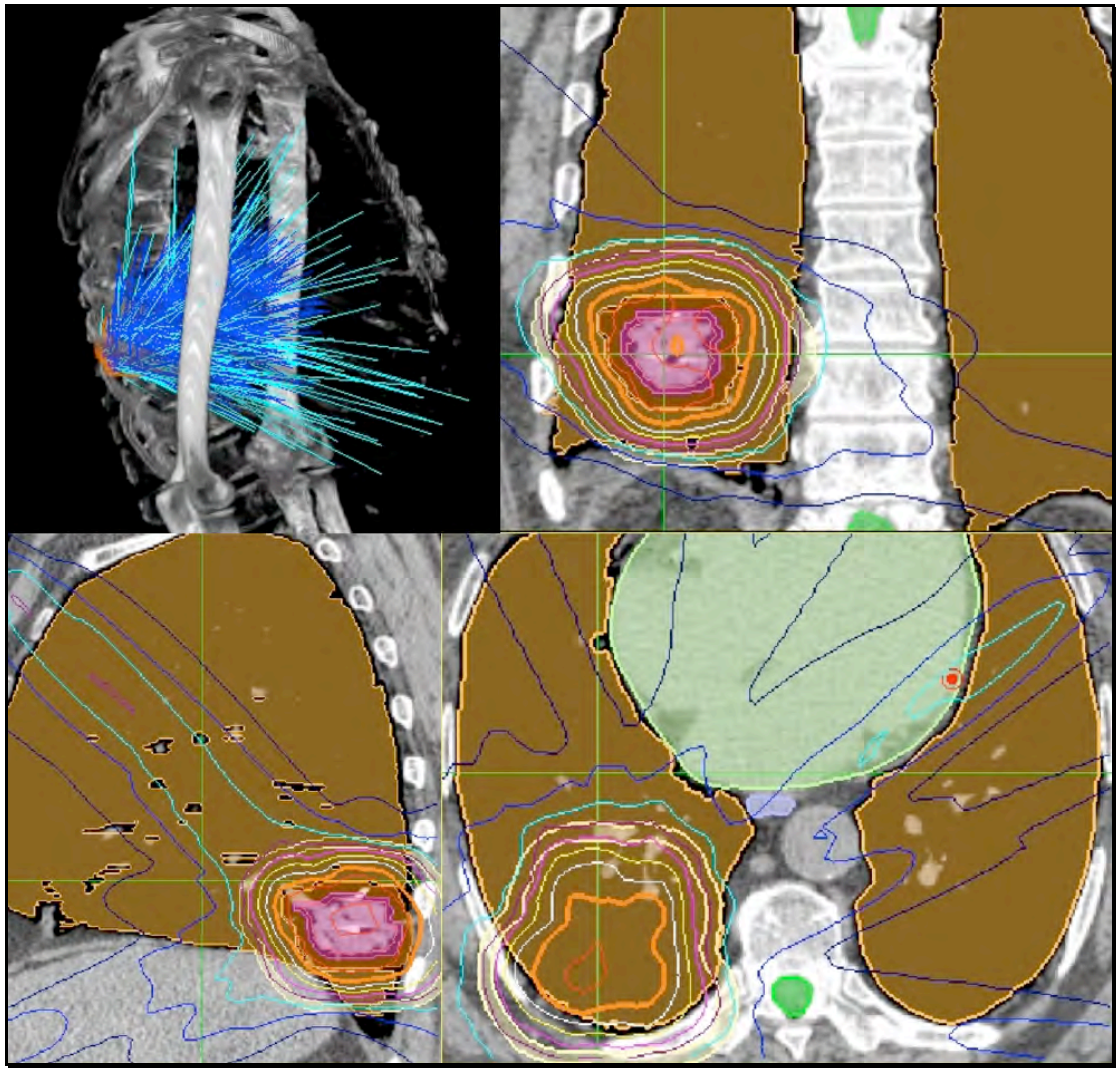


Figure 70 : balistique et dosimétrie avec isodoses dans les trois plans de traitement d'une lésion lobaire inférieure droite de localisation postérieure.

Les mêmes constations sont faites : une irradiation antérieure ou latérale seule, un choix de l'équivalent de deux faisceaux antérieurs non coplanaires en vue sagittale réalisant une irradiation à dose faible et moyenne du parenchyme pulmonaire sain. Une dispersion plus importante des voies d'entrée sur la vue axiale responsable d'une dispersion d'isodoses faibles plus large en vue frontale.

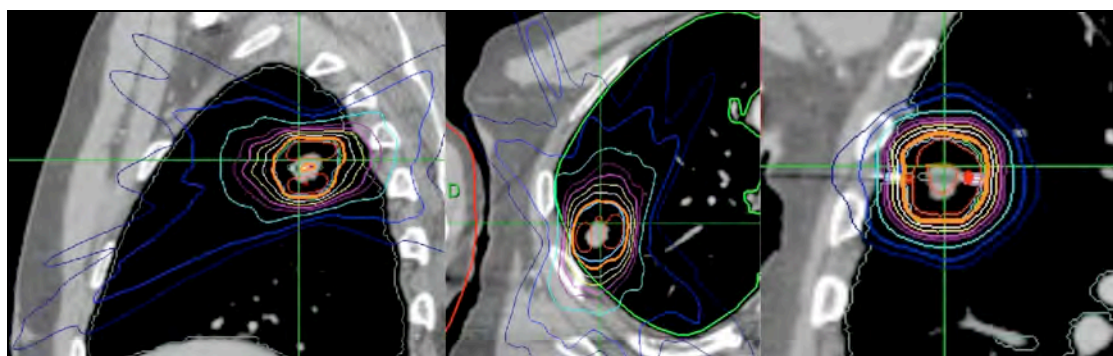


Figure 71 : Isodoses de traitement pour une lésion postérieure mettant en évidence sur le plans sagittal la répartition en 2 faisceaux principaux d'orientation antero-postérieure; sur le plan axial 2 à 3 faisceaux d'orientation antero-postérieure pour obtenir en plan frontal une faible dispersion latérale à l'isocentre.

Ce type de dosimétrie permet une excellente conformation des hautes doses retrouvées dans notre série sur la distribution de l'indice de conformation et un bon contrôle des doses moyennes mis en évidence dans notre série sur la distribution de l'indice R50 %. Par contre le corollaire d'une irradiation par voie antérieure de lésions postérieures par voie non coplanaire est une forte dispersion des faibles doses dont l'impact sera discuté plus loin.

Une réponse à ces questions réside dans les évolutions techniques du Cyberknife® avec l'adoption de modules permettant une irradiation par voie postérieure ou par l'utilisation d'archthérapie dynamique pour certaines lésions postérieures en cas de dosimétrie impliquant une irradiation pulmonaire trop importante.

Pose de fiduciaires

Par ailleurs, nous avons noté la iatrogénicité de la procédure de pose de fiduciaires par ponction trans-thoracique en radiologie. Celle-ci s'est accompagnée de 15 pneumothorax sur 40 procédures de pose soit 37,5 % de pneumothorax iatrogènes. Toutefois ces pneumothorax n'ont nécessité un traitement par drainage que dans 4 cas soit 26,6 % des cas de pneumothorax.

Deux solutions ont été apportées à cette problématique. La pose de coils par voie endovasculaire et le système XSightLung™. La pose de coils a pu avoir lieu pour 8 de nos patients sans complications.

Le système XsightLung™ permet un suivi direct de la tumeur pendant l'irradiation. Il devait initialement être utilisé pour 14 patients (24,5 %) pour finalement n'être réalisable que pour 8 patients (57 % des patients initialement prévus) du fait de contraintes techniques. La problématique en lien est celle du retard à la prise en charge en cas de nécessité d'un report pour pose de marqueurs fiduciaires non prévus initialement et celle de la prise en charge de patients ne pouvant supporter la pose de marqueurs fiduciaires qui ne peuvent non plus accéder à la technique XSightLung™.

La réponse à cette question réside éventuellement dans l'adoption de modules de 4DCT soit une modélisation du mouvement tumoral sur l'ensemble du cycle respiratoire à l'acquisition initiale tels qu'utilisé par des techniques plus anciennes par accélérateur linéaire et un traitement adapté à ce volume global. Les problèmes en lien avec une irradiation d'un volume tumoral et d'un volume pulmonaire sain plus grand y compris à de fortes doses seront alors à régler.

Durée

Une autre donnée qui est régulièrement opposée aux traitements stéréotaxiques par Cyberknife® est la durée de traitement. Dans notre étude la durée médiane de traitement était de 75 minutes pour un minimum à 50 minutes et un maximum à 150 minutes. Sur ces données de durée de traitement long, Kavanagh et al. évoquaient une perte d'efficacité par une baisse de 10 à 15 % de BED sur une réparation cellulaire tumorale en cours d'irradiation [160, 161]. Notre expérience et celle des autres centres utilisant cette technologie ne montre pas de perte d'efficacité à dose identique. Par contre, cette durée a une application plus triviale qui a eu des conséquences, certes minimes, pour nos patients puisque cette durée oblige une position confortable pour le patient soit les bras le long du corps dont nous avons vu les conséquences cutanées en cas de lésion périphérique et de faisceaux d'entrée traversants le bras homolatéral.

Evolution actuelle et irradiation à faible dose

En terme d'évolution technique, les publications de recherche en physique médicale vont dans le sens d'utilisation d'arthérapie hypofractionnée pour associer rapidité de traitement, bonne conformation, liberté d'angle d'irradiation et contrôle du positionnement inter-fraction par CBCT. Les données dosimétriques sur TPS évolués

semblent encourageantes avec une satisfaction de tous les critères de qualité dosimétriques [83, 162, 163]. La question qui se pose pour ces techniques reste celle de l'irradiation à faible dose de tissus sains et le risque de cancérogenèse lié. Pour permettre une comparaison ultérieure nous montrons ici les données issues de notre série.

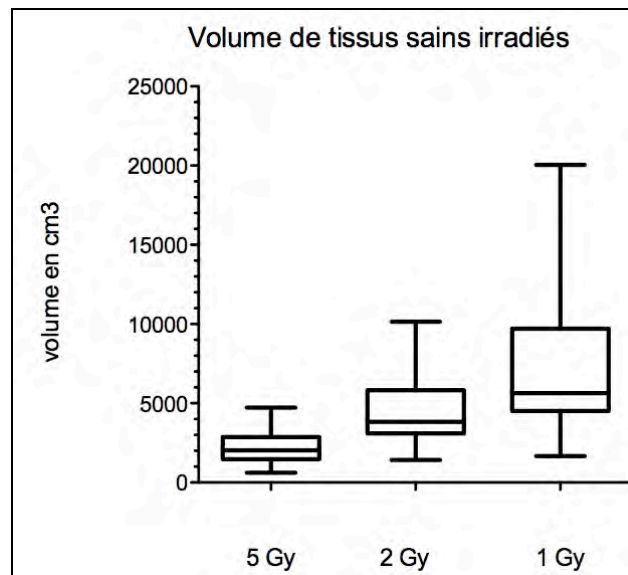


Figure 72 : distribution du volume sain recevant 5 Gy, 2 Gy et 1 Gy en cm³.

Soit un volume moyen de 2 169 cm³ +/- SE 138 cm³ de tissus sains irradié à 5 Gy, un volume moyen de 4 389 cm³ +/- SE 274 cm³ de tissus sains irradiés à 2 Gy et un volume moyen de 7 532 cm³ +/- SE 653 cm³ de tissus sains irradiés à 1 Gy.

Cette notion nous amènera à discuter plus loin des critères de qualité dosimétriques à adopter à l'avenir.

III. Physiques, radiobiologiques

III.1. Physique

Comme nous l'avons évoqué dans le cadre des protocoles de qualité dosimétriques. L'influence du type de TPS utilisé sur la dosimétrie a été rapidement mis en évidence. Cette influence est majeure dans le cadre de l'irradiation de tumeurs de faible volume intra parenchymateuse et pour de fortes doses par fraction. La radiothérapie stéréotaxique pulmonaire est donc particulièrement concernée par cette problématique.

Ainsi dans le cadre du protocole multicentrique du RTOG 0236, les investigateurs décidèrent d'homogénéiser la dose de prescription, les critères de qualité dosimétriques et le type de TPS à utiliser. Une prescription de 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % pour les tumeurs périphériques et de 50 Gy en 4 fractions sur l'isodose 80 % pour les tumeurs centrales sur la même isodose en utilisant un TPS ne prenant pas en compte les différences de densités tissulaires a alors été décidée [111]. Une étude dosimétrique devant être réalisée dans un second temps pour comparer les dosimétries des traitements réalisés à une nouvelle simulation du traitement par un TPS prenant en compte les différences de densité tissulaire [55].

En 2009, Xiao et al. publiaient cette évaluation qui montrait des différences significatives en fonction de la prise en compte ou non des différences de densité tissulaire. Ainsi le contrôle, par algorithme prenant en compte les différences de densité tissulaire, mettait en évidence, pour les patients traités à partir d'une dosimétrie calculée par l'algorithme initial, une diminution de 10 % de la dose reçue sur 95 % du PTV et une augmentation de la dose reçue par les tissus péri-tumoraux soit une dose à 2 cm du PTV qui passait de 35,2 à 38,5 Gy (Figure 73).

Leur conclusion était de continuer de réaliser les dosimétries en ne prenant pas en compte les différences de densité tissulaire pour les protocoles multicentriques. Pour les centres souhaitant réaliser une dosimétrie avec un TPS prenant en compte les différence de densité tissulaire, la proposition était de baisser la dose prescrite à 54 Gy en 3 fractions pour les lésions périphériques pour éviter un surdosage (Figure 73).

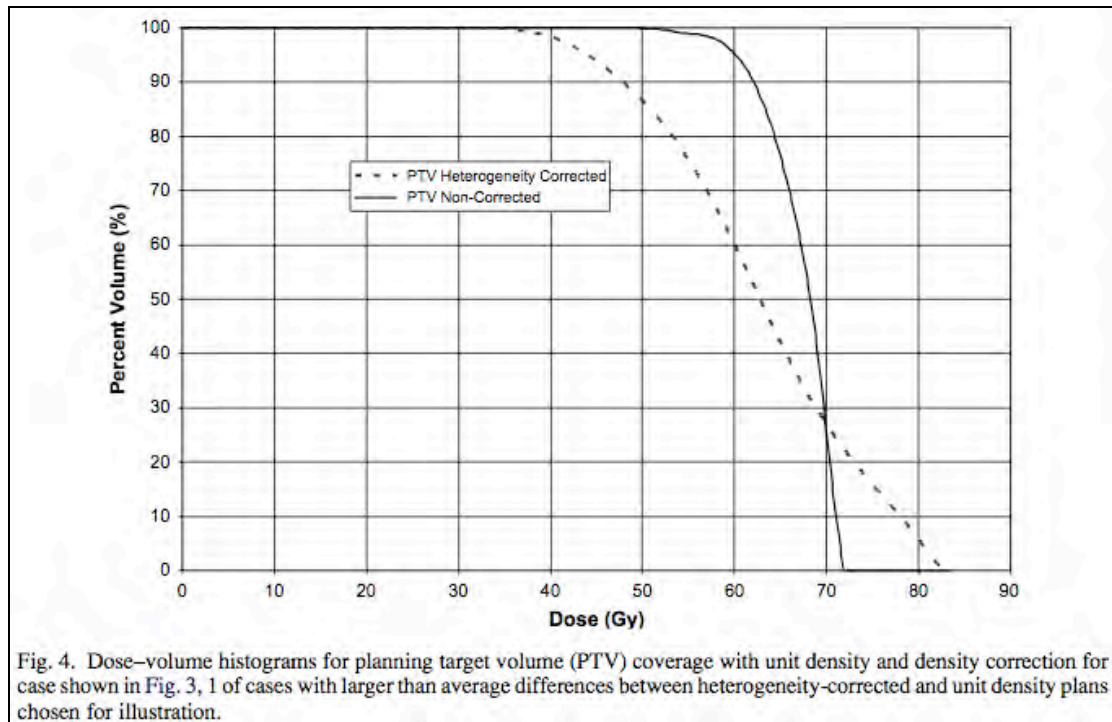


Figure 73 : histogrammes dose-volume montrant sans et avec correction des hétérogénéités tissulaires (en pointillés bleu) la moindre couverture du PTV et la moindre homogénéité de dose au sein du PTV [75].

A un niveau supérieur, les algorithmes de calculs les plus évolués permettant une meilleure approche de l'équilibre électronique soit le devenir des électrons Compton et une meilleure approche des effets de surface soit l'effet build-up à l'interface parenchyme-tissus ont permis une approche encore plus réaliste de la dose réellement reçue (Figure 74). Hurkmans et al. publiaient en 2009 leurs recommandations pour l'implémentation d'un protocole de phase III comparant la chirurgie à la radiothérapie stéréotaxique. Ils regroupaient les algorithmes de calcul en 3 types différents :

- **Type A** associant les algorithmes prenant en compte les hétérogénéités par Effective Path Length soit I-PlanDose/PB, Eclipse ModBatho ou Xio/Convolution en fonction des fabricants;
- **Type B** algorithmes plus évolués par une meilleure évaluation de l'équilibre électronique : Pinnacle/Collapse Cone, Eclipse/AAA, Xio Superposition, et XVMC algorithme commercial intégrant le Monte-Carlo toujours en fonction des différents fabricants et
- **Type C** ne prenant pas en compte les différences de densité tissulaire.

Ils démontraient en comparant des dosimétries recalculées par ces différents algorithmes:

- Un sous dosage médian de la cible de 8 % par les algorithmes de type A mis en évidence par la simulation secondaire par un algorithme de type B; cette différence était maximale pour les cibles de moins de 100 cm³ et pour une énergie supérieure à 6 MV.
- La différence maximale du nombre d'UM pour obtenir une dosimétrie identique avec un algorithme de type B était de 26 % d'unités moniteurs à ajouter.
- La difficulté à obtenir un indice de conformation satisfaisant avec un algorithme de groupe B du fait de l'effet de surface pris en compte.
- Une dose reçue par les tissus péri tumoraux plus importante que prévue par les algorithmes de type A.

Ils adaptaient ainsi la dose prescrite en fonction du type de TPS utilisé soit 54 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % pour les lésions périphériques et 55 Gy en 5 fractions sur l'isodose 80 % pour les lésions centrales en cas d'utilisation d'un algorithme de type B. Ils adaptaient de la même façon les contraintes dosimétriques en fonction de l'algorithme utilisé et de la taille tumorale [59] (voir en annexe).

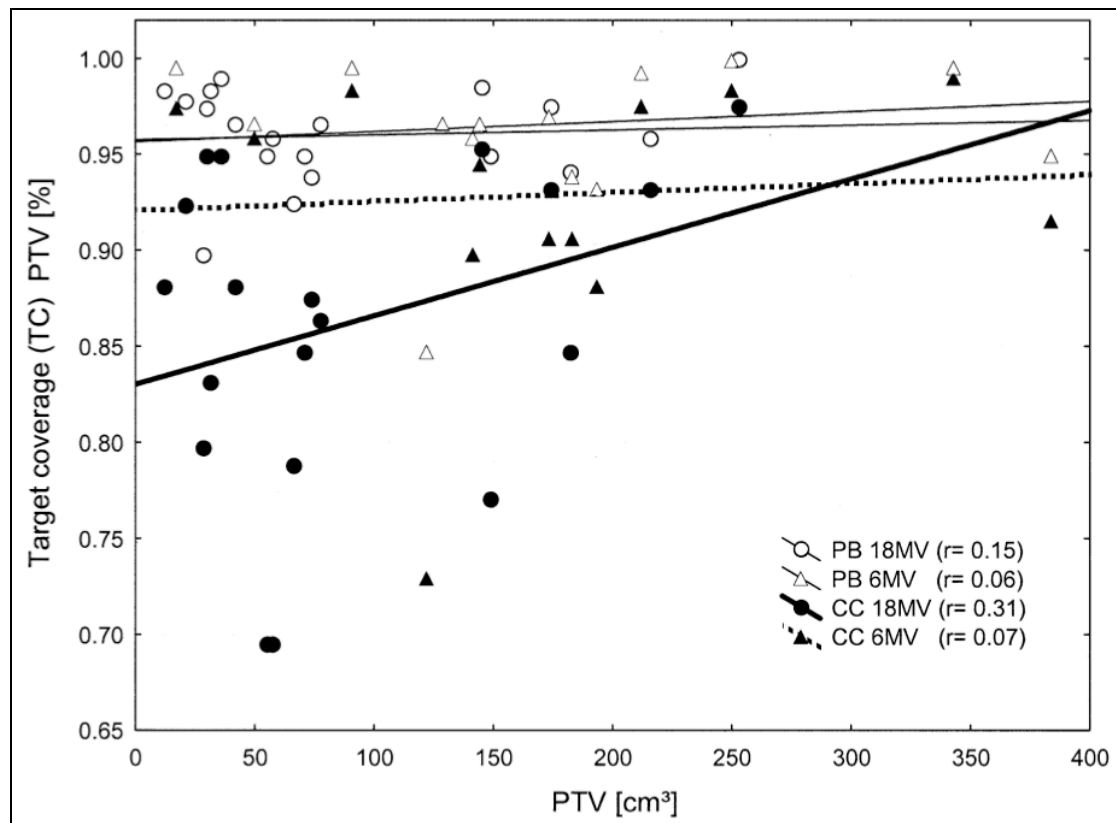


Figure 74 : différences dans la couverture de la cible entre la dosimétrie primitive “théorique” par Pencil Beam en blanc et la dosimétrie recalculée par un algorithme de type Collapse Cone plus avancé en noir [164]. On observe la variabilité des données énoncées ci-dessus en fonction du volume tumoral et de l’énergie utilisée.

Plusieurs études montrent les mêmes données dans le cadre des traitements par Cyberknife® [105, 165].

Il apparaît donc qu’en fonction de l’algorithme utilisé la modélisation de la répartition de la dose au sein de la lésion cible et des tissus sains soit très différente posant un problème supplémentaire dans l’évaluation de nos pratiques dans le cadre de tumeurs de volume faible situées au sein d’un tissu de densité très différente soit une majorité sinon la totalité de nos patients.

Ainsi, les patients traités dans notre étude l’étaient en fonction d’une dosimétrie réalisée par un algorithme de calcul Accuray®/ Ray Tracing prenant en compte les différences de densité tissulaire par calcul de type EPL soit un algorithme de type A. Le volume moyen des cibles traitées est de $39\,465\text{ mm}^3 \pm 4\,152\text{ mm}^3$ avec un minimum à $7\,370\text{ mm}^3$ et un maximum de $170\,761\text{ mm}^3$.

La dose prescrite dans notre institution découle du protocole Lung Stars du M.D. Anderson lui-même en rapport avec les protocoles du RTOG. Toutefois nous voyons ici que la recommandation de diminution de dose en cas d'utilisation d'un algorithme prenant en compte les différences de densité n'a pas été suivie. Notre prescription en comparaison "réelle" est donc augmentée de 10 % pour les lésions périphériques par rapport aux données du RTOG.

Par rapport au protocole du ROSEL, notre prescription est en accord avec leurs recommandations concernant les lésions périphériques traitées par un algorithme de type A soit un traitement à 3 fois 18 à 20 Gy sur l'isodose 80 %. Notre dose prescrite aux lésions centrales de 50 Gy en 4 fractions sur l'isodose 80 % est par contre différente de leur recommandation de 55 Gy en 5 fractions pour ce type d'algorithme et ce type de lésion.

Les données récentes de recherche en physique médicale interrogent plusieurs axes: soit une modification de l'isodose de prescription, soit une adaptation de la dose en prescrite en fonction de la localisation et de la taille tumorale (éventuellement de la technique utilisée).

La modification de l'isodose de prescription fait écho à la diversité de prescriptions relevées dans notre revue de la littérature. Devant les difficultés à assurer une couverture de la cible selon les anciens critères de qualité dosimétrique par un algorithme avancé de type B (comme démontré entre autres par l'équipe d'Hurkmans d' Eindhoven), les questions sur une modification de l'isodose de prescription et sur l'impact de cette modification sur les données dosimétriques en fonction de la localisation et de la taille tumorale ont été posées par l'équipe de Widder [163].

Ils montrent alors une diminution de la dose reçue aux tissus sains environnants déterminée par la V50 % en passant d'une isodose de prescription de 80 % à une isodose de prescription de 70 % au prix d'une dose maximale intra-tumorale plus élevée. Ceci étant vrai (avec des variations) pour toutes les tailles tumorales et toutes les localisations (Figure 75).

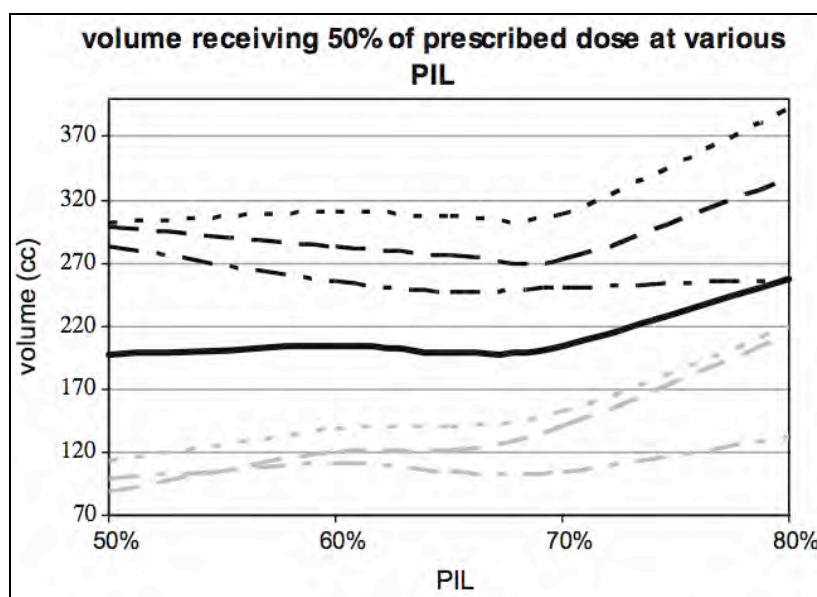


Figure 75 : V50 % en fonction de l'isodose de prescription, médiane en trait plein noirs.

La nécessité d'une modification de la dose prescrite en fonction de la taille et de la localisation tumorale en cas d'utilisation d'un algorithme de calcul plus avancé de type B a été soulevée par plusieurs équipes.

Ainsi Van der Voort van Zyp et al. reprenaient 53 dosimétries appliquées par Cyberknife® à l'aide de l'algorithme Ray Tracing™ de type A et les recalculaient par algorithme commercial Accuray® intégrant des calculs Monte Carlo [105]. Observant les mêmes différences sus-citées, ils proposaient comme conversion :

- Pour les lésions périphériques traitées initialement à 3 fois 20 Gy, une conversion à 3 fois 16 Gy pour les tumeurs de moins de 3 cm, 3 fois 17 Gy pour les tumeurs de 3 à 5 cm et 3 fois 18 Gy pour les tumeurs de plus de 5 cm.
- Pour les lésions centrales proches de l'oesophage initialement traitées à 6 fois 8 Gy, une conversion à 6 fois 7 Gy pour les tumeurs de 3 à 5 cm et à 6 fois 7,3 Gy pour les lésions de plus de 5 cm.
- Pour les lésions centrales initialement traitées à 5 fois 12 Gy, une conversion à 5 fois 10,4 Gy pour les lésions de 3 à 5 cm et à 5 fois 11 Gy pour les lésions pour les lésions de plus de 5 cm.

Pour conclure sur cette problématique des algorithmes de calculs en radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, il faut citer les recommandations de l'EORTC publiées en décembre 2010. Au sujet de la prise en compte des algorithmes de calculs, ils recommandent l'utilisation d'algorithme de calculs de type B plus avancés dès qu'ils sont implantés. Ils précisent que leur utilisation implique une adaptation des modalités de prescription et de validation des dosimétries [166].

III.2. **Radiobiologie**

Comme nous l'avons déjà évoqué dans la première partie. Les modalités d'action de la radiothérapie fortement hyperfractionnées sont mal approchées par le modèle linéaire-quadratique [54] bien que certaines publications ne soient pas en accord avec cette idée [167]. Les données de laboratoire sont discordantes mais montrent à priori in vivo une efficacité de l'hypofractionnement supérieure à celle prévue par le modèle linéaire-quadratique sur une notion d'effet direct sur l'endothélium et sur les cellules du stroma déjà évoqué en première partie [168]. Les modèles cliniques sont moins univoques [169].

La recherche de modèles mathématiques explicatifs plus fidèles est toujours en cours.

L'utilisation d'une association entre le modèle linéaire-quadratique et le modèle multi-target sous le nom de Universal Survival Curve (USC) est fréquemment citée et mérite donc d'être notée ici. Park et al. ont créé ce modèle et l'ont testé dans leur publication de 2008 [170]. Ce modèle associe le modèle linéaire-quadratique (qui repose sur l'évaluation du nombre de lésions létales et sub-létales dans la cellule et leur proportion en fonction du type de tissus) utilisé pour les faibles doses par fraction et le modèle multi-target (qui repose sur le nombre de cibles à atteindre pour interrompre la clonogénicité cellulaire) pour les fortes doses par fraction.

Ce dernier modèle est représenté par une tangente à la courbe de survie obtenue par le modèle linéaire-quadratique en un point défini par une dose DT de transition entre les modèles, calculée en fonction de chaque type cellulaire sur les paramètres du modèle multi-target (Figure 76).

Celui-ci était validé dans leur publication par un modèle expérimental in vitro en attendant une validation in vivo puis clinique.

Il faut noter ici que même en cas de fractionnement normal, le modèle linéaire-quadratique est surtout validé pour prédire les toxicités aiguës ou chroniques en fonction du fractionnement et du type de tissus. Celui-ci ne prend pas en compte des éléments essentiels que sont la dose totale et le volume traité et n'est pas prévu pour prédire l'efficacité d'une procédure sur un tissu tumoral [171]. Les modifications apportées ci-dessus ne modifient pas ces limites.

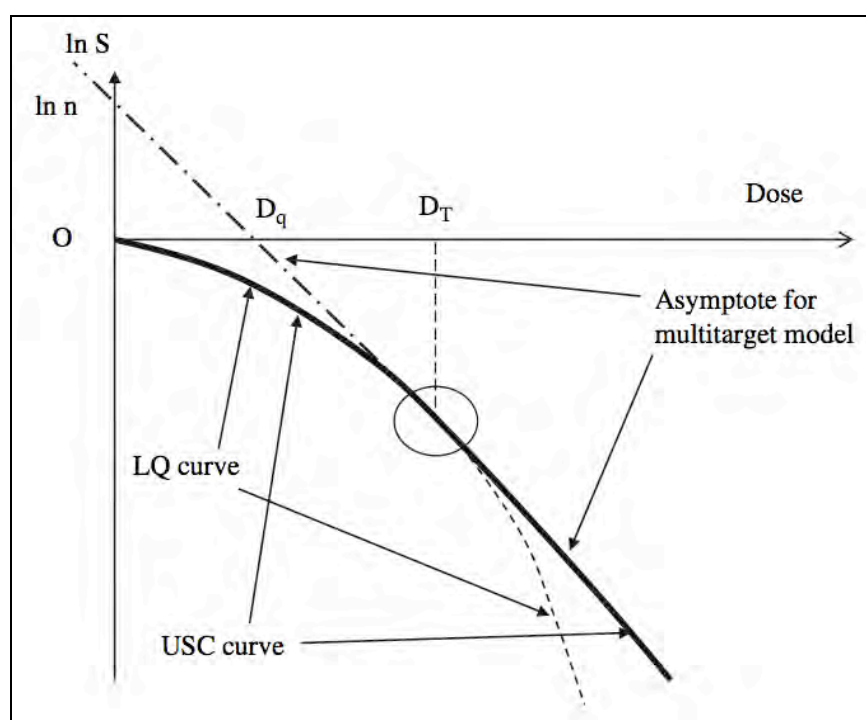


Figure 76 : transition du modèle linéaire-quadratique au modèle multi-target à la tangentielle de la courbe du modèle linéaire-quadratique en D_T réalisant le modèle USC.

De plus, nous avons pu voir dans la revue de la littérature que la comparaison des protocoles de fractionnement différents passe toujours actuellement par la comparaison de la BED soit en périphérie de la lésion soit au centre. Pour faciliter les comparaisons ultérieures et en accord avec les recommandations ICRU n°83 concernant le dose reporting en IMRT [172], nous avons privilégié ici le rapport de la dose au PTV par l'utilisation de la D_{95} soit la dose reçue par 95 % du volume du PTV.

Pour conclure la partie radiobiologique il nous faut évoquer les recherches actuelles concernant les marqueurs individuels de radiosensibilité.

Au-delà des maladies génétiques radiosensibilisantes qui contre-indiquent toute irradiation tels l'ataxie-télangiectasie et le syndrome de Cockayne et qui sont identifiables; existe tout un champ de variabilité de réactions aiguës ou chroniques à l'irradiation d'un patient à l'autre dont les déterminants intrinsèques restent à déterminer [171]. Les recherches actuelles se concentrent sur les SNP en lien avec les gènes codants pour des protéines impliquées dans les mécanismes de réparation de l'ADN [173, 174] ou en lien avec des séquences censées être non codantes [175] ou se concentrent encore sur les scores d'apoptose lymphocytaires induites par l'irradiation [176].

Aucune de ces approches n'ayant à l'heure actuelle de validation clinique dans le champ de la radiothérapie normofractionnée, leur utilisation en radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée n'est probablement pas proche.

III.3. Conclusion perspectives physiques et radiobiologiques

L'ensemble de ces données de perspectives concernant l'aspect physique, dosimétrique et radiobiologique se conjugue dans la problématique des critères de qualité dosimétriques à adopter et en particulier dans le domaine des faibles doses. Nous avons vu dans la discussion les différents protocoles publiés et dans ce même chapitre les modifications induites par l'apport d'un algorithme de calcul plus fidèle. Les critères de qualité dosimétriques des principaux protocoles sont rappelés en annexe. Si nous reprenons la publication de Xiao et al, celui-ci distingue, pour le contrôle de la dose aux tissus sains, deux niveaux dans les recommandations.

- D'abord les recommandations pour les hauts niveaux de dose qui se résume à l'indice de conformation qui est là pour s'assurer que les très hautes doses restent circonscrites à la lésion cible;
- ensuite les recommandations pour les niveaux de dose intermédiaires que sont le R50 %, la D2cm soit la dose reçue à 2 cm du PTV et la V20 Gy soit le volume de poumon sain recevant plus de 20 Gy qui sont là pour limiter le volume sain irradiés à des doses moyennes responsables de toxicité dont l'incidence et la gravité sont censés dépendre de façon déterministe à la dose reçue (par volume) de l'organe concerné.
- La troisième et dernière pourrait concerner les faibles doses délivrées mais ces recommandations manquent dans la littérature.

Timmerman et al. évoquaient cette problématique en publiant les modalités de contrôle du protocole RTOG 0236 en notant alors que la priorité était à apporter au contrôle des fortes doses. L'augmentation du volume irradié à faibles doses étant alors une conséquence directe qui n'était pas modifiable. La conséquence de celle-ci en terme de carcinogenèse secondaire étant probable mais non quantifiable du fait de la nature du risque non plus déterministe mais stochastique [55, 171].

La question du risque stochastique de carcinogenèse radio-induite est trop vaste pour être reprise ici. On peut toutefois noter que :

- Les données récentes vont vers l'existence d'un seuil de dose et de débit de dose en dessous desquels le risque carcinogène serait nul, voire, en dessous

duquel un effet hormesis d'induction de lyse des cellules aux génomes instables permettrait un effet préventif [177].

- L'effet de carcinogenèse semble dépendre en premier lieu du débit de dose venant favoriser alors les traitements par curiethérapie à bas débit de dose et les traitements hyperfractionnés [177].
- L'effet de carcinogenèse dépend du volume traité à une dose dont la valeur peut aller de 0,5 Gy à 3 Gy en fonction des données publiées [171, 178].

La question associée est de savoir si l'irradiation à dose faible ne concerne que le risque de carcinogenèse. En radiothérapie thoracique normofractionnée, le rôle potentiel des données du V5 et V13 sur l'incidence et la gravité de la pneumopathie radique est connu [179]. Notre exemple de lien entre la V5 et la baisse du DLCO secondaire est un argument pour une implication des faibles doses dans une toxicité pulmonaire à la radiothérapie hypofractionnée.

Ainsi, une étude plus précise des volumes traités à faible dose nous paraît important à réaliser à l'avenir dans un cadre qui dépasse le risque de carcinogenèse (qui n'est pas la problématique première dans notre population traitée), mais qui implique l'évaluation du retentissement pulmonaire de cette procédure. La publication de contraintes dosimétriques sur les faibles doses qui en découlera devrait permettre d'améliorer encore un index thérapeutique déjà favorable.

IV. Conclusion partie IV

Ainsi l'avenir de la radiothérapie stéréotaxique thoracique nous semble se profiler vers une adaptation du traitement proposé en terme de modalité de suivi de la cible, de dose totale et de dose par fraction en fonction :

- de l'objectif thérapeutique précis dépendant d'une évaluation juste des fragilités du patient, des symptômes liés à la maladie, des pronostics du cancer et des comorbidités et des risques induits par les procédures mises en jeu.
- de la taille tumorale et de sa localisation.
- et de la technologie employée en terme balistique, dosimétrique et de type de suivi de cible envisagé.

Partie V : Conclusion

La série de patients traités au Centre Alexis Vautrin montre que la radiothérapie stéréotaxique des carcinomes bronchiques non à petites cellules localisés est un traitement efficace en terme de contrôle local, de survie sans récurrence et de survie globale.

Cette efficacité s'accompagne d'une toxicité modeste axée sur une toxicité pulmonaire radiologique.

La comparaison aux autres séries de radiothérapie stéréotaxique permet de montrer une efficacité répondant aux meilleurs séries publiées et une toxicité dont l'originalité réside dans une proportion moindre de toxicité pariétale et cutanée et une toxicité pulmonaire relativement fréquente bien que restant asymptomatique pour la majorité des patients.

Les particularités des patients concernés par cette technique doivent nous pousser à renforcer l'évaluation initiale notamment sur le versant oncogériatrique et à rechercher des modalités d'amélioration des protocoles de traitement pouvant s'adresser à cette population.

Les enjeux futurs sont multiples et mouvants entre les progrès en technique de traitements, en modélisation de la dose reçue et en connaissance de la radiobiologie qui impactent in fine notre approche clinique.

Au milieu de cet environnement technologique avancé qu'est le Cyberknife®, il apparaît que l'enjeu principal de notre approche reste la bonne évaluation clinique qu'elle soit initiale ou à distance.

Partie VI : article soumis à publication

RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DES TUMEURS BRONCHIQUES LOCALISÉES : EXPÉRIENCE DU CENTRE ALEXIS VAUTRIN.

Résumé

Patients et méthodes : Entre Janvier 2007 et Avril 2011, 57 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localisé ont reçu une radiothérapie hypofractionnée à 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % pour les 43 lésions périphériques et à 50 Gy en 4 fractions sur l'isodose 80 % pour les 14 lésions centrales. La dosimétrie a été réalisée sur logiciel Multiplan® utilisant un algorithme de calcul corrigeant les différences de densité tissulaire.

Résultats : L'âge médian des patients est de 72 ans et la durée médiane de suivi de 19,7 mois. Les indices de comorbidité du Charlson non ajusté sur l'âge (médiane de 4,6; min de 1 et max à 10) et du CIRS-G (médiane de 5, min 1 et max à 12) sont élevés signe d'une population particulièrement fragile. La survie globale est de 79 % au suivi médian, 91,6 % à 1 an, 71,3 % à 2 ans et 64,2 % à 3 ans. La survie sans progression est de 83,7 % à 1 an, 61,4 % à 2 ans et 49 % à 3 ans. La médiane de survie sans progression est de 35,3 mois. La survie spécifique est de 95,6 % à 1 an et 88,6 % à 2 ans et 3 ans. 3 patients ont présentés une récurrence locale. La survie sans récurrence locale est de 100 % à 1 an, 95 % à 2 ans et 88,7 % à 3 ans. 12 patients sont décédés dont 4 sur l'évolution de leur pathologie néoplasique. Les toxicités observées cliniques ou radiologiques sont par ailleurs modestes. Les données ventilatoires ne sont pas significativement modifiées par le traitement en dehors d'une baisse du DLCO moyenne de 3,59 % de la valeur théorique (IC95% 0,14%-7%, p=0,042).

Conclusion : Notre expérience correspond aux meilleures données de la littérature actuelle en terme d'efficacité. La toxicité est modeste malgré la fragilité de la population étudiée. Ainsi cette technique de traitement se positionne comme une bonne alternative pour les patients à risque opératoire élevé.

Mots clés : CBNPC localisé, radiothérapie stéréotaxique, cyberknife, survie, toxicité

Introduction

Le cancer bronchique est le cancer le plus fréquent dans le monde avec, en 2002, 1,35 million de nouveaux cas dont 965 000 cas chez les hommes et 387 000 chez les femmes. C'est aussi la cause la plus fréquente de décès par cancer avec 1,18 million de décès la même année [1]. De 1996 à 2004, aux Etats-Unis, la survie globale à 5 ans des cancers bronchiques tous stades et histologies confondues était de 15.2 % contre 12,5 % entre 1974 et 1976 [4]. Sur cette période, 16 % des cancers bronchiques étaient diagnostiqués à un stade localisé; 25 % à un stade localement avancé (envahissement médiastinal ganglionnaire ou par contiguité) et 51 % à un stade métastatique. Les données de survie globale à 5 ans étaient: 49,5 % pour les patients à un stade localisés, 20,6 % pour les stades localement avancés et 2,8 % pour les stades métastatiques.

Le traitement de référence pour ces cancers de stade I soit la lobectomie avec curage médiastinal permet d'obtenir une survie globale à 5 ans de 45 à 65 % en fonction du stade tumoral IA ou IB et en fonction de la localisation tumorale. La notion de résecabilité est liée à l'extension de la maladie et à la possibilité de réaliser une résection R0. Elle s'appuie donc sur le bilan d'extension initial et sur l'expérience de l'équipe chirurgicale. Une aide est apportée par les recommandations françaises [22], européennes [29] et nord-américaines [23, 30, 31]. Actuellement, approximativement 25 % des patients diagnostiqués avec un CBNPC localisé (stade I clinique) ne pourront pas être opérés notamment sur la présence de maladies cardio-vasculaires ou pulmonaires [32]. Pour ces patients, plusieurs modalités de traitement sont accessibles. Dans ce cadre, la radiothérapie normofractionnée est insuffisante pour obtenir un contrôle local satisfaisant et les différentes modalités d'amélioration de l'efficacité par modification du fractionnement ou par association à des traitements systémiques se heurtent à un index thérapeutique défavorable avec une surtoxicité problématique chez des patients à l'état général déjà altéré par leurs pathologies cardiaques et pulmonaires associées [47].

C'est dans ce cadre que se situe la radiothérapie stéréotaxique bronchique depuis les premières publications de Blomgren et al. [103]. Ce traitement a fait l'objet de nombreux protocoles de phase I pour déterminer les niveaux de dose délivrable et les

premiers éléments de toxicité [60-62, 69, 78, 81, 103, 180]. Ceux-ci ont aboutis aux principaux schémas actuels dont le standard des essais du RTOG de 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % pour les lésions périphériques et de 54 Gy en 4 fractions sur l'isodose 80 % pour les lésions centrales [55].

Les essais de phase II uni ou multicentriques et les études rétrospectives ont ensuite pu nous donner les premiers éléments de résultats en terme d'efficacité et de toxicité [111, 134] voire étudier certains aspects de la toxicité [87] ou des données de qualité de vie après traitement [130]. Les résultats de cette procédure font déjà l'objet d'articles de revue mettant en évidence un intérêt en terme de survie globale de 83 %, 65,4 % et 55,9 % respectivement à 1, 2 et 3 ans et en terme de contrôle local de 92 %, 88 % et 84 % respectivement à 1, 2 et 3 ans dans la revue de Chi et al. incluant des données publiées disparates [85].

Les protocoles de phase III tels le protocole du ROSEL [59] et le Lung Cancer Star du M.D. Anderson comparant la chirurgie immédiate à une radiothérapie stéréotaxique suivi d'une chirurgie de rattrapage sont en cours.

Depuis Février 2007, le service de radiothérapie du Centre Alexis Vautrin traite, ses patients atteints de carcinomes bronchiques localisés de stade Ia, Ib et II N0 présentant une contre-indication chirurgicale, par radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique par technique Cyberknife®. Nous réalisons ici une étude rétrospective des 57 patients traités par radiothérapie stéréotaxique de Février 2007 à Avril 2011 pour évaluer nos résultats en terme d'efficacité et de tolérance et préparer les prochaines évolutions technologiques par modification des algorithmes de calcul.

Patients et Méthodes

Patients

Les critères d'inclusion sont: carcinome bronchique non à petites cellules localisés au thorax sans évolution métastatique ou régionale prouvée, traités à dose curative par radiothérapie stéréotaxique, sur contre-indication chirurgicale ou refus du patient, absence d'autre traitement local sur les tumeurs (3 patients ont reçus au préalable une chimiothérapie), preuve histologique de l'atteinte tumorale ou présence de critères diagnostiques fort pour une atteinte cancéreuse par Pet-TDM et exclusion des diagnostics différentiels (arguments utilisés pour 14 patients ayant été traités sans

de preuve histologique). La décision de contre-indication chirurgicale est prise en réunion de concertation pluri-disciplinaire incluant des chirurgiens thoraciques spécialisés en chirurgie oncologique.

Les indications de traitement par Cyberknife reposent sur une contre-indication à la chirurgie pour 49 patients et un refus de la chirurgie pour 8 patients. Pour les 49 patients ayant une contre-indication chirurgicale, 2 patients sont contre-indiqués sur une altération de l'état général, 10 patients sur une atteinte multi-pathologique (le plus souvent à la fois cardiaque, pulmonaire et vasculaire), 5 patients sur une pathologie cardiaque et 32 patients sur leur comorbidité pulmonaire. Les antécédents pulmonaires sont marqués par une BPCO très fréquente soit une prévalence de 66 % de classe spiromérique médiane de 3 et d'origine post-tabagique sur un nombre médian de paquets-années de 40 +/- 12. Les données ventilatoires initiales sont présentées au tableau 3. Les comorbidités cardio-vasculaires sont fréquentes: 20 cas d'insuffisance cardiaque associée à une FeVG médiane de 40 % et par ailleurs 7 cas d'antécédents de troubles du rythme, 18 cas d'atteinte vasculaire périphérique et 10 cas d'antécédents d'infarctus myocardique.

La stadification TNM 2009 des lésions: 18 T1a (31,6 %), 24 T1b (42,1 %), 12 T2a (21 %), 1 T2b (1,7 %), 2 T3 (3,5 %). La taille des lésions est en moyenne de 28,2 mm +/- SE 1,6 mm. La différenciation histologique déclarée sur les 43 données anatomopathologiques est : 9 bien différencié (20,39 %), 29 moyennement différencié (67,4 %), 5 peu différencié (11,6 %). L'histologie est disponible pour 43 patients (75,4 %). Quand l'histologie est accessible elle se répartit entre 19 adénocarcinomes, 20 carcinomes épidermoïdes, 1 carcinome bronchiolo-alvéolaire et 3 carcinomes à grandes cellules.

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le tableau 1 et les caractéristiques histologiques dans le tableau 2.

Variable		N (%)
Sexe	Homme	47 (83 %)
	Femme	10 (17 %)
OMS	0	19 (33,3%)

	1	27 (47,3 %)
	2	10 (17,5 %)
	3	1 (1,9 %)
Age	Médian (min-max)	72 (53-84)
Tabac	PA médian	40
Amiante	Fréquence d'exposition	7 (12,3 %)
BPCO	prévalence	38 (66,6 %)
Stade BPCO	médian	3
	I	2 (5,2 %)
	II	8 (21,2 %)
	III	17 (44,7 %)
	IV	11 (28,9 %)
ATCD cardio-vasculaires	prévalence	43 (75,4 %)
Insuffisance cardiaque	prévalence	20 (46 %)
	FeVG moyen	40 %
Antécédent de cancer	taux	50,8 %
Score Charlson ajusté	médian	7,12
	< 6	14 (24,5 %)
	> 6	43 (75,5 %)
Score CIRS-G	médian	6 (2 – 16)
Dyspnée	prévalence	54 (94,7 %)
Classe NYHA	I	16 (29,6 %)
	II	23 (42,6 %)
	III	15 (27,8 %)
	IV	0
Echelle Sadoul	0	4 (7,5 %)
	1	18 (33,3 %)
	2	18 (33,3 %)

	3	14 (25,9 %)
	4	0

Tableau 1 : caractéristiques cliniques de la population étudiée.

Type histologique		ADK	19 (33,3 %)	
		CE	20 (35,2 %)	
		CGC	3 (5,3 %)	
		CBA	1 (1,7 %)	
		NR	14 (24,5 %)	
Localisation	Droite	35 (61,4 %)	LSD	20
			LM	2
			LID	13
	Gauche	22 (38,6 %)	LSG	14
			LIG	8
Localisation	centrale	14 (24,6 %)		
	périphérique	43 (75,4 %)		
Stades UICC	Stade Ia	42 (73,7 %)		
	Stade Ib	12 (21 %)		
	Stade Iia	1 (1,7 %)		
	Stade Iib	2 (3,4 %)		
TNM	1a	18	1	73,7 %
	1b	24		
	2a	12	2	22,8 %
	2b	1		
	3	2	3	3,5 %
Taille tumorale	Médian (mm)	27	Min: 13	Max: 71

Tableau 2 : caractéristiques carcinologiques de la population étudiée.

Variable	Unité	Valeur	IC 95%
VEMS	Litres	1,42	1,34 – 1,74
	% théorique	55	52 - 67
DLCO	% théorique	61	54 - 68
DLCO/VA	% théorique	85	72 - 88
CPT	% théorique	97	88 - 109
CV	% théorique	79	72 - 88

Tableau 3 : caractéristiques ventilatoires initiales.

Traitement Les traitements par stéréotaxie thoracique sont réalisés au Centre Alexis Vautrin par le système de radiochirurgie robotisé guidé par l'imagerie, Cyberknife®. Ce système utilise pour la réalisation de champs multiples et non coplanaires, un bras robotisé à 6 axes passant potentiellement par 110 noeuds qui, en associant 12 angles possibles par noeud permet un nombre théorique de 1320 positions de traitements différentes. Ce système utilise pour la détermination de la position de la cible pendant le temps de l'irradiation, un système Synchrony™ de repérage infra-rouge de capteurs (diodes) situés sur le torse du patient pendant le traitement corrélé à la position de repères internes que ce soit des grains fiduciaires, des coils intra-vasculaires ou le repérage direct de la tumeur par XSightLung™ et pour le repérage de ces marqueurs internes un système de localisation radiographique constitué de 2 tubes à rayons X fixés au plafond de la salle de traitement, de chaque côté de la table robotisée. La pose de grains fiduciaires ou de coils intra-vasculaires est réalisée au sein du service de radiologie du Professeur Régent du CHU Nancy, site de Brabois.

La dose prescrite et l'isodose de prescription rejoignent les protocoles nord-américains du RTOG préconisant la délivrance d'une dose de 50 Gy en 4 fractions (2 fractions par semaine) sur l'isodose 80 % pour les lésions centrales définies par une position située dans une aire de 2 cm autour de la trachée et des axes bronchiques principaux et la délivrance d'une dose de 60 Gy en 3 fractions pour les lésions périphériques. La délinéation comprend pour la lésion cible, le contourage du GTV sur le scanner de centrage en fenêtre parenchymateuse, (-600/+1600) éventuellement aidé par l'examen du Pet-TDM pré-thérapeutique en cas de doutes sur l'étendue de

l'extension pleurale ou médiastinale. L'extension géométrique 3D du CTV se fait ensuite avec une marge de 2 mm en excluant les volumes inappropriés. Le PTV est obtenu par addition d'une marge géométrique 3D de 3 mm. Les critères de qualité pour la couverture du PTV sont que 95 % du PTV doit recevoir la dose prescrite et 99 % du PTV doit recevoir plus de 90 % de la dose prescrite et pour la qualité de la conformation, l'index de conformité doit être inférieur à 1,4. Pour les contraintes de doses aux organes à risques, les recommandations du RTOG et du protocole Lung Cancer Stars du MDA sont appliquées en prenant en compte le nombre de fractions (tableau 4).

Organe	3 fractions	4 fractions
canal médullaire	maximum < 18 Gy#°	maximum < 20 Gy ° <= 1cc 20 Gy <= 10 cc 15 Gy
plexus brachial	maximum < 24 Gy#°	maximum < 40 Gy ° <= 10cc 35 Gy
œsophage	maximum < 27 Gy#°	<= 1cc 35 Gy ° <= 10 cc 30 Gy
Trachée et grosses bronches	maximum < 30 Gy#°	<= 1cc 35 Gy ° <= 10 cc 30 Gy
Coeur	maximum < 30 Gy#°	<= 1cc 45 Gy ° <= 10 cc 40 Gy
Gros vaisseaux	maximum < 30 Gy°	<= 1cc 45 Gy ° <= 10 cc 40 Gy
Foie sain (foie-CTV)	V15 < 700 cc ou <35% si volume de 2000 cc ! ^{DK}	V18 <35% §
Poumons (D+G –GTV)	V20<10% # SI EFR correcte ° V20 <20%, V10< 30%, V5 < 40%	V20<10% # SI EFR correcte ° V20 <20%, V10< 30%, V5 < 40%

Tableau 4 : contraintes aux organes à risque.

La dosimétrie est réalisée sur logiciel Accuray Multiplan™ intégrant un algorithme de calcul Ray Tracing prenant en compte les différences de densité tissulaire selon la méthode de l'Effective Path Length (EPL).

Suivi

Les patients sont revu à 3, 6, 12, 18 et 24 mois après le traitement par le médecin radiothérapeute. Ils sont par ailleurs suivi par le médecin pneumologue référent du patient. Le contrôle tumoral et les toxicités notamment pulmonaires sont appréciées sur des scanners d'évaluation à 3, 6 et 12 mois. Un TEP-TDM est réalisée à 6 mois et

1 an pour évaluer l'existence d'une récurrence régionale. Une exploration fonctionnelle respiratoire associant spirométrie, pléthysmographie et de mesure du transfert du CO est demandée avant le traitement. Ces examens sont répétés à 3 mois, 6 mois puis annuellement pour évaluer les conséquences fonctionnelles du traitement.

Objectifs

Le critère principal est la détermination des données de survie globale, survie spécifique, survie sans progression et de contrôle local chez les patients traités par radiothérapie stéréotaxique à visée curative à Nancy. Le critère secondaire est de déterminer les toxicités observées.

Après recueil des données sur logiciel microsoft Excel® et description des variables d'intérêt; une analyse univariée des déterminants est réalisée sur logiciel SAS et Prism5.0 par comparaison des courbes de survie Kaplan-Meier par test du Log-Rank et complétée par une analyse multi-variée des variables significatives par modèle de régression logistique de cox sur logiciel SAS (significativité statistique définie par p inférieur à 0,05 et intervalle de confiance à 95 % du hazard ratio ne contenant pas la valeur 1).

Résultats

Efficacité

57 patients ont été traités de Février 2007 à Avril 2011 par radiothérapie stéréotaxique à visée curative. Le suivi médian est de 19,7 mois (minimum de 4,5 mois, maximum de 60,6 mois). La survie globale est de 79 % au suivi médian, 91,6 % à 1 an, 71,3 % à 2 ans et 64,2 % à 3 ans. La survie sans progression est de 83,7 % à 1 an, 61,4 % à 2 ans et 49 % à 3 ans, la médiane de survie sans progression est de 35,3 mois. La survie sans récurrence locale est de 100 % à 1 an, 95 % à 2 ans et 88,7 % à 3 ans. La survie spécifique est de 95,6 % à 1 an et 88,6 % à 2 ans et 3 ans (figure 1 à 5, tableau 6). La cotation selon les critères RECIST 1.1 est à la date de point: 9 réponses complètes, 23 réponses partielles, 12 maladies stables et 13 maladies en progression (tableau 5). Le taux de réponse objective se situe à 56 %.

RC	RP	MS	MP
----	----	----	----

9 (15,7 %)	23 (40,3 %)	12 (21,2 %)	13 (22,8 %)
------------	-------------	-------------	-------------

Tableau 5 : Classification RECIST 1.1

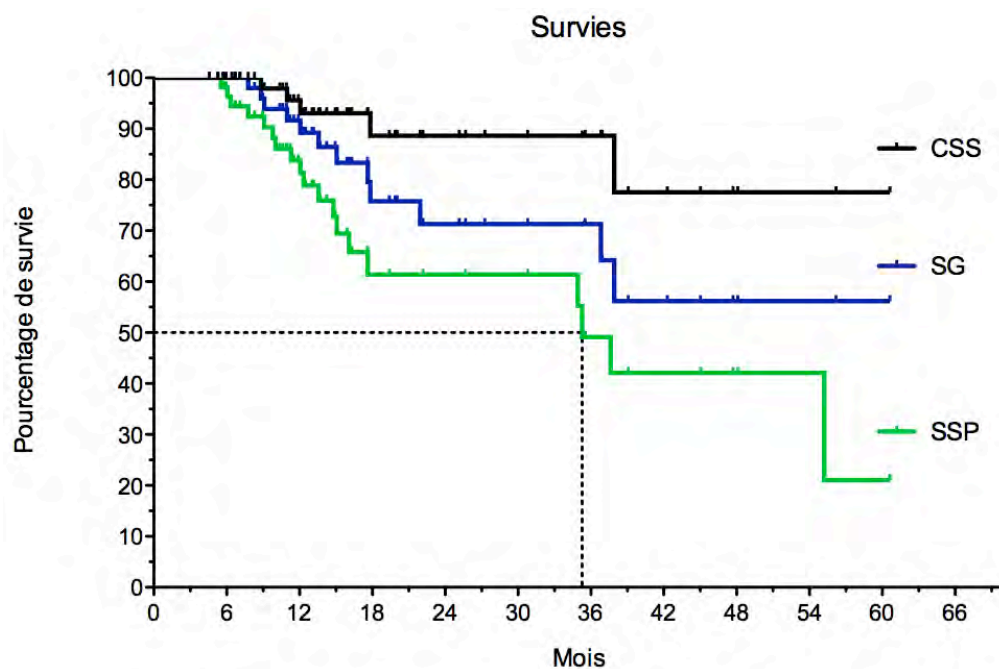


Figure 1 : Survie spécifique, survie globale et survie sans progression et médiane de survie sans progression.

Mois	0	6	12	18	24	30	36
SG	57	54	39	21	16	13	11
SSP	57	53	35	15	13	12	8

Tableau 6 : Nombre de personnes à risque à différents moments du suivi pour la survie globale et la survie sans progression.

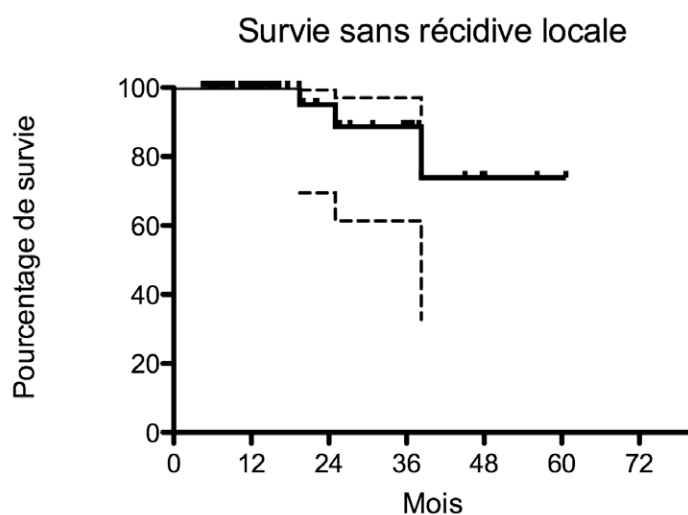


Figure 2 : Survie sans récurrence locale avec intervalle de confiance à 95 %.

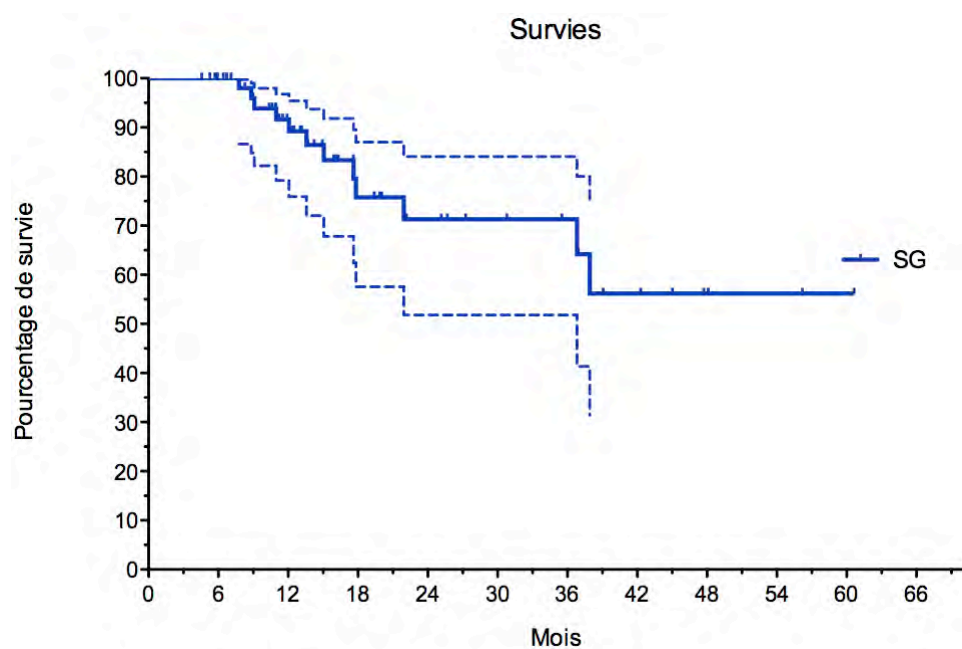


Figure 3 : Survie globale avec intervalle de confiance à 95 %.

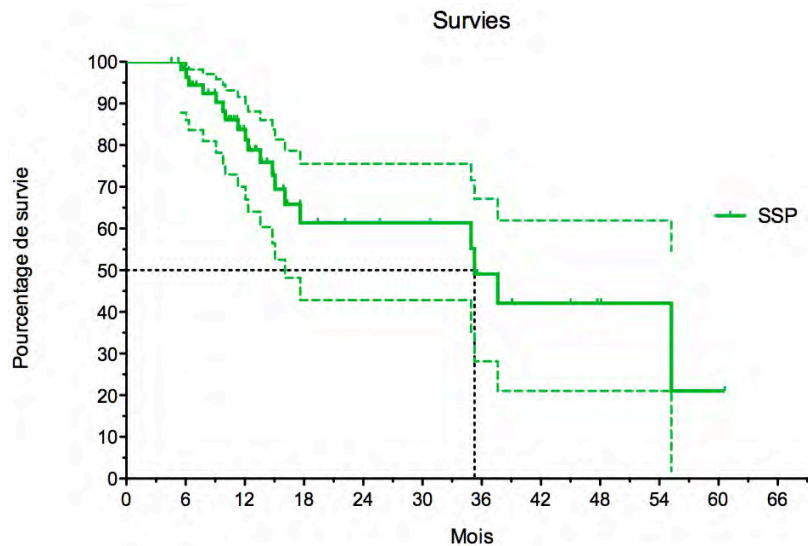


Figure 4 : Survie sans progression avec intervalle de confiance à 95 %.

Au cours du suivi, 12 patients sont décédés soit 21 % de la population. Les causes de décès furent: liées au cancer pour 4 patients, liées à une autre cause pour 7 patients et sur toxicité thoracique chez 1 patient. Les décès observés sur la durée du suivi se répartissent selon le tableau 7:

Sexe	OMS	Age	Charlson	Cause décès
M	1	78	6 - 3	Récidive M+ et second primitif vésical
M	1	80	9 - 6	Arrêt sur rétr. Aortique serré
M	1	76	7 - 4	HTIC sur M+ encéphalique
M	1	84	7 - 3	IDM
M	1	67	12 - 10	Ins. cardiaque
M	1	62	9 - 7	IDM
F	2	79	8 - 5	Decompensation Ins. respiratoire
M	1	61	5 - 3	Hémoptysie sur récurrence
M	1	59	8 - 7	PP radique, Dec Ins. respiratoire
M	1	73	8 - 5	Récurrence locale et M+
M	1	71	8 - 5	Atélectasie
M	3	68	11 - 9	Décomp. Ins respiratoire

Tableau 7 : étiologie des décès observés et données cliniques principales.

Les sites de progression se partagent entre: récurrence locale dans 3 cas, récurrence régionale dans 6 cas et récurrence à distance dans 10 cas pour un total de 13 patients ayant présentés une progression tumorale (figure 6).

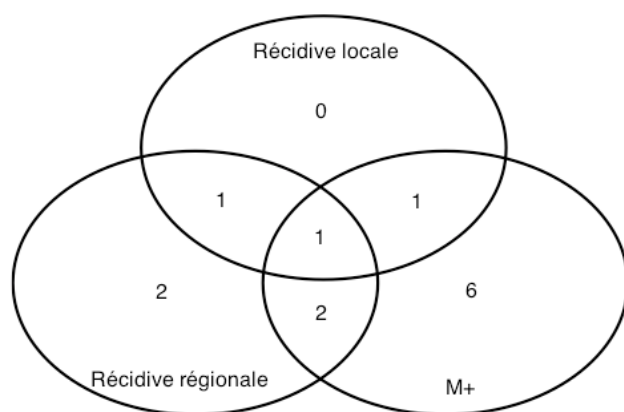


Figure 5 : sites de récurrence observés.

Toxicité

La toxicité pulmonaire chronique a concerné 26 patients soit 45,6 % de la population dont 69 % de grade 1 asymptomatique, 23 % de grade 2, 4 % de grade 3, aucun de grade 4 et 4 % de grade 5 (1 patient) pour la classification NCI-CTCAEV3.0 et une répartition selon SOMA-LENT selon le tableau 8.

Classification NCI-CTCAEV3.0				
Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
18 (69 %)	6 (23 %)	1 (4 %)	0	1 (4 %)
Classification SOMA-LENT				
Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	
13 (50 %)	11 (42,3 %)	2 (7,7 %)	0	

Tableau 8 : classification NCI-CTCAEV3.0 et SOMA-LENT des toxicités retrouvées.

La toxicité de grade 5 correspond au décès d'un patient traité en 2009 pour un carcinome épidermoïde T1aN0M0 du lobe inférieur droit aux antécédents d'insuffisance respiratoire post-pneumectomie gauche réalisée en 2006 (dyspnée initiale à 3 de Sadoul) et de maladie de Crohn. Le traitement a appliqué une dose de 50 Gy en 4 fractions sur l'isodose 80 % en 9 jours sur un PTV de 47 cc de volume. Les données dosimétriques sont: IC 1,27, R50% à 9,38, V20 pulmonaire à 10,8 %, V20

V13 à 23,6 % et V5 à 56 % pour une dose moyenne au poumon sain de 11,2 Gy. Ce patient a présenté une pneumopathie radique de grade radiologique 2 au SOMA-LENT décrite 8 mois après le traitement, non réversible par un traitement par corticothérapie. Une décompensation respiratoire aigüe a entraîné son décès le 17/09/2010 12 mois après sa prise en charge par radiothérapie.

Les pneumothorax iatrogènes furent relativement fréquents avec une incidence de 15 pneumothorax soit 37,5 % des patients traités à l'aide de marqueurs fiduciaires internes par grains d'or. Dans 11 cas (73,3 %) le pneumothorax a été simplement surveillé. Pour 4 patients le traitement du pneumothorax par drainage a été nécessaire. Il n'y a pas eu de traitements plus invasifs nécessaires ni de cas de pneumothorax sur rupture de bulle d'emphysème.

Discussion

Données cliniques

L'étude de notre population traitée révèle une population âgée, masculine aux antécédents marqués par de lourdes comorbidités pulmonaires, cardiaques, vasculaires et carcinologique. La répartition des patients en âge est d'une médiane de 72 ans (min 53 ans, max 84 ans). Le sex-ratio est de 47 hommes pour 10 femmes (82,4 %). Ces répartition en âge et ce sex ratio sont très proche des données publiées [77, 84, 98, 128]. Le poids des antécédents pulmonaires est souligné par la prévalence de BPCO de 66 % et de gravité spirométrique médiane de 3. Grills et al. comparant leurs résultats aux résultats de segmentectomie, étudiaient une population ayant un VEMS médian de 1,39 litre et un DLCO médian de 46 % de la valeur théorique à 10,14 ml/mmHg/min [129]; Lagerwaard et al. étudient une population de 72 % de patients atteints de BPCO dont 36 % de grade 3. Stephans et al. enfin étudient une population de 92 patients au VEMS médian de 50 % volume théorique soit 1,21 litre et un DLCO median de 56,5 % de la théorique. Baumann et al. relevaient dans leur population de 57 patients, 40 cas de BPCO dont 30 de grade III à IV et 10 de grade I à II. Ceci se traduisait par un VEMS médian de 64% de la valeur théorique. Sur 57 patients 37 (65 %) étaient jugés inopérables sur leur pathologie respiratoire [89].

Les comorbidités cardio-vasculaires sont importantes dans notre population: 43 patients présentent des antécédents cardiaques soit 75,4 % des patients dont 20 soit 46

% de l'échantillon une insuffisance cardiaque de FeVG médiane à 40% et moyenne de 43 (IC 95 %: 38 % - 50 %). Cette pathologie cardiaque intervient seule dans 5 décisions de contre-indication chirurgicale sur les 49 contre-indications chirurgicales (10,2 %) et dans 6 cas en association à d'autres antécédents. Stephans et al. ont déjà montrés le poids relativement faible des morbidités cardiaques dans la contre-indication chirurgicale soit dans leur série 18% de contre-indications sur antécédents cardiaques. Le relevé des antécédents cardiaques montrait 18 cas d'infarctus myocardique (19 %), et 24 cas (26 %) d'insuffisance cardiaque. Ils s'intéressaient par ailleurs particulièrement aux modifications ventilatoires ce qui nous prive de données cardiologiques plus précises [98]. Baumann et al. notaient sur 57 patients, 14 cas (25 %) de contre-indication chirurgicale sur antécédents cardiaques et 17 cas de morbidité cardio-vasculaire (29,8 %) [89]. Ces deux études jugeant du poids des comorbidités cardio-vasculaires sur la survie globale et sur l'efficacité thérapeutique aboutissaient à des conclusions proche soit un impact mineur de l'atteinte pulmonaire sur la toxicité et l'efficacité de la procédure et par contre un impact majeur de l'atteinte cardio-vasculaire initiale sur la survie globale [89, 98].

L'étude du score de Charlson ajusté à l'âge révèle la disparité la plus notable. Notre population traitée présente un score de Charlson ajusté sur l'âge médian de 7,12 +/- SE 2 et un score médian de 4,59 +/- SE 1,9 si non ajusté sur l'âge. Van der Voort van Zyp et al. dans une étude sur la qualité de vie chez 39 patients traités par radiothérapie stéréotaxique, déclarait seulement 6 patients soit 15 % de leur cohorte ayant un score de Charlson supérieur à 3 [130]. Jimenez et al. comparant radiothérapie stéréotaxique et chirurgie de façon rétrospective déclarait pour le groupe radiothérapie un score de Charlson médian de 2,4 +/- 1,3. Kopek et al. retrouvaient un rôle pronostique péjoratif du score de Charlson non ajusté sur l'âge sur la survie globale ($p=0,002$) [109].

Nous avons de la même façon relevés le score CIRS-G, Cumulative Illness Rating Scale Geriatric mis au point en 1968 et validé dans l'évaluation des comorbidités de la personne âgée souffrant d'une pathologie cancéreuse [131-133]. Celui-ci est en cours de validation prospective dans l'évaluation oncogériatrique ONCODAGE. La distribution de cette variable est de médiane à 5 (min: 1, max: 12) et une répartition: de 0 à 4: 20 patients (35 %), 5 et 6: 12 (21 %), supérieur à 6: 25 (44 %). Malgré son intérêt, ce score n'est utilisé que dans une publication. Van der Voort van Zyp et al.

qui décrivent un score médian de 6 associé à une distribution de 33 % des patients ayant un score CIRS-G supérieur à 6.

Résultats

Efficacité

La survie globale retrouvée dans notre étude de 79 % au suivi médian soit 91,6 % à 1 an, 71,3 % à 2 ans et 64,2 % à 3 ans se situe dans la moyenne des résultats observés dans la littérature. Et ceci, que ce soit sur les données établies par Chi et al. ou sur notre revue de la littérature qui montre une survie globale à 2 ans de 69% et à 3 ans de 59 %. Si on compare avec les séries proche méthodologiquement soit une prise en charge curative exclusive par une dose de BED¹⁰ périphérique supérieure à 100 Gy par des protocoles de dose usuels. Les résultats des publications de Van der Voort van Zyp et al., Xia et al., Koto et al. et Baba et al. montraient respectivement: 83 % de survie globale à 1 an et 62 % à 2 ans [134], 100 % de survie globale à 1 an, 91 % à deux ans et 90 % à 3 ans [137], 71,7 % de survie globale à 3 ans [70] et 71 % de survie globale à 3 ans [106]. Nous notons que la survie retrouvée dans notre série est légèrement moindre que leurs données publiées. Ceci s'explique par notre sélection moindre des patients notamment sur la taille tumorale (absence de T3 dans ces quatre publications) et sur les comorbidités des populations étudiées que ce soit sur les antécédents cardiaques ou sur le score de Charlson (inférieur à 4 pour 50 % des patients de la série de Van der Voort et al.) ou sur la proportion de patients opérables qui ont refusés la chirurgie dans la série de Baba et al. et Koto et al. (32,25 % et 35,4 % vs 14 % dans notre série). Si on prend en compte cette sélection de patients plus péjorative en terme de taille tumorale et de comorbidités, nos résultats apparaissent donc comme étant très satisfaisants.

Sur les 12 décès apparus pendant le suivi; 4 étaient liés à l'évolution de la pathologie néoplasique et 8 liés à une décompensation de comorbidités ou à une pathologie intercurrente. La survie spécifique associée fait donc partie des bons résultats publiés soit une survie spécifique de 95,6 % à 1 an et 88,6 % à 2 ans et 3 ans. Alexander Chi et al. sur leur revue de la littérature calculaient une survie spécifique à 1 an de 93,67% +/- SD 2,71 % et à 2 ans de 77,31 % +/- SD 9,93 % [85]. Ce résultat confirme les bons résultats des données de survie globale et l'importance des comorbidités notamment cardiaque sur la survie globale. Une étude comparable à la notre

méthodologiquement de Baba et al. et avec des résultats meilleurs en survie globale (71 % vs 64,2 % à 3 ans) montre une survie spécifique de 87% à 3 ans proche de nos données [106].

Récidives locales

Les cas de récurrence locale intéressent 3 de nos 57 patients. Le taux de contrôle local de 94,8 % à 19,7 mois de suivi médian qui en découle se situe dans la partie haute du contrôle local attendus dans ce type de traitement tel qu'évalué dans notre revue de la littérature (95,7 %) et dans les articles de revues tels que l'article de Chi et al. [85] (86,9 %). Le caractère homogène de la prise en charge des patients de notre série et l'absence de prise en charge de patients métastatiques en comparaison à notre revue de la littérature (qui incluait 6 publications ne sélectionnant pas les prises en charge curatives soit une inclusion de 117 patients métastatiques sur le total de 2340) est une explication du bon contrôle local obtenu. Les doses de référence de 50 et 60 Gy en 4 et 3 fractions sur l'isodose 80 % avec un TPS corrigeant les hétérogénéités fait partie des protocoles actuels les plus hypofractionnés. Ce protocole permet une BED¹⁰ périphérie supérieure à 100 Gy considéré comme un critère de qualité [24]. Les éléments qui vont également dans le sens d'un meilleur contrôle local dans notre étude sont la taille tumorale en moyenne de 28,2 mm +/- 1,6 mm au moment du centrage et la stadification TNM montrant une répartition en faveur des lésions T1 (73,7 %). La taille tumorale étant un facteur pronostique péjoratif en terme de contrôle local [138].

Dans une série comparable de Brown et al. parue en 2007 qui présentait les résultats tardifs d'une série de 59 patients traités par cyberknife® avec des doses variants de 15 à 65,7 Gy en 1 à 3 fractions. La population était constituée de patients atteints de tumeurs bronchiques majoritairement T1 (54 %) pour retrouver in fine un contrôle local de 94,9 % à deux ans [139]. Les déterminants du contrôle local sont en partie dosimétriques. Les critères de qualité des études multi-centriques s'intéressent dans ce cadre aux doses reçues par le PTV et à l'indice de conformation. L'indice de conformation est distribué dans notre étude selon: moyenne de 1,3 +/- SE de 0,02. Les doses à 98 % et 95 % du PTV en pourcentage de la dose maximale se répartissent selon: D98 %, moyenne de 78,95 % +/- SE 0,82 % et D95 %, moyenne de 81,16 % +/- SE 0,55 %. La couverture du PTV est satisfaisante avec un respect complet de la

nécessité de couvrir 95 % du PTV par l'isodose de prescription soit 80 % de la dose maximale dans notre série [55].

Récidives régionales et métastatiques

La principale limitation des études concernant la radiothérapie stéréotaxique est la perte de contrôle de la maladie par une évolution à distance malgré un contrôle local satisfaisant. Notre série rejoint cette approche avec des récurrences majoritairement métastatique (10 cas). De plus, dans deux cas de récurrence locale, celle-ci s'accompagne de récurrence métastatique antérieure à la perte de contrôle local. Les déterminants de la récurrence dans notre étude sont à l'image des données de la littérature marqué par la taille tumorale. La prise en compte de la taille tumorale pour l'indication d'un traitement adjuvant après traitement local est toujours en débat dans le cadre de la prise en charge post-opératoire. Dans ce cadre, à Nancy, la prise en charge adjuvante par chimiothérapie est réalisée chez les patients présentant une tumeur mesurant plus de 4 cm selon les résultats du CALGB 9633 [140]. Ces critères bien qu'intéressants à rappeler notamment sur la notion de taille tumorale ne peuvent pas être appliqués à la technique de radiothérapie stéréotaxique de tumeurs localisées sur l'absence de staging médiastinal et sur la forte proportion de patients qui, du fait de leur pathologies associées et à un moindre niveau de leur âge, ne pourront pas bénéficier d'un traitement adjuvant. Le traitement par radiothérapie stéréotaxique présente pourtant de nombreux aspects qui faciliteraient une association séquentielle ou concomitante à un traitement systémique. Le faible étalement, la bonne tolérance immédiate et l'absence de morbidité aiguë invalidante associée à un effet anti-tumoral local prouvé rendent possible son association à une chimiothérapie dans des délais satisfaisant et avec une observance non grevée par la toxicité du traitement local. L'action synergique de l'irradiation concomitante à un traitement systémique par chimiothérapie a déjà été démontré [30, 31]. Chen et al. ont ainsi pu réaliser une chimiothérapie adjuvante chez 17 patients sur 65 traités par radiothérapie stéréotaxique. La chimiothérapie consistait en quatre cycles à base de cisplatine. Les résultats en terme de survie étaient intéressants soit une survie globale à 3 et 5 ans de 80,5 et 46 % contre 49,6 et 31,5 % pour les patients ne recevant qu'un traitement par radiothérapie stéréotaxique. L'association d'une chimiothérapie ne s'associait pas à une toxicité supplémentaire [135]. Ces résultats encourageants ne concernent malheureusement qu'une portion limitée de leur échantillon; les 48 autres patients

(73,8 %) n'ayant pas eu de traitement adjuvant sur la notion de contre-indication sur l'âge ou sur les pathologies associées. Une levée de ces contingences pourrait se situer dans l'association aux thérapeutiques ciblées. Celles-ci réalisent la métamorphose actuelle de l'oncologie thoracique vers la médecine personnalisée. Les données pré-cliniques sur l'association de la radiothérapie à ces thérapeutiques sont encourageantes sur la radiosensibilisation par le biais d'une inhibition de la réparation cellulaire, une augmentation de l'apoptose radio-induite, une inhibition de l'angiogénèse voire pour les anticorps une activité de lyse cellulaire médiée par les anticorps (ADCC) [154]. Les données cliniques concernant l'association radiothérapie et thérapeutiques ciblées accessibles concernent d'abord le cetuximab qui a fait la preuve de son intérêt en association à la radiothérapie en carcinologie de la tête et du cou. Bonner et al. démontraient en 2006 une supériorité de l'association radiothérapie et cetuximab à la radiothérapie seule dans la prise en charge des carcinomes de la tête et du cou avancés [155]. Depuis, peu de données sont accessibles sur l'intérêt d'une association; Pfister et al. démontraient en 2006 la toxicité d'une association radiothérapie, cetuximab et cisplatine en carcinologie ORL (2 décès toxiques et 3 autres événements graves dont un infarctus myocardique sur 22 patients) [156]. Kao et al. par ailleurs testaient dans une phase I l'association radiothérapie hypofractionnée à 50 Gy en 10 fractions et sunitinib en traitement de métastases de localisations multiples dont 6 localisations pulmonaires. Ils n'observaient pas de toxicité surajoutée par le sunitinib et une activité de l'association suffisante pour motiver la réalisation d'une étude de phase II associant ce protocole de radiothérapie à du sunitinib à 37,5 mg par jours [158]. Les données concernant l'association de la radiothérapie aux thérapeutiques ciblées sont donc parcellaires et parfois équivoques. Un frein supplémentaire pourrait venir de la négativité des premières études cherchant à modifier les références de chimiothérapie adjuvante en y associant ou en la remplaçant par des thérapeutiques ciblées. Un premier essai du SWOG S0023 cherchant à valider l'utilisation d'une chimiothérapie de maintenance par gefitinib après le traitement initial par radio-chimiothérapie contre placebo, ne parvenait pas à démontrer un intérêt à l'apport de gefitinib, la survie globale étant significativement moindre dans le bras gefitinib sur progression tumorale [159]. L'association d'une thérapeutique systémique à la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire ne semble donc pas proche. Des protocoles de recherche sont en cours que ce soit le protocole

STEREO qui étudie l'apport d'une chimiothérapie adjuvante à une radiothérapie stéréotaxique de 48 Gy en 4 fractions pour tous types de localisations.

Toxicité

Pulmonaire

Notre étude objective une dyspnée initiale fréquente (54 cas soit 94,7 % des patients) avec un score NYHA médian à 2 et Sadoul médian à 3. Une absence d'augmentation de la dyspnée dans les premiers mois après le traitement sauf pour 6 patients ayant présenté une décompensation de BPCO dans 4 cas et une décompensation cardiaque dans 2 cas. La dyspnée au stade tardif n'est pas modifiée. On note 52 cas de patients dyspnéiques soit 91,2 % de la population. Deux patients ont vu leur dyspnée initiale de grade 1 et 2 de Sadoul s'amender sur un sevrage tabagique. Ceci se traduit par une absence de différence statistiquement significative entre les grades de dyspnée initiaux et à distance ($p=0,45$). La pneumopathie radique chronique est pourtant la toxicité la plus souvent observée dans notre étude intéressant 26 patients sur les 57 soit 45,6 % des patients. Sa cotation globale par NCI-CTCAEV3.0 montre 18 cas de pneumopathie de grade 1, 6 de grade 2, 1 de grade 3, pas de cas de grade 4 et 1 de grade 5. Soit 14% de pneumopathies de grade supérieur à 2. Ainsi seuls 4 patients ont nécessité un traitement par corticothérapie au long cours et 1 patient un support par oxygénothérapie. Le délai médian à l'apparition de pneumopathie radique chronique était de 7 mois et le délai moyen de 7,5 mois $\pm$ SE 0,6 mois. Il est difficile de mettre en rapport ces constatations cliniques avec les données de la littérature. En effet celles-ci sont très hétérogènes et peuvent autant évoquer une incidence anormale de décès toxiques sur pneumopahtie radique comme la série de 4 décès toxiques sur pneumopathie radique dans une population de 53 patients de la publication de Milano et al. [67] et trois décès par pneumopathie radique sur 25 patients chez Yamashita et al. [93] ou une absence quasi-complète de toxicité pulmonaire [62, 80].

Koto et al. déclaraient pour 32 patients traités 24 pneumopathies de grade 1, 3 de grade 2 et 1 de grade 3 au NCI-CTCAEV3.0 [70] et Baba et al. déclarait pour 124 patients traités, 66 pneumopathies radiques de grade 1, 17 de grade 2 et 2 de grade 3 selon le score du NCI-CTCAEV3.0 [106]. Si on se limite aux données les plus récentes et surtout documentant le mieux les toxicités. Matsuo et al. publiaient récemment une série de 101 patients dont 4 présentaient une toxicité de grade 2, 3 une

toxicité de grade 3 et 1 une toxicité de grade 5 du NCI-CTCAEV3.0 [143]. Barriger et al. cherchant des variables dosimétriques prédictives montraient un taux de pneumopathies radiques de grade 2-4 de 9,4 % [114]. Takeda et al. s'intéressant en objectif principal à la toxicité pulmonaire a pu montrer chez 128 patients traités, 52 % de toxicité de grade 1, 16 % de toxicité de grade 2 et 5 % de toxicité de grade 3 selon toujours le NCI-CTCAEV3.0. Ils notaient par ailleurs une absence de corrélation entre la gravité clinique et la gravité de l'atteinte radiologique [113]. Notre cas d'atélectasie secondaire à une évolution fibrotique hilare sans toxicité parenchymateuse est un exemple de cette absence de corrélation. Il semble, là encore, que la toxicité survenue après traitement d'une lésion centrale aura un retentissement clinique potentiellement élevé à partir d'une évolution radiologique modérée. Devant ces difficultés à évaluer la toxicité secondaire, la réalisation d'un score dosimétrique prédictif semble également difficile. Comme nous l'avons déjà évoqué des équipes ont d'ores et déjà proposées des déterminants dosimétriques: V20, V13, V5, MLD, IC, R50 %. Le volume de poumon sain irradié à 20 Gy, 13 Gy et 5 Gy est respectivement de médiane à 4,4 %, 8,34 % et 20,5 % et de moyenne respectivement à 4,8 % +/- SE 0,4 %, 8,8 % +/- SE 0,6 % et 22,2 % +/- SE 1,3 % soit, exprimé en mm³ moyenne de 173 642 mm³ +/- SE 13 668 mm³, 300 470 mm³ +/- SE 20 718 mm³, 791 362 mm³ +/- SE 55 326 mm³. La dose moyenne au poumon (MLD, Mean Lung Dose) soit une moyenne de 4,6 Gy +/- SE 0,3 Gy. Le rapport du volume de l'isodose 50 % sur le volume du PTV, R50 % est dans notre étude de moyenne 3,8 +/- SE 0,1. Si nous suivons les recommandations de Barriger et al. préconisant de limiter la MLD à moins de 4 Gy et la V20 % à moins de 4 % [114] ; nos valeurs sont au-delà de ces critères expliquant peut être en partie l'incidence supérieure de pneumopathie radique trouvée dans notre étude par rapport à la leur (14 % de grade supérieur à 2 vs 9,4 %). Si nous regardons les résultats de Yamashita et al. conseillant de respecter un indice de conformation inférieur à 2 [93]; aucun de nos patients n'a reçu de traitement ayant un indice de conformation supérieur à 1,8.

En conclusion, toutes ces données ne sont pas univoques. Il semble que malgré ces bons résultats, notre série déclare une toxicité parenchymateuse radiologique légèrement supérieure aux publications les plus actuelles. La différence dosimétrique avec les meilleures publications actuelles se fait potentiellement sur des données dosimétriques intéressant les doses moyennes V5, MLD sans que nos données ne

nous permettent de conclure, ce à l'image de nombreuses autres études {Dehing-Oberije, 2009 #269;Palma, 2010 #205;Milano, 2008 #117;Paludan, 2006 #74;Clenton, 2005 #50}.

L'évaluation des données ventilatoires avant et après irradiation montre chez nos patients: Une absence de différence statistiquement significative entre le VEMS pré et post thérapeutique avec une distribution de moyenne à 1,43 litres et 60 % de la théorique +/- 4 %. Une différence modeste mais statistiquement significative entre le DLCO pré et post thérapeutique avec une distribution initiale de moyenne à 12,27 ml/mmHg/min soit 61,4 % +/- SE 3,3 % de la théorique et secondaire de moyenne à 11,01 ml/mmHg/min soit 57 % +/- SE 3 % soit une différence moyenne de 3,59 % avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,14 % à 7,0 % ($p=0,045$) soit 1,2 ml/mmHg/min de différence moyenne. L'analyse du paramètre DLCO/VA ne permet pas d'observer de différence statistiquement significative entre les valeurs avant et après traitement. La distribution des valeurs se faisant selon: moyenne de 80,4 % +/- 3,9 % soit 2,83 ml/mmHg/min/l de moyenne.

Ainsi, la radiothérapie stéréotaxique n'a pas modifiée de façon significative les paramètres ventilatoires chez nos patients si on exclue les variations de la DLCO. Les données de la littérature à ce sujet sont centrées sur les publications des équipes de Baumann, Stephans et Henderson. Baumann et al. rapportaient une série de 60 patients de VEMS de base à 64 % de la théorique sans variation après le traitement [89]. Les données ventilatoires n'étaient pas prédictives de toxicité pulmonaire secondaire ou de survie. Henderson et al. montraient chez leurs patients un VEMS median à 1,05 litres et un DLCO median à 10,06 ml/mmHg/min. La variable VEMS n'était pas significativement modifiée après le traitement contrairement au DLCO qui baissait en moyenne de 1,11 ml/mmHg/min après le traitement. Ces variables départagées en quartiles n'étaient pas prédictives de toxicité ou survie [112]. Enfin, Stephans et al. décrivaient une population de 92 patients aux caractéristiques ventilatoires initiales de VEMS à 1,21 litre de médiane soit 50 % de la théorique et une DLCO médiane de 56,5 %. Les variations de VEMS étaient non statistiquement significative (baisse de 0,05 litres en moyenne, $p=0,55$), ainsi que les variations de DLCO (baisse de 2,59 %, $p=0,27$) [98]. Les variations du VEMS étaient corrélées aux variables dosimétriques V5 et indice de conformation.

Notre série s'inscrit donc bien dans les données de la littérature avec des variations non univoques des données ventilatoires qui montreront une atteinte des paramètres de diffusion en diminution après le traitement mais de façon non statistiquement significative et cliniquement non significative. La variation qui ressort de façon statistiquement significative, celle du DLCO peut être interprétée de différentes manières: La faible significativité du test statistique à 0,045 peut nous inciter à la prudence sur la valeur statistique de cette variation du DLCO sachant que des études plus puissantes en terme statistique ne considéraient pas cette différence comme statistiquement significative. La faible valeur de la différence moyenne à 1,2 ml/mmHg/min peut également nous questionner sur la valeur clinique d'une différence aussi modeste. Par ailleurs si on rapporte cette valeur aux constatations cliniques et radiologiques de pneumopathie radique relativement fréquente (soit 45 % de nos patients) mais de gravité faible (86 % de grade à 1) et aux constatations dosimétriques de variables V5 et MLD dans les normes attendues mais dans leurs portions élevées; nous avons peut être là une corrélation clinique, dosimétrique et fonctionnelle venant altérer en premier lieu la diffusion.

L'étude statistique de cette hypothèse montre une étude de régression linéaire de la variation de la DLCO en fonction du V5 en pourcentage et en volume (cm³) est statistiquement significative soit un $p = 0,023$ pour un r^2 à 0,22 pour l'expression en volume et un $p = 0,035$ pour un r^2 à 0,20 pour l'expression du V5 en pourcentage. La même étude de régression de la variation de la DLCO en fonction de la MLD ou du R50% ne sont pas statistiquement significatives. Devant la faible valeur des r^2 , la faible variation du DLCO mise en évidence et le nombre important de données non disponibles ces résultats ne sont à considérer que comme une indication. A noter dans ce cadre la mauvaise évaluation de la diffusion par le DLCO chez des patients aux poumons pathologiques par rapport au DLCO/VA ou TLCO qui malheureusement n'est pas souvent accessible dans les données publiées [146, 147].

Plexus brachial

Notre série ne rapporte qu'un épisode de plexite radique de grade 4 survenue 2 mois après le traitement d'une lésion de l'apex à 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 %. La délinéation secondaire du plexus brachial met en évidence des doses reçues sans rapports avec les dosimétries réalisées pour les autres patients avec une dose

maximale à 61 Gy, une dose à 2 % du volume à 57,75 Gy, une dose moyenne à 28,53 Gy et un volume irradié à plus de 40 Gy de 39 %. Ces données dosimétriques dépassent les variables dosimétriques proposées par Forquer et al. de dose maximale à 26 Gy et celle de Chang et al. de V40 à 20 % [110, 121]. On peut noter par ailleurs que notre série présente un cas de plexite radique sur 11 patients traités pour une lésion de l'apex et 21 lésions recevant une dose non nulle au plexus brachial. Nous notons 7 cas de plexite radique de grade 2 à 4 sur 37 lésions de l'apex dans l'étude rétrospective de Forquer et al. [121] et un cas sur un total de 22 lésions traitées dans la série de Chang et al. [110]. Notre série présente donc une incidence très modeste de plexite radique. A noter que les 21 patients ayant reçu une dose non nulle au plexus brachial ont reçu une irradiation respectant l'ensemble des critères sus-cités et n'ont présenté aucune symptomatologie neurologique tendant à confirmer leur valeur prédictive.

Toxicité pariétale

L'étude rétrospective de notre population de patients ne permet pas de mettre en évidence de fracture costale symptomatique ou asymptomatique. Nous notons par contre 5 cas de douleurs pariétales apparues après traitement. La douleur était de médiane selon échelle EVA à 3,5 et aucun traitement par antalgiques de grade 3 n'a été nécessaire. L'imagerie ne donnait pas de support à l'explication étiologique aux douleurs en dehors de la localisation pariétale des lésions dans les 5 cas. En terme d'incidence, notre série se rapproche des 4 cas de douleurs pariétales sur une série de 45 patients de Nyman et al. [122] et reste bien en dessous des séries de Dunlap et al. qui rapportait 20 cas de douleurs pariétales sur 60 patients traités dont 5 fractures costales [123] et de Petersson et al. qui rapportait 7 cas de douleurs pariétales associé à au moins une fracture costale sur 33 patients traités [87]. Enfin, Nguyen et al. reprenant 7 études dans la littérature observaient 16 fractures costales rapportées pour une incidence variant de 1,5 à 5 % [24], valeur proche de notre revue de la littérature montrant une incidence de 8 % de symptômes pariétaux [148]. Cette incidence faible de douleurs pariétale et cette absence de fracture costale dans notre série se rapproche des données publiées intéressant le système de Tracking du Cyberknife®. Ainsi les équipes de Whyte, Nuytens, Collins, Castelli, Van der Voort et Bibault dans leurs publications respectives ne déclaraient pas de fractures costales à l'issue des traitements et des douleurs pariétales d'incidence modérée tels les 7 cas de douleurs

de grade 2 du RTOG dans la série de Collins et al. [62-64, 80, 134, 149]. Le lien entre la technique de traitement et la toxicité pariétale pourrait s'expliquer par l'intermédiaire de différences balistiques entre un traitement classique et le système de tracking.

Dermite radique

Les cas de dermite radique de notre série: 3 cas de grade 1 (5,2 %) s'expliquent facilement par la dosimétrie comme montré dans nos résultats. La série de la littérature ayant présentée le plus de toxicité cutanée appartient à Nyman et al. avec 9 patients (20 %) présentant une dermite radique dont 3 de grade 3 [122], la technique de traitement par 7 à 9 faisceaux coplanaires associés en cas de nécessité à des faisceaux non coplanaires pour délivrer 45 Gy en 3 fractions sur l'isodose 67 % n'est sans doute pas étrangère à cette toxicité. Pour les séries récentes, Baba et al. déclaraient 7 dermite radique de grade 1 et 6 de grade 2 sur 124 patients traités et Bral et al. 1 dermite radique de grade 1 et 2 de grade 2 sur 40 patients traités [92, 150]. Ces taux sont proches de nos données révélant ainsi le rôle de la courbe d'apprentissage sur ce type de toxicité anticipable par la dosimétrie. Enfin, Hoppe et al. ont cherchés des données prédictives de toxicité cutanée expliquant leur incidence élevée de dermite radique: 38% de grade 1, 8% de grade 2, 4% de grade 3 et 1% de grade 4 pour 50 patients traités. Ils concluaient à un risque de dermite de grade supérieur à 2 pour une balistique n'utilisant que 3 champs, une lésion traitée située à moins de 5 cm et une dose à la peau [151]. Notre expérience nous pousse à mettre en avant les données balistiques et dosimétriques plus que les données cliniques sur cette toxicité.

Perspectives

Comme nous l'avons évoqué dans le cadre des protocoles de qualité dosimétriques. L'influence du type de TPS utilisé sur la dosimétrie a rapidement été mis en évidence. Cette influence est majeure dans le cadre de l'irradiation de tumeurs de faible volume intra-parenchymateuse et pour des doses prescrites importantes. La radiothérapie stéréotaxique pulmonaire est donc particulièrement concernée par cette problématique.

Les algorithmes de calculs les plus évolués permettent une meilleure approche de l'équilibre électronique soit le devenir des électrons compton et une meilleure approche des effets de surface soit l'effet build-up à l'interface parenchyme-tissus ont permis une approche encore plus réaliste de la dose réellement reçue. Hurkmans et al. publiaient en 2009 leurs recommandations pour l'implémentation d'un protocole de phase III comparant la chirurgie à la radiothérapie stéréotaxique. Ils regroupaient les algorithmes de calcul en 3 types différents: type A associant les algorithmes prenant en compte les hétérogénéités par Effective Path Length, type B algorithmes plus évolués par une meilleure évaluation de l'équilibre électronique et type C ne prenant pas en compte les différences de densité tissulaire.

Il démontrait en comparant des dosimétries recalculées par ces différents algorithmes:

- Un sous-dosage médian de la cible de 8 % par les dosimétries faites sur algorithmes de type A, différence maximale pour les cibles de moins de 100 cm³ et pour une énergie supérieure à 6 MV.
- Une différence maximale du nombre d'unités moniteurs pour obtenir une dosimétrie identique avec un algorithme de type B de 26 %.
- Une difficulté d'obtenir un indice de conformation satisfaisant avec un algorithme de groupe B du fait de l'effet de surface pris en compte.
- Une dose reçue par les tissus péri-tumoraux plus importante que prévue lors de traitements préparés par les algorithmes de type A.

Ils adaptaient ainsi la dose prescrite au type de TPS utilisé soit 54 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % pour les lésions périphériques et 55 Gy en 5 fractions sur l'isodose 80 % pour les lésions centrales en cas d'utilisation d'un algorithme de type B. Ils adaptaient de la même façon les contraintes dosimétriques en fonction de l'algorithme utilisé et de la taille tumorale [59]. Plusieurs études montrent les mêmes données dans le cadre des traitements par Cyberknife® [105, 165]. Il apparaît donc qu'en fonction de l'algorithme utilisé la modélisation de la répartition de la dose au sein de la lésion cible et des tissus sains soit très différente posant un problème supplémentaire dans l'évaluation de nos pratiques. Pour mémoire, les patients traités dans notre étude l'étaient en fonction d'une dosimétrie réalisée par un algorithme de calcul Accuray®/ Ray tracing prenant en compte les différences de densité tissulaire par calcul de type

EPL soit un algorithme de type A. Le volume moyen des cibles traitées est de 39 465 mm³ +/- 4 152 mm³ avec un minimum à 7 370 mm³ et un maximum de 170 761 mm³.

Les façons de s'adapter à ces nouvelles données se feront en modifiant la dose et/ou en modifiant l'isodose de prescription.

La nécessité d'une modification de la dose prescrite en fonction de la taille et de la localisation tumorale en cas d'utilisation d'un algorithme de calcul plus avancé de type B a été soulevée par plusieurs équipes. Ainsi Van der Voort van Zyp et al. reprenaient 53 dosimétries appliquées par Cyberknife® à l'aide de l'algorithme Ray Tracing™ de type A et les recalculaient par algorithme commercial Accuray® intégrant des calculs Monte Carlo. Observant les mêmes différences sus citées, ils proposaient comme conversion pour les lésions périphériques traitées initialement à 3 fois 20 Gy, une conversion à 3 fois 16 Gy pour les tumeurs de moins de 3 cm, 3 fois 17 Gy pour les tumeurs de 3 à 5 cm et 3 fois 18 Gy pour les tumeurs de plus de 5 cm; pour les lésions centrales proches de l'oesophage initialement traitées à 6 fois 8 Gy, une conversion à 6 fois 7 Gy pour les tumeurs de 3 à 5 cm et à 6 fois 7,3 Gy pour les lésions de plus de 5 cm; pour les lésions centrales initialement traitées à 5 fois 12 Gy, une conversion à 5 fois 10,4 Gy pour les lésions de 3 à 5 cm et à 5 fois 11 Gy pour les lésions pour les lésions de plus de 5 cm [105].

Pour conclure sur cette problématique des algorithmes de calculs en radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, il faut citer les recommandations de l'EORTC publiées en décembre 2010. Au sujet de la prise en compte des algorithmes de calculs, ils recommandent l'utilisation d'algorithme de calculs de type B plus avancés dès qu'ils sont implantés. Ils précisent que leur utilisation implique une adaptation des modalités de prescription et de validation des dosimétries [166].

Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique thoracique en traitement des carcinomes bronchiques localisés réalisée au Centre Alexis Vautrin par Cyberknife permet d'obtenir d'excellentes données de contrôle local qui impactent les données de survie sans progression et de survie globale malgré une population étudiée particulièrement fragile en terme de comorbidités notamment cardiaque. Les données de tolérance ont comme particularité une quasi absence de toxicité pariétale, oesophagienne et

cutanée. Nous observons par ailleurs une toxicité pulmonaire à 14 % de cas supérieure à un grade 2 soit une toxicité en premier lieu radiologique et sans conséquences fonctionnelle majeures en dehors d'un décès toxique survenus sur une lésion centrale compliquée d'atélectasie.

A l'image d'autres centres européens réalisant une radiothérapie stéréotaxique de haute technicité, l'avenir concerne les modalités d'adoption d'un nouvel algorithme de calcul plus fidèle intégrant des calculs du Monte Carlo. Les bonnes données cliniques obtenues sur notre première période de traitement avec un algorithme de type A nous amène à réfléchir à son adoption en deux temps, d'abord en réalisant une dosimétrie classique optimisée par Monte-Carlo, puis de proposer une réalisation directe de cette dosimétrie qui se fera selon les premières données accessibles selon des modalités de fractionnement beaucoup plus diversifiées en fonction de la localisation, de la taille de la tumeur voire de l'objectif thérapeutique.

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Taux de décès par cancer chez les femmes aux Etats-Unis.....	p11
Figure 2: Evaluation cardiaque avant chirurgie thoracique selon AHA/ACC 2009.	p16
Figure 3: Evaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie du cancer bronchique selon AAC/AHA 2009.....	p17
Figure 4: radiofréquence d'un carcinome épidermoïde lobaire supérieur gauche de 1,5 cm de grand axe et résultats à 19 (c) et 49 mois.....	p19
Figure 5: Définition des volumes cibles selon ICRU 50-62.....	p20
Figure 6: compression diaphragmatique.....	p29
Figure 7: lésion T2 périphérique traitée par radiothérapie stéréotaxique à 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % et suivi à 2 ans avec fracture costale adjacente sans récurrence tumorale.....	p42
Figure 8: imagerie scanographique avant traitement avec isodoses (à gauche) et suivi à 4 mois avec fibrose condensante péri-tumorale.....	p43
Figure 9: définition de la région péri-hilaire/centrale du protocole RTOG 0236....	p49
Figure 10: modification du VEMS après SBRT en fonction du terrain.....	p53
Figure 11: dosimétrie du cas de plexite radique de la série de Chang et al.....	p55
Figure 12: délai d'apparition de fracture costale.....	p56
Figure 13: 3 coils en position lobaire supérieur gauche.....	p59
Figure 14: 2 coils de profil.....	p60
Figure 15: 3 grains en lobaire supérieure gauche.....	p60
Figure 16: 2 grains de profil.....	p61
Figure 17: préparation du traitement par XSightLung™, imagerie de référence....	p61
Figure 18: protocole XsightLung™ en cours de traitement pour une tumeur lobaire moyenne.....	p62

Figure 19: exemple de contourage: GTV en rouge; CTV en violet et PTV en bleu.	p63
Figure 20: survie spécifique, survie globale et survie sans progression et médiane de survie sans progression.....	p70
Figure 21: survie sans récurrence locale avec intervalle de confiance à 95 %.....	p71
Figure 22: survie globale avec intervalle de confiance à 95 %.....	p75
Figure 23: survie sans progression avec intervalle de confiance à 95 %.....	p76
Figure 24: survie spécifique avec intervalle de confiance à 95%.	p76
Figure 25: sites de récurrence observés.....	p78
Figure 26: comparaison des survies globales entre la population de l'étude et la sélection de patients aux comorbidités importantes.....	p80
Figure 27: Mr H. présentation initiale au centrage du 16/09/2009.....	p82
Figure 28: Mr H. Isodoses à l'axe.....	p82
Figure 29: Mr H. histogramme doses-volume poumon droit et table des statistiques de dose.....	p83
Figure 30: Mr H. isodoses dans les 3 plans.....	p83
Figure 31: Mr H. réponse partielle au 13/01/2010 sans toxicité parenchymateuse..	p84
Figure 32: Mr H. dernière évaluation scanographique au 03/08/2010 mettant en évidence une évolution fibreuse proximale associée à des plages d'atélectasie et compression des axes bronchiques principaux.....	p85
Figure 33:pneumopathie radique de grade 1 NCI-CTCAE V3.0 et SOMA-LENT, présentation au centrage, isodoses à l'axe et présentation à 8 mois.....	p85
Figure 34: présentation initiale et à 11 mois: réaction de fibrose parenchymateuse, réaction pleurale et atélectasie secondaire cotée grade 2 NCI-CTCAEV3.0 et grade 2 SOMA-LENT.	p85
Figure 35: présentation initiale, isodoses dans l'axe et en sagittal, présentation à 8 mois et à 14 mois.....	p86

Figure 36: pneumothorax iatrogène.....	p87
Figure 37: présentation initiale au centrage du 14/10/2008.....	p88
Figure 38: péricardite à distance du traitement associée à la fibrose post-radique entourant le site initial avec grain d'or implanté dans la tumeur.....	p88
Figure 39: centrage du 04/10/2010 et dosimétrie pour une lésion périphérique s'accompagnant de douleurs pariétales sans lésions osseuses au cours du suivi.....	p89
Figure 40: réponse partielle et absence de support radiologique à la symptomatologie pariétale au dernier scanner de surveillance du 25/01/2011.....	p89
Figure 41: lésion centrale au scanner de centrage du 08/02/2011 et point chaud oesophagien en dosimétrie.....	p90
Figure 42: dosimétrie à l'axe et au-dessus de l'axe.....	p91
Figure 43: histogramme dose-volume de l'oesophage et tableau des statistiques de dose.	p91
Figure 44: dosimétrie initiale sur scanner de centrage du 20/04/2010	p92
Figure 45: histogramme dose-volume, avec dose au plexus brachial.....	p92
Figure 46: stabilité tumorale, absence de toxicité radiologique parenchymateuse et osseuse à l'évaluation du 11/02/2011.....	p93
Figure 47: Mr Y, modélisation de l'entrée des faisceaux pour un patient ayant présenté une toxicité cutanée.	p94
Figure 48: dosimétrie Mr Y, isodoses axiales.	p94
Figure 49: Mr Y, dernière évaluation à 13 mois du traitement initial, réponse partielle, absence de toxicité parenchymateuse et costale, absence de support radiologique aux douleurs pariétales.....	p94
Figure 50: répartition en âge et distribution de la variable paquets-années.....	p99
Figure 51: distribution des scores de comorbidité évalués.....	p101
Figure 52: distribution de l'histologie et de la classification TNM.....	p103

Figure 53: Pourcentage de survie globale en mois avec intervalle de confiance à 95 %.....	p105
Figure 54: Courbe de survie spécifique associée à l'intervalle de confiance à 95%.	p107
Figure 55: modalité de progression tumorale.....	p108
Figure 56: Courbe de survie sans progression en mois avec intervalle de confiance de 95%.....	p108
Figure 57: distribution de l'indice de conformation et des indices D98 et D95 dans la population étudiée.....	p110
Figure 58: étude de la corrélation des scores mixtes et radiologiques de pneumopathie radique chronique.....	p114
Figure 59: distribution des variables V20, V13 et V5.....	p115
Figure 60: distribution de la dose moyenne au poumon et de l'indice R50 % dans notre population.....	p115
Figure 61: distribution du VEMS pré et post thérapeutique en pourcentage de la théorique.....	p117
Figure 62: distribution du DLCO en pourcentage de la théorique pré et post thérapeutique.....	p118
Figure 63: distribution du rapport DLCO/VA pré et post thérapeutique.....	p118
Figure 64: distribution pré et post thérapeutique de la capacité vitale et capacité pulmonaire totale en pourcentage de la théorique.....	p119
Figure 65: régression linéaire de la variation du DLCO sur le V5.....	p121
Figure 66: localisation des lésions de patients ayant présentés secondairement des douleurs pariétales.....	p123
Figure 67: isodoses de traitement des patients ayant présentés une dermite radique.....	p124

Figure 68: distribution de la dose max et dose à 2 % de l'oesophage.....	p125
Figure 69: balistique et dosimétrie avec isodoses en plan sagittal d'une lésion lobaire supérieure droite.....	p133
Figure 70: balistique et dosimétrie avec isodoses dans les trois plans de traitement d'une lésion lobaire inférieure droite de localisation postérieure.....	p134
Figure 71: Isodoses de traitement pour une lésion postérieure mettant en évidence sur le plans sagittal la répartition en 2 faisceaux principaux d'orientation antero-postérieure; sur le plan axial 2 à 3 faisceaux d'orientation antero-postérieure pour obtenir en plan frontal une faible dispersion latérale au niveau de l'isocentre.....	p135
Figure 72: distribution du volume sain recevant 5 Gy, 2 Gy et 1 Gy en cm ³	p137
Figure 73: histogrammes dose-volume montrant sans et avec correction des hétérogénéités tissulaires (en pointillés bleu) montrant la moindre couverture du PTV et la moindre homogénéité.....	p139
Figure 74: différences dans la couverture de la cible entre la dosimétrie primitive "théorique" par Pencil Beam et la dosimétrie recalculée par un algorithme de type Collapse Cone plus avancé.....	p141
Figure 75: V50 % en fonction de l'isodose de prescription, médiane en trait plein noirs.....	p143
Figure 76: transition du modèle linéaire-quadratique au modèle multi-target à la tangentielle de la courbe du modèle linéaire-quadratique en DT réalisant le modèle USC.....	p145

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: classification en stades.....	p12
Tableau 2: résultats de la lobectomie vidéo-assistée dans la littérature.	p14
Tableau 3: résultats d'une radiothérapie normofractionnée.	p21
Tableau 4: données de contrôle local, régionale et à distance dans la littérature.....	p36
Tableau 5: données de survie spécifique dans la littérature.....	p36
Tableau 6: données de survie globale de la littérature.....	p37
Tableau 7: classification en fonction de la gravité de pneumopathie radique selon les différentes échelles d'évaluation.	p41
Tableau 8: résultats en fonction de la dose prescrite.....	p45
Tableau 9: causes des contre-indications chirurgicales et comorbidités des patients traités par radiothérapie stéréotaxique.	p47
Tableau 10: survie globale en fonction de la cause de décès.....	p48
Tableau 11: critères dosimétriques de contraintes aux organes à risque.....	p64
Tableau 12: nombre de personnes à risque à différents délais pour la survie globale et la survie sans progression.....	p70
Tableau 13: caractéristiques cliniques de la population étudiée.....	p73
Tableau 14: caractéristiques carcinologiques de la population étudiée.....	p74
Tableau 15: classification RECIST 1.1.	p75
Tableau 16: étiologie des décès observés et données cliniques principales.....	p77
Tableau 17: répartition des données cliniques, carcinologiques et dosimétriques des patients ayant présentés une progression métastatique.....	p79
Tableau 18: classification NCI-CTCAEV3.0 et SOMA-LENT des toxicités retrouvées.....	p81

Tableau 19: distribution des données ventilatoires avant et après traitement par radiothérapie.....	p96
Tableau 20: synthèse des résultats de notre étude.....	p98
Tableau 21: résultats en survie et contrôle local dans la littérature.....	p106
Tableau 22: critères de qualité dosimétrique du protocole RTOG 0618.....	p110

ANNEXES

ANNEXE : Tableaux de revues de la littérature: données techniques, données d'efficacité, données de toxicité.

ANNEXE : Classification spirométrique des BPCO.

ANNEXE : Indice de comorbidité de Charlson.

ANNEXE : Grade de comorbidités du CIRS-G.

ANNEXE : Définition de la classification du NYHA.

ANNEXE : Définition de l'échelle de Sadoul.

ANNEXE : Définition des variables ventilatoires.

ANNEXE : Définition générale des grades de toxicité du NCI-CTCAE V3.0.

ANNEXE : Définition du score SOMA-LENT, partie radiologique.

ANNEXE : Contraintes aux organes à risque publiées.

ANNEXE : Contraintes dosimétriques des différents protocoles.

ANNEXE : Définition du score RECIST 1.1.

ANNEXE : Classification IASLC / UICC 2009.

ANNEXE : Classification histologique des tumeurs épithéliales pulmonaires 1999 WHO / IASLC.

ANNEXE : Définition des marges de résection chirurgicale.

ANNEXE : Définition de l'indice fonctionnel OMS.

ANNEXE : Tableaux de revue de la littérature.

Tableau de revue des données techniques première partie

Auteur	Dose prescrite	Isodose prescription	algorithme	balistique
Uematsu [181]	50-60/5-10	IC	-	6 à 15 arcs
Hara [60]	20-30/1	IC	Focus , Clarkson (CH)	13-19 NC
Onimaru [61]	48-54-60/8	IC	Focus , Clarkson (CH)	8-10 NC ou 3-4 arcs
Timmerman [81]	8-20/3	80%	RenderPlan3D Elekta (SCH)	7 NC
Whyte [62]	15/1	80%	Accuray (PB)	57-225 fxc
Onishi [74]	18-75/1-25	IC	-	6-20 NC ou 3-10 arcs
McGarry [78]	14-20/3	80%	RenderPlan3D Elekta (SCH)	7-10 NC
Nagata [69]	48/4	IC	Eclipse V7.1, (EPL)	6-10 NC
Song [73]	24-45/3	80%	BrainLab5.2 + Pinnacle (CC)	10 NC +/- arcs
Nuytens [63]	36-60/3	80%	-	NC
Beitler [182]	40/5	85%	-	-
Nyman [122]	45/3	100%	CadPlan	4-7 C ou NC
Xia [137]	50/5	50%	-	GK
Baumann [79]	30-48/2-4	67%	-	5-9 C ou NC
Timmerman [66]	60-66/3	80%	RenderPlan3D Elekta (SCH)	10-12 NC
Koto [70]	45/3	90%	CADPlan et Eclipse (BPL) avec (CH)	Arcs ou NC
Collins [149]	45-60/3	100%	CH EPL	164 NC
Guckenberger [136]	26/1, 30/3, 36/3	80% puis 65%	CH	5-7 +/- NC
Ricardi [183]	45/3	80%	-	6-8 fixes NC
Hiraoka [76]	48/4	IC	-	5 NC
Castelli [80]	30-75/2-5	80%	Accuray (PB)	NC
Chen [152]	48-64/8-12	95%	-	-
Jensen [184]	45/3	IC	Pinnacle (CC)	> 6 NC
Salazar [77]	40/4	70%	-	5 NC

Alice Ng [84]	45-54/3-4	85-90%	BrainLab5.2 + Pinnacle (CC)	1 Arc
Lagerwaard [72]	7,5-12-20/8-5-3	80%	BrainLab5.2 (CC)	8-12 NC
Kopek [109]	45-67,5/3	IC	Helax-TMS ou CadPLAN Plus/Eclipse	5-8 C ou NC
Fakiris [65]	60-66/3	80%	pas de CH	10-12 NC
Milano [67]	5 à 2,5 fois 4 à 18	80%	-	Arcs
Takeda [68]	50/5	80%	Xio MG SP (CH) (CC)	1 à 10 Arcs +/- chps fixes
Van der Voort van Zyp [134]	45/3 ou 60/3	80%	Accuray EPL corr hetero (PB)	130 NC
Baumann [71]	45/3	67%	TMS, Helax (PB) ou Eclipse	5-9 C ou NC
Baba [150]	44-48-52/4	IC	Eclipse (PB)	3 C et 4 NC
Bibault [64]	45-60/3-5	80%	Accuray multiplan raytracing (EPL) ou MC	24-118 NC
Bral [92]	50-60/4	90%	BrainscanV5.3 (CC)	7 C

Tableau de revue des données techniques deuxième partie

Auteur	Def PTV	technique
Uematsu [181]	ITV	FO-CAL: Acc+TDM+Cabdo+/-O2
Hara [60]	GTV+5 mm	Microtron modifié: synchronisation respi
Onimaru [61]	ITV+5 ax 10 TP	Repositionnement simple
Timmerman [81]	GTV+5 ou 10	SBF Elekta + Cabdo
Whyte [62]	GTV+5 mm	Cyberknife + gating ou synchrony
Onishi [74]	GTV+0-5+2-5+0-5	SBF +/- gating
McGarry [78]	GTV+5 ou 10	SBF Elekta + Cabdo si >10 mm+ fluoro
Nagata [69]	ITV + 5 Ax+ 5-8 TP	SBF Elekta + Cabdo si mvt > 8mm en fluoro + TDM lent
Song [73]	GTV + 5 ou 10	VP, synchrony
Nuytens [63]	GTV + 5	Cyberknife, synchrony
Beitler [182]	GTV + 5 - 10	SBF: RediFoam
Nyman [122]	GTV + 5-10	SBF Elekta + Cabdo si >10 mm + Fluoro
Xia [137]	GTV + 10	Vacuum Pillow, Body GK, étude fluoroscopie et TDM lent
Baumann [79]	GTV + 5 à 10 ax et 10 TP	SBF Elekta, Cabdo si > 10, mm en fluoro
Timmerman [66]	GTV +5 ou 10	SBF Elekta + CABdo
Koto [70]	ITV + 5	VB, fluoroscopie ou fiduciaires, gating si mvt>15 mm, TDM lent
Collins [149]	GTV + 5	Cyberknife, synchrony
Guckenberger [136]	ITV + 5	SBF Elekta, CABDo si mvt >5 mm fluoroscopie, 4DCT
Ricardi [183]	GTV + 5 ou 10	SBF Elekta, Cabdo si mvt >10 mm fluoro
Hiraoka [76]	GTV + 5 ou 10	SBF Elekta, Cabdo si mvt >10 mm fluoro
Castelli [80]	GTV + 5 + 2	Cyberknife, synchrony
Chen [152]	GTV + 10	VP, Body GK, CABdo
Jensen [184]	ITV	SBF Lax VacFix, 4DCT, CT multiples
Salazar [77]	GTV + 5-7 mm	SBF, ABC si fluoro mvt > 15 mm ou Cabdo
Alice Ng [84]	ITV + 5 + 2	Cont VacLok, ExacTrac +/- ABC si fluoro > 10
Lagerwaard [72]	ITV + 3	VP, 4DCT

Kopek [109]	GTV + 5 ou 10	SBF Elekta + Cabdo si fluoro > 10
Fakiris [65]	GTV + 5 ou 10	SBF Elekta + Cabdo si fluoro > 10
Milano [67]	GTV + 7 ou 10	ExacTrac, EExpBreathHold
Takeda [68]	ITV + 6 à 8	VacLok, TDM lents,
Van der Voort van Zyp [134]	GTV + 5	Cyberknife, Synchrony
Baumann [71]	GTV + 1-2 + 5 ou 10	SBF Elekta, Cabdo si fluoro > 10 mm
Baba [150]	ITV + 5 ou 10	BodyFix, TDM lent
Bibault [64]	GTV + 5	Cyberknife, Synchrony, XSightLung
Bral [92]	ITV + 5	ExactTrac, fiduciaire +/- gating si fluoro > 8 mm

Tableau de revue des données d'efficacité

<i>auteurs</i>	<i>Patients</i>	<i>Suivi med</i>	<i>RL</i>	<i>RR</i>	<i>RM</i>	<i>SSPE</i>	<i>SG</i>
Uematsu [181]	50	36	3/50	2/50	5/50	88% à 3 ans	66% à 3 ans
Hara [60]	23	13	10/23	-	-	-	-
Onimaru [61]	45	18	-	-	-	60,2% à 2 ans	47,1% à 2 ans
Timmerman [81]	37	15	6/37	2/37	7/37	-	-
Whyte [62]	23	7	-	-	-	-	-
Onishi [74]	245	24	33/245	20/245	36/245	78% à 3 et 5 ans	56% à 3 ans, 47% à 5 ans
McGarry [78]	47	19	10/47	3/47	5/47	-	-
Nagata [69]	45	30	-	3/45	9/45	80% à 1 an, 72% à 3 ans	92% à 1 an, 83% à 3 ans
Song [73]	17	14	2/17	-	-	-	-
Nuytens [63]	20	4	0/20	-	-	-	-
Beitler [182]	75	24	-	-	-	-	45% à 2 ans, 17% à 5 ans
Nyman [122]	45	43	9/45	2/45	9/45	88, 83, 67, 41 à 1,2,3 et 5 ans	80, 71, 55, 30 à 1,2,3,5 ans
Xia [137]	43	27	2/43	-	-	-	88,78,78 à 1,2,3 ans
Baumann [79]	141	33	4/138	3/138	22/138	-	52% à 3 ans 26% à 5 ans
Timmerman [66]	70	17,5	3/70	0/70	7/70	-	54,7% à 2 ans
Koto [70]	31	32	9/31	2/31	6/31	83,5% à 3 ans	71,7% à 3 ans
Collins [149]	24	12	2/24	-	-	-	83% à 1 an
Guckenberger [136]	70	16	10/85	-	-	-	-
Ricardi [183]	54	14,7	-	-	-	-	-
Hiraoka [76]	241	18	-	-	-	-	44% à 3 ans
Castelli [80]	30	3	1/30	1/30	2/30	-	-
Chen [152]	65	47	12/65	-	19/65	65,6% à 3 ans, 45% à 5 ans	57,3% à 3 ans, 35,1% à 5 ans
Jensen [184]	26	19	-	-	-	-	-

Salazar [77]	60	38	11/60	-	-	74% à 3 ans, 69% à 5 ans	46% à 5 ans, 57% 3 ans
Alice Ng [84]	20	21	2/20	1/20	4/20	77,6% à 2 ans	73% à 2 ans
Lagerwaard [72]	206	12	7/205	9/205	52/205	-	64% à 2 ans
Kopek [109]	88	44	5/88	5/88	24/88	-	21% à 5 ans
Fakiris [65]	70	50,2	4/70	6/70	9/70	81,7% à 3 ans	42,7% à 3 ans
Milano [67]	53	10	13/53	-	-	-	44% à 2 ans
Takeda [68]	63	31	3/63	7/63	8/63	-	63% à 3 ans
Van der Voort van Zyp [134]	70	12	4/70	3/70	7/70	86% à 2 ans	62% à 2 ans
Baumann [71]	57	35	4/57	3/57	9/57	88% à 2 et 3 ans	65% à 2 ans, 60 % à 3 ans
Baba [150]	124	26	18/124	19/124	25/124	87% à 3 ans	71% à 3 ans
Bibault [64]	22	6	0/22	0/22	3/22	-	-
Bral [92]	40	16	3/40	2/40	6/40	-	52% à 2 ans

Tableau de données de tolérance

auteurs	Echelle tox	asthénie	PPRA	pleurésie	Fracture costale	Oesophagite A	dermato
Uematsu [181]	NCI-CTC V2	-	-	6gI	2	-	-
Hara [60]	-	-	-	-	-	-	2 gII
Onimaru [61]	NCI-CTC V2	-	2 gIII	-	-	1 gV	-
Timmerman [81]	NCI-CTC V2	37 gI	6 gI-II, 8 gIII	-	-	-	1 gIII
Whyte [62]	RTOG	-	1 gIII	0	0	-	-
Onishi [74]	NCI-CTC V2	-	17 gI, 6 gII	4 gII	4	2 gIII-IV	3 gIII-IV
McGarry [78]	NCI-CTV V2	-	1 gII, 3 gIII	0	0	1 gIII	1 gIII
Nagata [69]	NCI-CTC V2	10 gI	2 gII	-	-	-	-
Song [73]	NCI-CTC V2	-	2 gIII	0	1	0	0
Nuytens [63]	-	-	1 gIII	1gII	-	-	-
Beitler [182]	-	-	2 gIII	-	-	-	-
Nyman [122]	RTOG	-	7 gI-II	-	2	4 gI	9 gIII
Xia [137]	-	-	7 gI-II, 1gIII	-	-	7 gI-II	-
Baumann [79]	NCI-CTC V2	2 gII-III	8 gI-II, 2 gIII-IV	4 gI-II	6gI-II, 2 gIII-IV	5 gI-II	12 gI
Timmerman [66]	NCI-CTC V2	-	8 gIII-IV	8 gI	-	-	8 gIII
Koto [70]	NCI-CTCAEV3	<gII	24 gI, 3 gII, 1 gIII	<gII	<gII	<gII	<gII
Collins [149]	NCI-CTCAEV3	-	2 gIII	0	0	0	0
Guckenberger [136]	NCI-CTCAEV3	-	7gI, 4 gIII	14gI	-	-	-
Ricardi [183]	RTOG	-	9 gI, 4 gII, 2 gIII	-	1	-	-
Hiraoka [76]	NCI-CTC V2	-	5 gII	-	-	-	-
Castelli [80]	RTOG	10 gI	-	-	-	-	-
Chen [152]	-	-	23gI, 3gII	-	-	5 gI	-
Jensen [184]	-	-	-	-	-	-	-

Salazar [77]	-	-	-	-	-	-	-
Alice Ng [84]	NCI-CTCAEV3	-	-	0	3	-	1 gI
Lagerwaard [72]	NCI-CTCAEV3	68 gI	12 gII, 6 gIII	-	4	-	-
Kopek [109]	NCI-CTCAEV3	21 gI-II, 16 gIII-IV	49 gI-II, 0 gIII	6 gI-II	7	1 gII	5 gI-II
Fakiris [65]	NCI-CTCAEV2	-	1gIV, 3gV	2/70 gIII	-	-	1 gIII
Milano [67]	NCI-CTCAEV2	0	4gII	-	-	8 gII	0
Takeda [68]	-	-	3 gII, 1 gV	-	-	-	-
Van der Voort van Zyp [134]	-	-	3 gII	-	-	-	-
Baumann [71]	NCI-CTCAEV2	16 gI, 1 gIII	11 gI-II	11 gI-II, 2 gIII-IV	3 gI, 1 gIII	2 gI-II	25 gI-II
Baba [150]	NCI-CTCAEV3	-	66gI, 17gII, 2gIII	23 gI, 1 gIII	7 gI, 1 gII	3 gII	7 gI, 6 gII
Bibault [64]	NCI-CTCAEV3	-	1 gII	-	-	-	-
Bral [92]	RTOG+CTCAEV3	10 gI, 3 gII	11 gI-II, 8 gIII, 1gV	-	0	2 gI	2 gI, 2 gII

ANNEXE : Classification spirométrique de BPCO.

Tableau 1 Classification spirométrique de la BPCO en stades de sévérité.		
Classification de la BPCO en stades de sévérité		
Stade I : léger	VEMS/CVF < 70 %	VEMS ≥ 80 % valeur prédite
Stade II : modéré		50 % ≤ VEMS < 80 % valeur prédite
Stade III : sévère		30 % ≤ VEMS < 50 % valeur prédite
Stade IV : très sévère		VEMS < 30 % valeur prédite ou VEMS < 50 % valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique grave

La valeur prédite est définie par des abaques, prenant en compte l'âge, le sexe, la taille et l'origine ethnique [82].

selon classification GOLD.

ANNEXE : Indice de comorbidité de Charlson

Cet indice a été créé en 1987 par M.Charlson, épidémiologiste à l'université de Cornell à N.Y, afin d'évaluer le poids de la co- morbidité sur la mortalité lors d'études longitudinales de cohortes.

Il prend en compte **l'âge et différentes co-morbidités**.

Il se calcule en attribuant des **points** en fonction de la gravité des diagnostics secondaires : plus la co- morbidité est lourde, plus grand est le risque de décès, plus élevé est l'indice.

Score (points)	Co-morbidités
1	Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque congestive Artériopathie périphérique (y compris les anévrysmes ≥ 60 mm AIT/AVC sans déficit ou déficit léger Démence Maladie pulmonaire chronique Connectivites Maladie ulcéreuse gastroduodénale Hépatopathies légères sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques Diabète non compliqué
2	AVC avec hémiplégie séquellaire Insuffisance rénale modérée et sévère Diabète compliqué Tumeur sans métastases avec recul < 5ans Leucémie aigue ou chronique Lymphome, myélome
3	Hépatopathies modérées et sévères
6	Cancers métastasés SIDA déclaré

. Pour chaque décade > 40 ans, ajouter 1 point.

. Le patient hémodialysé est d'emblée coté 2

ANNEXE : Grade de comorbidité du CIRS-G

Appréciation complète des comorbidités

14 catégories

5 scores de gravité 0-1-2-3-4

Adaptation gériatrique par Miller en 1991

CIRS-G

Catégories	Points
Cœur	0 – Aucun problème
Vasculaire	1 – Problème actuel léger ou ancien significatif
Hématopoïétique	2 – Incapacité ou maladie modérée / Traitement de première ligne
Respiratoire	3 – Incapacité sévère, constante / Problèmes chroniques non améliorables
OPH – ORL	4 – Très sévère/ Traitement immédiat/ Insuffisance organique définitive/ Dégradation fonctionnelle importante
Tractus digestif supérieur	
Tractus digestif inférieur	
Foie	
Rein	
Génito-urinaire	
Musculo-squelettique / téguments	
Neurologique	
Endocrino Métabolisme et sein	
Psychiatrie	

ANNEXE : Classification du NYHA

Classification New York Heart Association (NYHA)

Classe I : Patient porteur d'une cardiopathie sans limitation de l'activité physique. Une activité physique ordinaire n'entraîne aucun symptôme

Classe II : Patient dont la cardiopathie entraîne une limitation modérée de l'activité physique sans gêne au repos. L'activité quotidienne ordinaire est responsable d'une fatigue, d'une dyspnée, de palpitations ou d'un angor

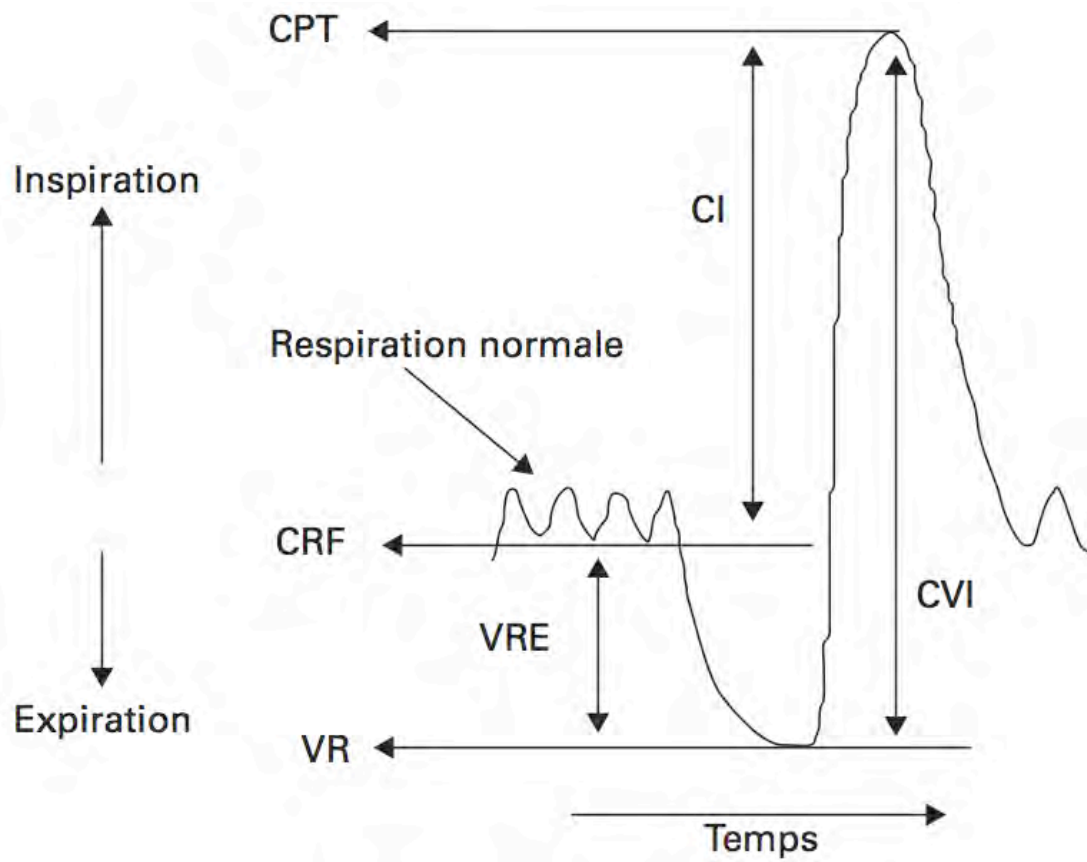
Classe III : Patient dont la cardiopathie entraîne une limitation marquée de l'activité physique sans gêne au repos

Classe IV : Patient dont la cardiopathie empêche toute activité physique. Des signes d'insuffisance cardiaque ou un angor peuvent exister même au repos.

ANNEXE : Echelle de dyspnée de Sadoul

Stade 0	Dyspnée pour les efforts soutenus
Stade 1	Dyspnée lors de la marche rapide ou en pente
Stade 2	Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ou obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle en marchant sur terrain plat à son propre rythme
Stade 3	Dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat
Stade 4	Dyspnée au moindre effort de la vie courante (habillage, déshabillage). Trop essoufflé pour quitter le domicile

ANNEXE : Définition des variables ventilatoires selon Miller et al. [185]:



CPT: Capacité Pulmonaire Totale

CV: Capacité Vitale

CI: Capacité Inspiratoire

CRF: Capacité Résiduelle Fonctionnelle

VRE: Volume résiduel Expiratoire

VR: Volume Résiduel

ANNEXE : Définition générale des grades de toxicité NCI-CTCAE V3.0

- Grade 0	absence
- Grade 1 (légère)	- n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient
- Grade 2 (modérée)	- signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement
	- perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient
	- nécessite le plus souvent un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement par irradiation
- Grade 3 (sévère)	- empêche l'activité quotidienne habituelle du patient
	- nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours
- Grade 4 (très sévère)	- menace le pronostic vital
	- impose des mesures de réanimation.
- Grade 5 (décès)	complication mortelle

ANNEXE : Définition du score SOMA-LENT, partie radiologique

Objective: O

Fibrose	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	Anomalies radiologiques minimales	Anomalies radiologiques denses ou irrégulières	Anomalies radiologiques denses et confluentes, limitées au champ d'irradiation	Fibrose pulmonaire dense, rétraction cicatricielle majeure du poumon normal

ANNEXE : Différentes contraintes aux organes à risque publiées

Table 2
Maximum dose to critical organs

Critical organ	Highest maximum dose per fraction (Gy)/no. of fractions given	No. of patient receiving maximum dose per fraction > 10 Gy/no. of fractions given	No. of patient receiving maximum dose per fraction > 8 Gy/no. of fractions given	No. of patient receiving maximum dose per fraction > 6 Gy/no. of fractions given
Spinal cord	5.8/3	0/0	0/0	0/0
Trachea and main bronchus	14.2/3	2/3,4	4/3,3,3,4	4/3,3,3,4
Aorta	19.7/3	2/3,4	3/3,3,4	5/3,3,3,3,4
Heart	10.1/4	1/4	2/3,4	4/3,4,4,4
Esophagus	8.0/3	0/0	0/0	3/3,3,3

All dose values rounded to nearest first decimal place.

Contraintes organes à risque Ng et al.[84].

Organes à risque	Traitement en 3 fractions
Mœlle épinière	Max 22 Gy V18 < 0,25 cm ³ V11 < 1,2 cm ³
Poumon (D + G) sans volume cible prévisionnel (PTV)	V20 < 20 % V10 < 30 %
Poumon unique	V5 < 50 %
Cœur	Max 30 Gy V24 < 15 cm ³
Gros vaisseaux	Max 45 Gy V39 < 10 cm ³

Contraintes organes à risque Bibault et al. [64].

TABLE 1. RTOG 0236 Protocol

Organ	Volume	Dose (Gy)
Spinal cord	Any point	18 (6 Gy per fraction)
Esophagus	Any point	27 (9 Gy per fraction)
Ipsilateral brachial plexus	Any point	24 (8 Gy per fraction)
Heart	Any point	30 (10 Gy per fraction)
Trachea and ipsilateral bronchus	Any point	30 (10 Gy per fraction)

These tolerance values have not been validated with long-term follow-up. The maximum dose limits above are based on radiobiologic conversion models and reported clinical experience using large doses per fraction. Although the risks of symptomatic pneumonitis are not well defined with SBRT, it appears that a V13 $\leq 10\%$ and mean lung dose $\leq 7-8$ Gy should result in acceptable toxicity.

Contraintes organes à risque du protocole RTOG 0236 [116].

Critical Structure	Maximum Point Dose Limit (Gy) (total for 3 fractions)
Spinal cord	18
Left ventricle	18
Esophagus	24
Main bronchus	30
Trachea	30
Aorta	30

Contraintes aux organes à risque Collins et al. [149].

Organ	Volume (cc)	Deviation given as cumulative absolute dose (Gy)			
		3 fraction scheme		5 fraction scheme	
		None	Minor	None	Minor
Spinal Cord	Any point	18	> 18 to 22	25	> 25 to 28
Oesophagus	I	24	> 24 to 27	27	> 27 to 28.5
Ipsilateral Brachial Plexus	I	24	> 24 to 26	27	> 27 to 29
Heart	I	24	> 24 to 26	27	> 27 to 29
Trachea and main stem bronchus	I	30	> 30 to 32	32	> 32 to 35

Contraintes aux organes à risque du protocole ROSEL [59].

Organ	Volume	Dose (cGy)
Spinal Cord	Any point	18 Gy (6 Gy per fraction)
Esophagus	Any point	27 Gy (9 Gy per fraction)
Ipsilateral Brachial Plexus	Any point	24 Gy (8 Gy per fraction)
Heart/Pericardium	Any point	30 Gy (10 Gy per fraction)
Trachea and Ipsilateral Bronchus	Any point	30 Gy (10 Gy per fraction)
Whole Lung (Right & Left)	(See table in Section 6.4.2)	(See table in Section 6.4.2)
Skin	Any point	24 Gy (8 Gy per fraction)

Contraintes aux organes à risque [55].

Dosis constraints for critical structures.

Organ	Volume	Dose (Gy)
Spinal Cord	Any point	8 Gy per fraction
Esophagus	Any point	7 Gy per fraction
Trachea and main bronchus	Any point	10 Gy per fraction
Plexus Brachialis	Any point	8 Gy per fraction
Liver	Any point	20 Gy per fraction
Lung	<31% of the total volume	4.5 Gy per fraction

Contraintes aux organes à risque Van der Voort Van Zyp et al. [134].

Table 2 Mostly Unvalidated Normal Tissue Dose Constraints for SBRT

Serial Tissue	Volume (mL)	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint ($\geq$ Grade 3)
SINGLE-FRACTION TREATMENT				
Optic pathway	<0.2	8	10	Neuritis
Cochlea			12	Hearing loss
Brainstem	<1	10	15	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25	10	14	Myelitis
	<1.2	7		
Cauda equina	<5	14	16	Neuritis
Sacral plexus	<3	14.4	16	Neuropathy
Esophagus*	<5	14.5	19	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	14.4	16	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	16	22	Pericarditis
Great vessels	<10	31	37	Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus*	<4	8.8	22	Stenosis/fistula
Skin	<10	14.4	16	Ulceration
Stomach	<10	13	16	Ulceration/fistula
Duodenum*	<5	8.8	16	Ulceration
Jejunum/ileum*	<5	9.8	19	Enteritis/obstruction
Colon*	<20	11	22	Colitis/fistula
Rectum*	<20	11	22	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15	8.7	22	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3	14	34	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	14		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	10.6		Malignant hypertension
Parallel Tissue	Critical Volume (mL)	Critical Volume Dose Max (Gy)		Endpoint ($\geq$ Grade 3)
Lung (right and left)	1,500		7	Basic lung function
Lung (right and left)	1,000		7.4	Pneumonitis
Liver	700		9.1	Basic liver function
Renal cortex (right and left)	200		8.4	Basic renal function

Serial Tissue	Volume (mL)	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint ($\geq$ Grade 3)
THREE-FRACTION TREATMENT				
Optic pathway	<0.2	15 (5 Gy/fx)	19.5 (6.5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			20 (6.67 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem	<1	18 (6 Gy/fx)	23 (7.67 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25	18 (6 Gy/fx)	22 (7.33 Gy/fx)	Myelitis
	<1.2	11.1 (3.7 Gy/fx)		
Cauda equina	<5	21.9 (7.3 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuritis
Sacral plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus*	<5	21 (7 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<10	39 (13 Gy/fx)	45 (15 Gy/fx)	Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus*	<4	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Skin	<10	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration
Stomach	<10	21 (7 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration/fistula
Duodenum*	<5	15 (5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	Ulceration
Jejunum/ileum*	<5	16.2 (5.4 Gy/fx)	27 (9 Gy/fx)	Enteritis/obstruction
Colon*	<20	20.4 (6.8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Colitis/fistula
Rectum*	<20	20.4 (6.8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3	21.9 (7.3 Gy/fx)	42 (14 Gy/fx)	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	21.9 (7.3 Gy/fx)		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	18.6 (6.2 Gy/fx)		Malignant hypertension
Parallel Tissue	Critical Volume (mL)	Critical Volume Dose Max (Gy)		Endpoint ($\geq$ Grade 3)
Lung (right and left)	1,500		10.5 (3.5 Gy/fx)	Basic lung function
Lung (right and left)	1,000		11.4 (3.8 Gy/fx)	Pneumonitis
Liver	700		17.1 (5.7 Gy/fx)	Basic liver function
Renal cortex (right and left)	200		14.4 (4.8 Gy/fx)	Basic renal function

Serial Tissue	Volume (mL)	Volume Max (Gy)	Max Point Dose (Gy)	Endpoint ($\geq$ Grade 3)
FIVE-FRACTION TREATMENT				
Optic pathway	<0.2	20 (4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			27.5 (5.5 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem	<1	26 (5.2 Gy/fx)	31 (6.2 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord	<0.25	22.5 (4.5 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
	<1.2	13.5 (2.7 Gy/fx)		
Cauda equina	<5	30 (6 Gy/fx)	34 (6.4 Gy/fx)	Neuritis
Sacral plexus	<3	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus*	<5	27.5 (5.5 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Ipsilateral brachial plexus	<3	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<15	32 (6.4 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<10	47 (9.4 Gy/fx)	53 (10.6 Gy/fx)	Aneurysm
Trachea and ipsilateral bronchus*	<4	18 (3.6 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Skin	<10	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
Stomach	<10	28 (5.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration/fistula
Duodenum*	<5	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
Jejunum/ileum*	<5	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	enteritis/obstruction
Colon*	<20	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	colitis/fistula
Rectum*	<20	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	proctitis/fistula
Bladder wall	<15	18.3 (3.65 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	cystitis/fistula
Penile bulb	<3	30 (6 Gy/fx)	50 (10 Gy/fx)	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10	30 (6 Gy/fx)		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	23 (4.6 Gy/fx)		Malignant hypertension
Parallel Tissue	Critical Volume (mL)	Critical Volume Dose Max (Gy)	Endpoint ($\geq$Grade 3)	
Lung (right and left)	1,500	12.5 (2.5 Gy/fx)	Basic lung function	
Lung (right and left)	1000	13.5 (2.7 Gy/fx)	Pneumonitis	
Liver	700	21 (4.2 Gy/fx)	Basic liver function	
Renal cortex (right and left)	200	17.5 (3.5 Gy/fx)	Basic renal function	

*Avoid circumferential irradiation.

Revue des contraintes aux organes à risque secondaires [50].

Dose constraints in the JCOG 0403 protocol as of June of 2004 and the RTOG 0236 protocol as of February of 2006.

Organ	Group	Volume	Dose (Gy) ^a	α/β	EQD ₂ (Gy)
Heart	RTOG	Any point	30	3	78
Lung	RTOG	<10%	V ₂₀	4	35
	JCOG	≤25%	V ₁₅		19
	JCOG	≤20%	V ₂₀		30
Spinal cord	RTOG	Any point	18		36
	JCOG	Any point	25	2	51
Esophagus	RTOG	Any point	27	3	64
	JCOG	≤1 cc	40		104
	JCOG	≤10 cc	35		82
Stomach and intestines	JCOG	≤10 cc	36	3	86
	JCOG	≤100 cc	40		104
Trachea and main bronchi	RTOG	Any point	30	3	78
	JCOG	≤10 cc	40		104
Ipsilateral brachial plexus	RTOG	Any point	24	2	60
Other organs	JCOG	≤1 cc	48	3	144
	JCOG	≤10 cc	40		104

Abbreviations: RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; JCOG, Japan Clinical Oncology Group; fx., fraction; EQD₂, equivalent dose in 2 Gy fractions.

^a JCOG delivers the specified total dose in 4 fractions and RTOG in 3 fractions.

Contraintes aux organes à risque des protocoles JCOG 0403 et RTOG 0236 [119].

Table 4
Normal tissue isodose constraints for minimizing mortality and morbidity in 1–10 fraction schedules delivering a BED of 105 Gy₁₀ to the 100% isodose.

Organ	Endpoint ^a	Number of fractions	Endpoint EQD ₂ ^a	Isodose % ^d	Isodose%10 Gy × 5:BED = 100 Gy ₁₀
Mortality endpoints					
Heart ^e	<1% long-term cardiac mortality	1–10	20 Gy ₂ ²	30–31	32
	<5% long-term cardiac mortality		30 Gy ₂ ²	39–41	41
Trachea, bronchi, and esophagus ^f	<5% fatal hemoptysis or fatal perforation	1–10	70 Gy ₂ ²	62–71	70
Bronchi	<5% clinically significant or fatal bronchial stenosis	1–10	70 Gy ₂ ²	62–71	70
Aorta ^f	Dissecting aneurysm and/or thrombi occupying 1/3 or more of the luminal area or intimal surface	1–10	140 Gy ₂ ²	90–110	104
	Severe changes	1–10	70 Gy ₂ ²	62–71	70
Morbidity endpoints					
Spinal cord ^c	<3% myelopathy	1–10	45 Gy ₂ ²	44–52	50
Brachial plexus	<1% brachial plexopathy	1–10	50 Gy ₂ ²	47–55	54
Peripheral nerves (vagus, recurrent laryngeal)	<5% neuropathy	1–10	80 Gy ₂ ²	60–74	70
Rib	<5% fracture	1–10	50 Gy ₂ ²	51–58	57
Skin	<1% spotted or confluent moist desquamation	1–10	30 Gy ₁₀ ^b	41–42 ^b	43 ^b
			30 Gy ₁₀	52–43	48
Skin	<5 moderate fibrosis	1–10	30 Gy ₂ ²	39–41	41
Skin	<1% very marked, partially confluent, or totally confluent telangiectasia	1–10	40 Gy ₂ ²	45–50	50

^a Specific organ volumes or relevant time intervals were not provided for many of these endpoints due to the paucity of data and complexity of dose–volume relationships. These conservative endpoint estimates are not intended for use outside a protocol until validated.

^b Preferred estimate for doses up to 14 Gy per fraction given in 16 days or less.

^c Until more data is available, it is desirable and often possible to limit spinal cord fractions to 3 Gy.

^d Isodose rounded to the lowest integer. Treatment plan delivers a BED of 105 Gy₁₀ to the 100% isodose.

^e Long-term cardiac mortality risk is 0% when 33, 66 or 100% of the heart receives 20 Gy in standard fractionation. After 20 Gy the risk increases steeply. The risk remains less than 5% if 33, 66 or 100% of the heart receives less than 30 Gy in standard fractionation.

^f Based primarily on canine IORT data. See results section for additional details.

Contrainte aux organes à risque Gay et al. [119].

ANNEXE : Contraintes dosimétriques publiées.

Maximal PTV dimension (cm)	Ratio of prescription isodose volume to PTV		Ratio of 50% prescription isodose volume to PTV (R _{50%})		Maximal dose 2 cm from PTV in any direction (% of prescription dose)		Percentage of lung receiving ≥20 Gy (%)	PTV (cm ³)
	Major deviation		Major deviation		Major deviation			
	Homo 60 Gy	Hetero 56 Gy	Homo	Hetero	Homo	Hetero		
2	>1.4	>1.4	>4.1	>7.0	>50.2	>55.2	>15	1.8
2.5	>1.4	>1.4	>4.1	>5.8	>50.2	>55.2	>15	3.8
3	>1.4	>1.4	>4.1	>5.4	>50.2	>55.2	>15	7.4
3.5	>1.4	>1.4	>4.1	>5.3	>50.2	>55.2	>15	13.2
4	>1.4	>1.4	>4.0	>5.2	>54.0	>59.7	>15	21.9
4.5	>1.4	>1.4	>3.9	>5.0	>57.8	>62.8	>15	33.8
5	>1.4	>1.4	>3.8	>4.8	>61.8	>75.2	>15	49.6
5.5	>1.4	>1.4	>3.7	>4.5	>69.5	>83.8	>15	69.9
6	>1.4	>1.4	>3.5	>4.1	>69.5	>86.8	>15	95.1
6.5	>1.4	>1.4	>3.3	>3.7	>73.3	>88.7	>15	125.8
7	>1.4	>1.4	>3.1	>3.5	>77.2	>90.7	>15	162.6

Abbreviations: PTV = planning target volume; Homo = unit density; Hetero = suggested adjustments to be used when heterogeneity correction applied.

Contraintes dosimétriques en fonction de la prise en compte ou non de la différence de densité tissulaire [75].

Type A models (standard algorithms)								
R _{100%}	R _{50%}		D _{2 cm} (%)		V _{20 Gy} (%)		PTV (cc)	
None	Deviation	Minor	None	Minor	None	Minor	None	Minor
<1.15	1.15–1.25	<8	8–10	<55	55–60	<4	4–6	0–20
<1.15	1.15–1.25	<7	7–8	<65	65–70	<6	6–8	20–40
<1.10	1.10–1.20	<6	6–6.5	<65	65–75	<8	8–10	>40
Type B models (more advanced algorithms)								
R _{100%}	R _{50%}		D _{2 cm} (%)		V _{20 Gy} (%)		PTV (cc)	
None	Deviation	Minor	None	Minor	None	Minor	None	Minor
<1.25	1.25–1.40	<12	12–14	<65	65–75	<5	5–8	0–20
<1.15	1.15–1.25	<9	9–11	<70	70–80	<6	6–10	20–40
<1.10	1.10–1.20	<6	6–8	<70	70–80	<10	10–15	>40

Contraintes dosimétriques en fonction du type d'algorithme utilisé [59].

ANNEXE : Définition du score RECIST 1.1

Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles (2 par organe et 5 en tout au maximum).
	Adénopathies de taille non pathologique (petit axe inférieur à 10 mm).
	Disparition de toutes les lésions non cible et/ou non mesurables
	Normalisation des marqueurs tumoraux si évalués initialement.
Réponse partielle	Diminution d’au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles (2 par organe, 5 en tout) en comparaison à l’évaluation initiale.
	Persistance de lésions non-cibles préalablement décrites.
	Marqueurs tumoraux au-dessus de la norme.
Stabilité lésionnelle	Maladie ni en réponse partielle, ni en progression.
Maladie progressive	Augmentation d’au moins 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles (2 par organe et 5 en tout) en comparaison à la plus petite valeur mesurée au cours du suivi.
	Cette augmentation d’au moins 20% doit correspondre à une augmentation minimale de 5 mm de la somme des diamètres de lésions cibles.
	Apparition d’au moins une lésion.
	Progression non équivoque de lésions non cibles décrites préalablement.

Les lésions définies comme mesurables sont:

- De taille minimale, de 10 mm de grand axe sur une acquisition scanographique, de 10 mm de grand axe sur un examen clinique, de 20 mm sur des clichés de radiographie standard.

- De 15 mm de petit axe au minimum pour les adénopathies.

Les lésions définies comme non mesurables sont:

- Celles ne correspondant pas aux critères ci-dessus
- Atteintes des lepto-méninges
- Ascite, péricardite et épanchements pleuraux
- Maladies inflammatoires du sein
- Infiltration lymphangitique cutanée ou pulmonaire
- Masses abdominales relevées à l'examen clinique et non mesurable de façon reproductible par l'imagerie.
- Lésions préalablement traitées par radiothérapie ou autre traitement loco-régional sauf progression.
- Lésions osseuses sauf en cas d'infiltration des tissus mous mesurable.

[127].

T - TUMEUR PRIMAIRE

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 in situ.

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** Tumeur de **moins de 2 cm** dans son plus grand diamètre
- **T1b** Tumeur **entre 2 et 3 cm** dans son plus grand diamètre

T2

Tumeur avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension :

- **plus de 3 cm, mais moins de 7 cm** de plus grand diamètre,
 - **T2a** Tumeur de **plus de 3 et inférieure ou égale à 5 cm** dans son plus grand diamètre
 - **T2b** Tumeur de **plus de 5 cm et inférieure ou égale à 7 cm** dans son plus grand diamètre
- envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à une distance supérieure à 2 cm de la carène.
- existence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive étendue à la région hilare mais ne s'étendant pas à tout le poumon.

T3

Tumeur de **plus de 7 cm**, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants :

- atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),
- atteinte du diaphragme,
- atteinte du nerf phrénique
- atteinte de la plèvre pariétale, médiastinale ou du péricarde,
- tumeur dans les bronches souches à moins de 2 cm de la carène sans envahissement carénaire,
- association à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de tout le poumon.
- nodules tumoraux dans le même lobe

T4

Tumeur quelles que soient ses dimensions, comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :

- médiastin
- cœur ou gros vaisseaux
- trachée
- nerf récurrent
- oesophage
- corps vertébraux
- carène
- nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon

Suite:

N - GANGLIONS REGIONAUX (cf Fig. 2)

NX	Envahissement loco-régional inconnu
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
N3 :	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales

M - METASTASES

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	Métastases à distance

Remarques

- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

ANNEXE : Classification histologique des tumeurs épithéliales pulmonaires 1999
WHO / IASLC [186].

1.1. Bénignes

1.1.1. Papillomes

1.1.1.1. Papillome épidermoïde exophytique inversé

1.1.1.2. Papillome glandulaire

1.1.1.3. Papillome mixte épidermoïde et glandulaire

1.1.2. Adénomes

1.1.2.1. Adénome alvéolaire

1.1.2.2. Adénome papillaire

1.1.2.3. Adénome des glandes salivaires

Adénome des glandes muqueuses

Adénome pléomorphe

Autre

1.1.2.4. Cystadénome mucineux

1.1.2.5. Autre

1.2. Lésions préinvasives

1.2.1. Dysplasie/Carcinome in situ

1.2.2. Hyperplasie atypique adénomateuse

1.2.3. Hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique

1.3. Tumeurs malignes

1.3.1. Carcinome épidermoïde

Variantes

1.3.1.1. Papillaire

1.3.1.2. A cellules claires

1.3.1.3. A petites cellules

1.3.1.4. Basaloïde

1.3.2. Carcinome à petites cellules

Variante

1.3.2.1. Carcinome à petites cellules composite

1.3.3. Adénocarcinome

1.3.3.1. Acineux

1.3.3.2. Papillaire

1.3.3.3. Bronchioloalvéolaire

1.3.3.3.1. Non mucineux (Clara/pneumocyte type II)

1.3.3.3.2. Mucineux

1.3.3.3.3. Mixte mucineux/non mucineux ou intermédiaire

1.3.3.4. Adénocarcinome solide à sécrétion mucineuse

1.3.3.5. Mixtes

1.3.3.6. Variantes

1.3.3.6.1. Adénocarcinome bien différencié de type foetal

1.3.3.6.2. Mucineux colloïde

1.3.3.6.3. Cystadénocarcinome mucineux

1.3.3.6.4. A cellules en bague à chaton

1.3.3.6.5. A cellules claires

1.3.4. Carcinome à grandes cellules

Variantes

1.3.4.1. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

1.3.4.1.1. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite

1.3.4.2. Carcinome basaloïde

1.3.4.3. Carcinome de type lympho-épithélial

1.3.4.4. Carcinome à cellules claires

1.3.4.5. Carcinome à grandes cellules de phénotype rhabdoïde

1.3.5. Carcinome adénosquameux

1.3.6. Carcinomes pléomorphes, sarcomatoïdes ou avec éléments sarcomateux

1.3.6.1. Carcinome à cellules fusiformes et/ou géantes

1.3.6.1.1. Carcinome pléomorphe

1.3.6.1.2. Carcinome à cellules fusiformes

1.3.6.1.3. Carcinome à cellules géantes

1.3.6.2. Carcinosarcome

1.3.6.3. Blastome (blastome pulmonaire)

1.3.6.4. Autre

1.3.7. Tumeur carcinoïde

1.3.7.1. Carcinoïde typique

1.3.7.2. Carcinoïde atypique

1.3.8. Carcinome de type glandes salivaires

1.3.8.1. Carcinome muco-épidermoïde

1.3.8.2. Carcinome adénoïde kystique

1.3.8.3. Autre

1.3.9 Carcinomes inclassables

ANNEXE : Définition des marges de résection chirurgicales.

R0: marges chirurgicales sans résidus micro ou macroscopique

R1: marges présentant un résidu microscopique.

R2: marges présentant un résidu macroscopique.

ANNEXE : Indice fonctionnel OMS.

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.
3	Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 PARKIN D.M., BRAY F., FERLAY J., PISANI P. Global cancer statistics, 2002, *CA Cancer J Clin*, 2005, vol. 55, n° 2, 74-108.
- 2 HIRAYAMA T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan, *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981, vol. 282, n° 6259, 183-185.
- 3 DOLL R., HILL A.B. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report, *Br Med J*, 1954, vol. 1, n° 4877, 1451-1455.
- 4 ALBERG A.J., FORD J.G., SAMET J.M. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition), *Chest*, 2007, vol. 132, n° 3 Suppl, 29S-55S.
- 5 HASHIBE M., STRAIF K., TASHKIN D.P., MORGENSTERN H., GREENLAND S., ZHANG Z.F. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk, *Alcohol*, 2005, vol. 35, n° 3, 265-275.
- 6 QUOIX E. Nouveautés épidémiologiques du cancer du poumon: non-fumeurs, femmes et rôle du cannabis?, *Rev Prat*, 2009, vol. 59, n° 7, 920-924.
- 7 BRYANT A., CERFOLIO R.J. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer, *Chest*, 2007, vol. 132, n° 1, 185-192.
- 8 KENFIELD S.A., STAMPFER M.J., ROSNER B.A., COLDITZ G.A. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women, *JAMA*, 2008, vol. 299, n° 17, 2037-2047.
- 9 CLÉMENT-DUCHÊNE C., VIGNAUD J.-M., STOUFFLET A., BERTRAND O., GISLARD A., THIBERVILLE L., GROSDIDIER G., MARTINET Y., BENICHOU J., HAINAUT P. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors, *Lung Cancer*, 2010, vol. 67, n° 2, 144-150.
- 10 ROSELL R., MORAN T., QUERALT C., PORTA R., CARDENAL F., CAMPS C., MAJEM M., LOPEZ-VIVANCO G., ISLA D., PROVENCIO M., INSA A., MASSUTI B., GONZALEZ-LARRIBA J.L., PAZ-ARES L., BOVER I., GARCIA-CAMPELO R., MORENO M.A., CATOT S., ROLFO C., REGUART N., PALMERO R., SANCHEZ J.M., BASTUS R., MAYO C., BERTRAN-ALAMILLO J., MOLINA M.A., SANCHEZ J.J., TARON M. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer, *N Engl J Med*, 2009, vol. 361, n° 10, 958-967.

- 11 THOMAS L., DOYLE L.A., EDELMAN M.J. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy, *Chest*, 2005, vol. 128, n° 1, 370-381.
- 12 FOEGLE J., HEDELIN G., LEBITASY M.P., PUROHIT A., VELTEN M., QUOIX E. Specific features of non-small cell lung cancer in women: a retrospective study of 1738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997, *J Thorac Oncol*, 2007, vol. 2, n° 6, 466-474.
- 13 JEMAL A., TRAVIS W.D., TARONE R.E., TRAVIS L., DEVESA S.S. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type, *Int J Cancer*, 2003, vol. 105, n° 1, 101-107.
- 14 QUOIX E. Nouvelle épidémiologie du cancer du poumon - non-fumeurs, femme et cannabis, *Rev Mal Respir*, 2007, vol. 24, n° 8 Pt 2, 6S10-15.
- 15 WEI Q., CHENG L., AMOS C.I., WANG L.E., GUO Z., HONG W.K., SPITZ M.R. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study, *J Natl Cancer Inst*, 2000, vol. 92, n° 21, 1764-1772.
- 16 SIEGFRIED J.M. Women and lung cancer: does oestrogen play a role?, *Lancet Oncol*, 2001, vol. 2, n° 8, 506-513.
- 17 BEASLEY M.B., BRAMBILLA E., TRAVIS W.D. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors, *Semin Roentgenol*, 2005, vol. 40, n° 2, 90-97.
- 18 VALLIÈRES E., SHEPERD F., CROWLEY J., VAN HOUTTE P., POSTMUS P. The IASLC Lung Cancer Staging Project, *Journal of thoracic oncology*, 2009.
- 19 GOLDSTRAW P., CROWLEY J., CHANSKY K., GIROUX D.J., GROOME P.A., RAMI-PORTA R., POSTMUS P.E., RUSCH V., SOBIN L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours, *J Thorac Oncol*, 2007, vol. 2, n° 8, 706-714.
- 20 RHÔNE-ALPES-AUVERGNE R.: Cancer bronchique non à petites cellules, Mise à jour Octobre 2010. Lyon, 2010, pp 27
- 21 RAZ D.J., ZELL J.A., OU S.H., GANDARA D.R., ANTON-CULVER H., JABLONS D.M. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection, *Chest*, 2007, vol. 132, n° 1, 193-199.
- 22 THOMAS P., DAHAN M., RIQUET M., MASSART G., FALCOZ P.E., BROUCHET L., LE PIMPEC BARTHES F., DODDOLI C., MARTINOD E., FADEL E., PORTE POUR LA SOCIETE FRANCAISE DE CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE H. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery], *Rev Mal Respir*, 2008, vol. 25, n° 8, 1031-1036.

- 23 SCOTT W.J., HOWINGTON J., FEIGENBERG S., MOVSAS B., PISTERS K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition), Chest, 2007, vol. 132, n° 3 Suppl, 234S-242S.
- 24 NGUYEN N.P., GARLAND L., WELSH J., HAMILTON R., COHEN D., VINH-HUNG V. Can stereotactic fractionated radiation therapy become the standard of care for early stage non-small cell lung carcinoma, Cancer Treat Rev, 2008, vol. 34, n° 8, 719-727.
- 25 ALAM N., FLORES R.M. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base, JSLS, 2007, vol. 11, n° 3, 368-374.
- 26 BRUNELLI A., CHARLOUX A., BOLLIGER C.T., ROCCO G., SCULIER J.P., VARELA G., LICKER M., FERGUSON M.K., FAIVRE-FINN C., HUBER R.M., CLINI E.M., WIN T., DE RUYSSCHER D., GOLDMAN L. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy), Eur Respir J, 2009, vol. 34, n° 1, 17-41.
- 27 COOLEY M.E., SARNA L., KOTLERMAN J., LUKANICH J.M., JAKLITSCH M., GREEN S.B., BUENO R. Smoking cessation is challenging even for patients recovering from lung cancer surgery with curative intent, Lung Cancer, 2009, vol. 66, n° 2, 218-225.
- 28 COLICE G.L., SHAFAZAND S., GRIFFIN J.P., KEENAN R., BOLLIGER C.T. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition), Chest, 2007, vol. 132, n° 3 Suppl, 161S-177S.
- 29 CRINO L., WEDER W., VAN MEERBEECK J., FELIP E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol, 2010, vol. 21 Suppl 5, v103-115.
- 30 ROBINSON L.A., RUCKDESCHEL J.C., WAGNER H., JR., STEVENS C.W. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition), Chest, 2007, vol. 132, n° 3 Suppl, 243S-265S.
- 31 JETT J.R., SCHILD S.E., KEITH R.L., KESLER K.A. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition), Chest, 2007, vol. 132, n° 3 Suppl, 266S-276S.
- 32 POWELL J.W., DEXTER E., SCALZETTI E.M., BOGART J.A. Treatment advances for medically inoperable non-small-cell lung cancer: emphasis on prospective trials, Lancet Oncol, 2009, vol. 10, n° 9, 885-894.
- 33 ZHU J.C., YAN T.D., MORRIS D.L. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors, Ann Surg Oncol, 2008, vol. 15, n° 6, 1765-1774.

- 34 SIMON C.J., DUPUY D.E., DIPETRILLO T.A., SAFRAN H.P., GRIECO C.A., NG T., MAYO-SMITH W.W. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients, *Radiology*, 2007, vol. 243, n° 1, 268-275.
- 35 LENCIONI R., CROCETTI L., CIONI R., SUH R., GLENN D., REGGE D., HELMBERGER T., GILLAMS A.R., FRILLING A., AMBROGI M., BARTOLOZZI C., MUSSI A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study), *Lancet Oncol*, 2008, vol. 9, n° 7, 621-628.
- 36 SIBLEY G.S. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses--a review, *Cancer*, 1998, vol. 82, n° 3, 433-438.
- 37 FOWLER J.F., TOME W.A., FENWICK J.D., MEHTA M.P. A challenge to traditional radiation oncology, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, vol. 60, n° 4, 1241-1256.
- 38 QIAO X., TULLGREN O., LAX I., SIRZEN F., LEWENSOHN R. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2003, vol. 41, n° 1, 1-11.
- 39 UITTERHOEVE A.L., KOOLEN M.G., VAN OS R.M., KOEDOODER K., VAN DE KAR M., PIETERS B.R., KONING C.C. Accelerated high-dose radiotherapy alone or combined with either concomitant or sequential chemotherapy; treatments of choice in patients with Non-Small Cell Lung Cancer, *Radiat Oncol*, 2007, vol. 2, 27.
- 40 BALL D., BISHOP J., SMITH J. A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non- small cell lung cancer: Final report of an Australian multi-centre trial, *radiotherapy and oncology*, 1999, vol. 52, 129-136.
- 41 ROSENZWEIG K.E., FOX J.L., YORKE E., AMOLS H., JACKSON A., RUSCH V., KRIS M.G., LING C.C., LEIBEL S.A. Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma, *Cancer*, 2005, vol. 103, n° 10, 2118-2127.
- 42 HAYMAN J.A., MARTEL M.K., HAKEN R.K. Dose Escalation in Non-Small-Cell Lung Cancer Using Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: Update of a Phase I Trial, *J Clin Oncol*, 2001, vol. 19, n° 1, 127-136.
- 43 FU K.K., PAJAK T.F., TROTTI A., JONES C.U., SPENCER S.A., PHILLIPS T.L., GARDEN A.S., RIDGE J.A., COOPER J.S., ANG K.K. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, vol. 48, n° 1, 7-16.

- 44 SAUNDERS M., DISCHE S., BARRETT A., HARVEY A., GRIFFITHS G., PALMAR M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee, *Radiother Oncol*, 1999, vol. 52, n° 2, 137-148.
- 45 BOGART J.A., HODGSON L., SEAGREN S.L., BLACKSTOCK A.W., WANG X., LENOX R., TURRISI A.T., 3RD, REILLY J., GAJRA A., VOKES E.E., GREEN M.R. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904, *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, n° 2, 202-206.
- 46 BRUNELLI A., CHARLOUX A., BOLLIGER C.T., ROCCO G., SCULIER J.P., VARELA G., LICKER M., FERGUSON M.K., FAIVRE-FINN C., HUBER R.M., CLINI E.M., WIN T., DE RUYSSCHER D., GOLDMAN L. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, vol. 36, n° 1, 181-184.
- 47 DEHING-OBERIJE C., DE RUYSSCHER D., VAN BAARDWIJK A., YU S., RAO B., LAMBIN P. The importance of patient characteristics for the prediction of radiation-induced lung toxicity, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 91, n° 3, 421-426.
- 48 MAZERON J.J., MAUGIS A., BARRET C., MORNEX F. Techniques d'irradiation des cancers. MALOINE, E., editor., 2005.
- 49 TASTE H. : Radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife® des tumeurs digestives sous diaphragmatique: primitives, métastases ou récidives , (ed. NANCY, 2009, pp 104
- 50 TIMMERMAN R.D. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology, *Semin Radiat Oncol*, 2008, vol. 18, n° 4, 215-222.
- 51 PAPIEZ L., TIMMERMAN R. Hypofractionation in radiation therapy and its impact, *Med Phys*, 2008, vol. 35, n° 1, 112-118.
- 52 GARCIA-BARROS M., PARIS F., CORDON-CARDO C., LYDEN D., RAFII S., HAIMOVITZ-FRIEDMAN A., FUKS Z., KOLESNICK R. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis, *Science*, 2003, vol. 300, n° 5622, 1155-1159.
- 53 BLANCHARD N., BERNIER V., ANXIONNAT R., PICARD L., MARCHAL C., BUCHHEIT I., METAYER C., DESANDES E., PEIFFERT D. Radiochirurgie des malformations artério-veineuse : proposition d'un algorithme de prescription, *Cancer Radiother*, 2009, vol. 13, n° 1, 1-10.
- 54 KIRKPATRICK J.P., MEYER J.J., MARKS L.B. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery, *Semin Radiat Oncol*, 2008, vol. 18, n° 4, 240-243.

- 55 TIMMERMAN R., GALVIN J., MICHALSKI J., STRAUBE W., IBBOTT G., MARTIN E., ABDULRAHMAN R., SWANN S., FOWLER J., CHOY H. Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer, *Acta Oncol*, 2006, vol. 45, n° 7, 779-786.
- 56 AYADI M., GINESTET C., GASSA F., CLAUDE L., MAZERON J.J. Radiothérapie stéréotaxique par accélérateur adaptés ou dédiés, *bull cancer*, 2010, vol. 97, n° 7, 791-806.
- 57 LIU R., BUATTI J.M., HOWES T.L., DILL J., MODRICK J.M., MEEKS S.L. Optimal number of beams for stereotactic body radiotherapy of lung and liver lesions, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, vol. 66, n° 3, 906-912.
- 58 LAX I. Target dose versus extratarget dose in stereotactic radiosurgery, *Acta Oncol*, 1993, vol. 32, n° 4, 453-457.
- 59 HURKMANS C.W., CUIJPERS J.P., LAGERWAARD F.J., WIDDER J., VAN DER HEIDE U.A., SCHURING D., SENAN S. Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study, *Radiat Oncol*, 2009, vol. 4, 1.
- 60 HARA R., ITAMI J., KONDO T., ARUGA T., ABE Y., ITO M., FUSE M., SHINOHARA D., NAGAOKA T., KOBICI T. Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating, *Radiother Oncol*, 2002, vol. 63, n° 2, 159-163.
- 61 ONIMARU R., SHIRATO H., SHIMIZU S., KITAMURA K., XU B., FUKUMOTO S., CHANG T.C., FUJITA K., OITA M., MIYASAKA K., NISHIMURA M., DOSAKA-AKITA H. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, vol. 56, n° 1, 126-135.
- 62 WHYTE R.I., CROWNOVER R., MURPHY M.J., MARTIN D.P., RICE T.W., DECAMP M.M., JR., RODEBAUGH R., WEINHOUS M.S., LE Q.T. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial, *Ann Thorac Surg*, 2003, vol. 75, n° 4, 1097-1101.
- 63 NUYTSENS J.J., PREVOST J.B., PRAAG J., HOOGEMAN M., VAN KLAVEREN R.J., LEVENDAG P.C., PATTYNAMA P.M. Lung tumor tracking during stereotactic radiotherapy treatment with the CyberKnife: Marker placement and early results, *Acta Oncol*, 2006, vol. 45, n° 7, 961-965.
- 64 BIBAULT J.E., PREVOST B., DANSIN E., MIRABEL X., LACORNERIE T., DUBUS F., LARTIGAU E. Radiothérapie stéréotaxique du cancer du poumon: suivi tumoral non invasif par tracking, *Cancer Radiother*, 2010, vol. 14, n° 8, 690-697.
- 65 FAKIRIS A.J., MCGARRY R.C., YIANNOUTSOS C.T., PAPIEZ L., WILLIAMS M., HENDERSON M.A., TIMMERMAN R. Stereotactic body

- radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 75, n° 3, 677-682.
- 66 TIMMERMAN R., MCGARRY R., YIANNOUTSOS C., PAPIEZ L., TUDOR K., DELUCA J., EWING M., ABDULRAHMAN R., DESROSIERS C., WILLIAMS M., FLETCHER J. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer, *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, n° 30, 4833-4839.
 - 67 MILANO M.T., CHEN Y., KATZ A.W., PHILIP A., SCHELL M.C., OKUNIEFF P. Central thoracic lesions treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 91, n° 3, 301-306.
 - 68 TAKEDA A., SANUKI N., KUNIEDA E., OHASHI T., OKU Y., TAKEDA T., SHIGEMATSU N., KUBO A. Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 73, n° 2, 442-448.
 - 69 NAGATA Y., TAKAYAMA K., MATSUO Y., NORIHISA Y., MIZOWAKI T., SAKAMOTO T., SAKAMOTO M., MITSUMORI M., SHIBUYA K., ARAKI N., YANO S., HIRAOKA M. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 63, n° 5, 1427-1431.
 - 70 KOTO M., TAKAI Y., OGAWA Y., MATSUSHITA H., TAKEDA K., TAKAHASHI C., BRITTON K.R., JINGU K., TAKAI K., MITSUYA M., NEMOTO K., YAMADA S. A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer, *Radiother Oncol*, 2007, vol. 85, n° 3, 429-434.
 - 71 BAUMANN P., NYMAN J., HOYER M., WENNBERG B., GAGLIARDI G., LAX I., DRUGGE N., EKBERG L., FRIESLAND S., JOHANSSON K.A., LUND J.A., MORHED E., NILSSON K., LEVIN N., PALUDAN M., SEDERHOLM C., TRABERG A., WITTGREN L., LEWENSOHN R. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy, *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27, n° 20, 3290-3296.
 - 72 LAGERWAARD F.J., HAASBEEK C.J., SMIT E.F., SLOTMAN B.J., SENAN S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 70, n° 3, 685-692.
 - 73 SONG D.Y., BENEDICT S.H., CARDINALE R.M., CHUNG T.D., CHANG M.G., SCHMIDT-ULLRICH R.K. Stereotactic body radiation therapy of lung tumors: preliminary experience using normal tissue complication probability-based dose limits, *Am J Clin Oncol*, 2005, vol. 28, n° 6, 591-596.

- 74 ONISHI H., ARAKI T., SHIRATO H., NAGATA Y., HIRAOKA M., GOMI K., YAMASHITA T., NIIBE Y., KARASAWA K., HAYAKAWA K., TAKAI Y., KIMURA T., HIROKAWA Y., TAKEDA A., OUCHI A., HAREYAMA M., KOKUBO M., HARA R., ITAMI J., YAMADA K. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study, *Cancer*, 2004, vol. 101, n° 7, 1623-1631.
- 75 XIAO Y., PAPIEZ L., PAULUS R., TIMMERMAN R., STRAUBE W.L., BOSCH W.R., MICHALSKI J., GALVIN J.M. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 73, n° 4, 1235-1242.
- 76 HIRAOKA M., MATSUO Y., NAGATA Y. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer, *Cancer Radiother*, 2007, vol. 11, n° 1-2, 32-35.
- 77 SALAZAR O.M., SANDHU T.S., LATTIN P.B., CHANG J.H., LEE C.K., GROSHKO G.A., LATTIN C.J. Once-weekly, high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 72, n° 3, 707-715.
- 78 MCGARRY R.C., PAPIEZ L., WILLIAMS M., WHITFORD T., TIMMERMAN R.D. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 63, n° 4, 1010-1015.
- 79 BAUMANN P., NYMAN J., LAX I., FRIESLAND S., HOYER M., REHN ERICSSON S., JOHANSSON K.A., EKBERG L., MORHED E., PALUDAN M., WITTGREN L., BLOMGREN H., LEWENSOHN R. Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries, *Acta Oncol*, 2006, vol. 45, n° 7, 787-795.
- 80 CASTELLI J., THARIAT J., BENEZERY K., PADOVANI B., DUCREUX D., VENISSAC N., POUDENX M., OTTO J., MOUROUX J., BONDIAU P.Y. [Feasibility and efficacy of cyberknife radiotherapy for lung cancer: early results], *Cancer Radiother*, 2008, vol. 12, n° 8, 793-799.
- 81 TIMMERMAN R., PAPIEZ L., MCGARRY R., LIKES L., DESROSIERS C., FROST S., WILLIAMS M. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer, *Chest*, 2003, vol. 124, n° 5, 1946-1955.
- 82 LARTIGAU E., MIRABEL X., PREVOST B., LACORNERIE T., DUBUS F., SARRAZIN T. Extracranial stereotactic radiotherapy: preliminary results with the CyberKnife, *Onkologie*, 2009, vol. 32, n° 4, 209-215.
- 83 ONG C.L., VERBAKEL W.F., CUIJPERS J.P., SLOTMAN B.J., LAGERWAARD F.J., SENAN S. Stereotactic radiotherapy for peripheral

- lung tumors: A comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques, *Radiother Oncol*, 2010, vol. 97, n° 3, 437-442.
- 84 NG A.W., TUNG S.Y., WONG V.Y. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer--report on clinical outcome and dose to critical organs, *Radiother Oncol*, 2008, vol. 87, n° 1, 24-28.
 - 85 CHI A., LIAO Z., NGUYEN N.P., XU J., STEA B., KOMAKI R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications, *Radiother Oncol*, 2010, vol. 94, n° 1, 1-11.
 - 86 BROCK J., ASHLEY S., BEDFORD J., NIOUTSIKOU E., PARTRIDGE M., BRADA M. Review of hypofractionated small volume radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008, vol. 20, n° 9, 666-676.
 - 87 PETTERSSON N., NYMAN J., JOHANSSON K.A. Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer: a dose- and volume-response analysis, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 91, n° 3, 360-368.
 - 88 TUCKER S.L., JIN H., WEI X., WANG S., MARTEL M.K., KOMAKI R., LIU H.H., MOHAN R., CHEN Y., COX J.D., LIAO Z. Impact of toxicity grade and scoring system on the relationship between mean lung dose and risk of radiation pneumonitis in a large cohort of patients with non-small cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 77, n° 3, 691-698.
 - 89 BAUMANN P., NYMAN J., HOYER M., GAGLIARDI G., LAX I., WENNBERG B., DRUGGE N., EKBERG L., FRIESLAND S., JOHANSSON K.A., LUND J.S., MORHED E., NILSSON K., LEVIN N., PALUDAN M., SEDERHOLM C., TRABERG A., WITTGREN L., LEWENSOHN R. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer - a first report of toxicity related to COPD/CVD in a non-randomized prospective phase II study, *Radiother Oncol*, 2008, vol. 88, n° 3, 359-367.
 - 90 SONG S.Y., CHOI W., SHIN S.S., LEE S.W., AHN S.D., KIM J.H., JE H.U., PARK C.I., LEE J.S., CHOI E.K. Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus, *Lung Cancer*, 2009, vol. 66, n° 1, 89-93.
 - 91 INOUE T., SHIMIZU S., ONIMARU R., TAKEDA A., ONISHI H., NAGATA Y., KIMURA T., KARASAWA K., ARIMOTO T., HAREYAMA M., KIKUCHI E., SHIRATO H. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 75, n° 3, 683-687.
 - 92 BRAL S., GEVAERT T., LINTHOUT N., VERSMESSEN H., COLLEN C., ENGELS B., VERDRIES D., EVERAERT H., CHRISTIAN N., DE RIDDER

- M., STORME G. Prospective, Risk-Adapted Strategy of Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Phase II Trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
- 93 YAMASHITA H., NAKAGAWA K., NAKAMURA N., KOYANAGI H., TAGO M., IGAKI H., SHIRAISHI K., SASANO N., OHTOMO K. Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors, *Radiat Oncol*, 2007, vol. 2, 21.
 - 94 SCHROEDER C., HEJAL R., LINDEN P.A. Coil spring fiducial markers placed safely using navigation bronchoscopy in inoperable patients allows accurate delivery of CyberKnife stereotactic radiosurgery, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, vol. 140, n° 5, 1137-1142.
 - 95 ZIMMERMANN F.B., GEINITZ H., SCHILL S., THAMM R., NIEDER C., SCHRATZENSTALLER U., MOLLS M. Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC), *Acta Oncol*, 2006, vol. 45, n° 7, 796-801.
 - 96 CREACH K.M., AL-LOZI R., EL NAQA I., BRADLEY J.D., OLSEN J.R., PARIKH P.J., DRZYMALA R.E., BLOCH C., ROBINSON C.G. Dosimetric Prediction of Chest Wall Toxicity after Lung SBRT, *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics*, 2010, vol. 78, n° 3, S181-S182.
 - 97 TAKEDA T., TAKEDA A., KUNIEDA E., ISHIZAKA A., TAKEMASA K., SHIMADA K., YAMAMOTO S., SHIGEMATSU N., KAWAGUCHI O., FUKADA J., OHASHI T., KURIBAYASHI S., KUBO A. Radiation injury after hypofractionated stereotactic radiotherapy for peripheral small lung tumors: serial changes on CT, *AJR Am J Roentgenol*, 2004, vol. 182, n° 5, 1123-1128.
 - 98 STEPHANS K.L., DJEMIL T., REDDY C.A., GAJDOS S.M., KOLAR M., MACHUZAK M., MAZZONE P., VIDETIC G.M. Comprehensive analysis of pulmonary function Test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients, *J Thorac Oncol*, 2009, vol. 4, n° 7, 838-844.
 - 99 TAKEDA A., KUNIEDA E., TAKEDA T., TANAKA M., SANUKI N., FUJII H., SHIGEMATSU N., KUBO A. Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 70, n° 4, 1057-1065.
 - 100 AOKI T., NAGATA Y., NEGORO Y., TAKAYAMA K., MIZOWAKI T., KOKUBO M., OYA N., MITSUMORI M., HIRAOKA M. Evaluation of lung injury after three-dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT appearance, *Radiology*, 2004, vol. 230, n° 1, 101-108.
 - 101 ONISHI H., SHIRATO H., NAGATA Y., HIRAOKA M., FUJINO M., GOMI K., NIIBE Y., KARASAWA K., HAYAKAWA K., TAKAI Y.,

- KIMURA T., TAKEDA A., OUCHI A., HAREYAMA M., KOKUBO M., HARA R., ITAMI J., YAMADA K., ARAKI T. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study, *J Thorac Oncol*, 2007, vol. 2, n° 7 Suppl 3, S94-100.
- 102 WULF J., HAEDINGER U., OPPITZ U., THIELE W., MUELLER G., FLENTJE M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, vol. 60, n° 1, 186-196.
 - 103 BLOMGREN H., LAX I., NASLUND I., SVANSTROM R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients, *Acta Oncol*, 1995, vol. 34, n° 6, 861-870.
 - 104 ONIMARU R., FUJINO M., YAMAZAKI K., ONODERA Y., TAGUCHI H., KATOH N., HOMMURA F., OIZUMI S., NISHIMURA M., SHIRATO H. Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 70, n° 2, 374-381.
 - 105 VAN DER VOORT VAN ZYP N.C., HOOGEMAN M.S., VAN DE WATER S., LEVENDAG P.C., VAN DER HOLT B., HEIJMEN B.J., NUYTTENS J.J. Clinical introduction of Monte Carlo treatment planning: a different prescription dose for non-small cell lung cancer according to tumor location and size, *Radiother Oncol*, 2010, vol. 96, n° 1, 55-60.
 - 106 BABA F., SHIBAMOTO Y., OGINO H., MURATA R., SUGIE C., IWATA H., OTSUKA S., KOSAKI K., NAGAI A., MURAI T., MIYAKAWA A. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size, *Radiat Oncol*, 2010, vol. 5, 81.
 - 107 PEACOCK C.D., WATKINS D.N. Cancer stem cells and the ontogeny of lung cancer, *J Clin Oncol*, 2008, vol. 26, n° 17, 2883-2889.
 - 108 CHARLSON M.E., POMPEI P., ALES K.L., MACKENZIE C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J Chronic Dis*, 1987, vol. 40, n° 5, 373-383.
 - 109 KOPEK N., PALUDAN M., PETERSEN J., HANSEN A.T., GRAU C., HOYER M. Co-morbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 93, n° 3, 402-407.
 - 110 CHANG J.Y., BALTER P.A., DONG L., YANG Q., LIAO Z., JETER M., BUCCI M.K., MCALEER M.F., MEHRAN R.J., ROTH J.A., KOMAKI R. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 72, n° 4, 967-971.

- 111 TIMMERMAN R., PAULUS R., GALVIN J., MICHALSKI J., STRAUBE W., BRADLEY J., FAKIRIS A., BEZJAK A., VIDETIC G., JOHNSTONE D., FOWLER J., GORE E., CHOY H. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer, *JAMA*, 2010, vol. 303, n° 11, 1070-1076.
- 112 HENDERSON M., MCGARRY R., YIANNOUTSOS C., FAKIRIS A., HOOPEES D., WILLIAMS M., TIMMERMAN R. Baseline pulmonary function as a predictor for survival and decline in pulmonary function over time in patients undergoing stereotactic body radiotherapy for the treatment of stage I non-small-cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 72, n° 2, 404-409.
- 113 TAKEDA A., OHASHI T., KUNIEDA E., ENOMOTO T., SANUKI N., TAKEDA T., SHIGEMATSU N. Early graphical appearance of radiation pneumonitis correlates with the severity of radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with lung tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 77, n° 3, 685-690.
- 114 BARRIGER R.B., FORQUER J.A., BRABHAM J.G., ANDOLINO D.L., SHAPIRO R.H., HENDERSON M.A., JOHNSTONE P.A., FAKIRIS A.J. A Dose-Volume Analysis of Radiation Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
- 115 PALUDAN M., TRABERG HANSEN A., PETERSEN J., GRAU C., HOYER M. Aggravation of dyspnea in stage I non-small cell lung cancer patients following stereotactic body radiotherapy: Is there a dose-volume dependency?, *Acta Oncol*, 2006, vol. 45, n° 7, 818-822.
- 116 CHANG B.K., TIMMERMAN R.D. Stereotactic body radiation therapy: a comprehensive review, *Am J Clin Oncol*, 2007, vol. 30, n° 6, 637-644.
- 117 MILANO M.T., CONSTINE L.S., OKUNIEFF P. Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation, *Radiat Oncol*, 2008, vol. 3, 36.
- 118 JOYNER M., SALTER B.J., PAPANIKOLAOU N., FUSS M. Stereotactic body radiation therapy for centrally located lung lesions, *Acta Oncol*, 2006, vol. 45, n° 7, 802-807.
- 119 GAY H.A., SIBATA C.H., ALLISON R.R., JEREMIC B. Isodose-based methodology for minimizing the morbidity and mortality of thoracic hypofractionated radiotherapy, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 91, n° 3, 369-378.
- 120 OHASHI T., TAKEDA A., SHIGEMATSU N., KUNIEDA E., ISHIZAKA A., FUKADA J., DELOAR H.M., KAWAGUCHI O., TAKEDA T., TAKEMASA K., ISOBE K., KUBO A. Differences in pulmonary function before vs. 1 year after hypofractionated stereotactic radiotherapy for small peripheral lung tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 62, n° 4, 1003-1008.

- 121 FORQUER J.A., FAKIRIS A.J., TIMMERMAN R.D., LO S.S., PERKINS S.M., MCGARRY R.C., JOHNSTONE P.A. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 93, n° 3, 408-413.
- 122 NYMAN J., JOHANSSON K.A., HULTEN U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer--mature results for medically inoperable patients, *Lung Cancer*, 2006, vol. 51, n° 1, 97-103.
- 123 DUNLAP N.E., CAI J., BIEDERMANN G.B., YANG W., BENEDICT S.H., SHENG K., SCHEFTER T.E., KAVANAGH B.D., LARNER J.M. Chest wall volume receiving >30 Gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 76, n° 3, 796-801.
- 124 VORONEY J.P., HOPE A., DAHELE M.R., PURDY T., FRANKS K.N., PEARSON S., CHO J.B., SUN A., PAYNE D.G., BISSONNETTE J.P., BEZJAK A., BRADE A.M. Chest wall pain and rib fracture after stereotactic radiotherapy for peripheral non-small cell lung cancer, *J Thorac Oncol*, 2009, vol. 4, n° 8, 1035-1037.
- 125 HALL W.H., GUIOU M., LEE N.Y., DUBLIN A., NARAYAN S., VIJAYAKUMAR S., PURDY J.A., CHEN A.M. Development and Validation of a Standardized Method for Contouring the Brachial Plexus: Preliminary Dosimetric Analysis Among Patients Treated With IMRT for Head-and-Neck Cancer, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2008, vol. 72, n° 5, 1362-1367.
- 126 KONG F.M., RITTER T., QUINT D.J., SENAN S., GASPAR L.E., KOMAKI R.U., HURKMANS C.W., TIMMERMAN R., BEZJAK A., BRADLEY J.D., MOVSAS B., MARSH L., OKUNIEFF P., CHOY H., CURRAN W.J., JR. Consideration of Dose Limits for Organs at Risk of Thoracic Radiotherapy: Atlas for Lung, Proximal Bronchial Tree, Esophagus, Spinal Cord, Ribs, and Brachial Plexus, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
- 127 EISENHAUER E.A., THERASSE P., BOGAERTS J., SCHWARTZ L.H., SARGENT D., FORD R., DANCEY J., ARBUCK S., GWYTHYER S., MOONEY M., RUBINSTEIN L., SHANKAR L., DODD L., KAPLAN R., LACOMBE D., VERWEIJ J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal of Cancer*, 2009, vol. 45, n° 2, 228-247.
- 128 ONISHI H., KURIYAMA K., KOMIYAMA T., TANAKA S., SANO N., MARINO K., IKENAGA S., ARAKI T., UEMATSU M. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner, *Lung Cancer*, 2004, vol. 45, n° 1, 45-55.
- 129 GRILLS I.S., MANGONA V.S., WELSH R., CHMIELEWSKI G., MCINERNEY E., MARTIN S., WLOCH J., YE H., KESTIN L.L. Outcomes

- after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, n° 6, 928-935.
- 130 VAN DER VOORT VAN ZYP N.C., PREVOST J.B., VAN DER HOLT B., BRAAT C., VAN KLAVEREN R.J., PATTYNAMA P.M., LEVENDAG P.C., NUYTENS J.J. Quality of Life after Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009.
 - 131 LINN B.S., LINN M.W., GUREL L. Cumulative illness rating scale, *J Am Geriatr Soc*, 1968, vol. 16, n° 5, 622-626.
 - 132 MILLER M.D., PARADIS C.F., HOUCK P.R., MAZUMDAR S., STACK J.A., RIFAI A.H., MULSANT B., REYNOLDS C.F., 3RD. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale, *Psychiatry Res*, 1992, vol. 41, n° 3, 237-248.
 - 133 ETIENNE A., ESTERNI B., CHARBONNIER A., MOZZICONACCI M.J., ARNOULET C., COSO D., PUIG B., GASTAUT J.A., MARANINCHI D., VEY N. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia, *Cancer*, 2007, vol. 109, n° 7, 1376-1383.
 - 134 VAN DER VOORT VAN ZYP N.C., PREVOST J.B., HOOGE MAN M.S., PRAAG J., VAN DER HOLT B., LEVENDAG P.C., VAN KLAVEREN R.J., PATTYNAMA P., NUYTENS J.J. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 91, n° 3, 296-300.
 - 135 CHEN Y., GUO W., LU Y., ZOU B. Dose-individualized stereotactic body radiotherapy for T1-3N0 non-small cell lung cancer: long-term results and efficacy of adjuvant chemotherapy, *Radiother Oncol*, 2008, vol. 88, n° 3, 351-358.
 - 136 GUCKENBERGER M., HEILMAN K., WULF J., MUELLER G., BECKMANN G., FLENTJE M. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study, *Radiother Oncol*, 2007, vol. 85, n° 3, 435-442.
 - 137 XIA T., LI H., SUN Q., WANG Y., FAN N., YU Y., LI P., CHANG J.Y. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, vol. 66, n° 1, 117-125.
 - 138 PALMA D., SENAN S. Stereotactic radiation therapy: changing treatment paradigms for stage I nonsmall cell lung cancer, *Curr Opin Oncol*, 2010.
 - 139 BROWN W.T., WU X., FAYAD F., FOWLER J.F., AMENDOLA B.E., GARCIA S., HAN H., DE LA ZERDA A., BOSSART E., HUANG Z., SCHWADE J.G. CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months, *Clin Lung Cancer*, 2007, vol. 8, n° 8, 488-492.

- 140 STRAUSS. Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared With Observation in Stage IB Non–Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 With the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups, *J Clin Oncol*, 2008, vol. 26, n° 31, 5043-5051.
- 141 CHEN J.C. Novalis stereotactic radiosurgery and radiotherapy. Foreword, *Neurosurgery*, 2008, vol. 62, n° 5 Suppl, A1.
- 142 MORNEX F., PAVY J., DENEKAMP J., BOLLA M. Système d'évaluation des effets tardifs des radiations sur les tissus normaux: l'échelle SOMA-LENT, *Cancer Radiother*, 1997, n° 1, 622-627.
- 143 MATSUO Y., SHIBUYA K., NAGATA Y., TAKAYAMA K., NORIHISA Y., MIZOWAKI T., NARABAYASHI M., SAKANAKA K., HIRAOKA M. Prognostic factors in stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, vol. 79, n° 4, 1104-1111.
- 144 PALMA D.A., SENAN S., HAASBEEK C.J., VERBAKEL W.F., VINCENT A., LAGERWAARD F. Radiological and Clinical Pneumonitis after Stereotactic Lung Radiotherapy: A Matched Analysis of Three-dimensional Conformal and Volumetric-modulated Arc Therapy Techniques, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
- 145 CLENTON S.J., FISHER P.M., CONWAY J., KIRKBRIDE P., HATTON M.Q. The use of lung dose-volume histograms in predicting post-radiation pneumonitis after non-conventionally fractionated radiotherapy for thoracic carcinoma, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005, vol. 17, n° 8, 599-603.
- 146 FUKUMOTO S., SHIRATO H., SHIMZU S., OGURA S., ONIMARU R., KITAMURA K., YAMAZAKI K., MIYASAKA K., NISHIMURA M., DOSAKA-AKITA H. Small-volume image-guided radiotherapy using hypofractionated, coplanar, and noncoplanar multiple fields for patients with inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinomas, *Cancer*, 2002, vol. 95, n° 7, 1546-1553.
- 147 WEST J. *Physiologie respiratoire*. pradel. San Diego, 1990, p. 187.
- 148 ANDOLINO D.L., FORQUER J.A., HENDERSON M.A., BARRIGER R.B., SHAPIRO R.H., BRABHAM J.G., JOHNSTONE P.A.S., CARDENES H.R., FAKIRIS A.J. Chest Wall Toxicity After Stereotactic Body Radiotherapy for Malignant Lesions of the Lung and Liver, *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2011, vol. 80, n° 3, 692-697.
- 149 COLLINS B.T., ERICKSON K., REICHNER C.A., COLLINS S.P., GAGNON G.J., DIETERICH S., MCRAE D.A., ZHANG Y., YOUSEFI S., LEVY E., CHANG T., JAMIS-DOW C., BANOVA F., ANDERSON E.D. Radical stereotactic radiosurgery with real-time tumor motion tracking in the treatment of small peripheral lung tumors, *Radiat Oncol*, 2007, vol. 2, 39.
- 150 BABA F., SHIBAMOTO Y., TOMITA N., IKEYA-HASHIZUME C., ODA K., AYAKAWA S., OGINO H., SUGIE C. Stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer and small lung metastasis: evaluation of an immobilization

system for suppression of respiratory tumor movement and preliminary results, *Radiat Oncol*, 2009, vol. 4, 15.

- 151 HOPPE B.S., LASER B., KOWALSKI A.V., FONTENLA S.C., PENA-GREENBERG E., YORKE E.D., LOVELOCK D.M., HUNT M.A., ROSENZWEIG K.E. Acute skin toxicity following stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer: who's at risk?, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 72, n° 5, 1283-1286.
- 152 CHEN M., HAYMAN J.A., TEN HAKEN R.K., 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*, 2006, vol. 64, n° 1, 120-126.
- 153 LOUIE A.V., RODRIGUES G., HANNOUF M., LAGERWAARD F., PALMA D., ZARIC G.S., HAASBEEK C., SENAN S. Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: Outcomes of a markov model analysis, *Radiotherapy and Oncology*, 2011.
- 154 BEGG A.C., STEWART F.A., VENS C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs, *Nature Reviews Cancer*, 2011, vol. 11, n° 4, 239-253.
- 155 BONNER J.A., HARARI P.M., GIRALT J., AZARNIA N., SHIN D.M., COHEN R.B., JONES C.U., SUR R., RABEN D., JASSEM J., OVE R., KIES M.S., BASELGA J., YOUSSEF H., AMELLAL N., ROWINSKY E.K., ANG K.K. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N Engl J Med*, 2006, vol. 354, n° 6, 567-578.
- 156 PFISTER D.G., SU Y.B., KRAUS D.H., WOLDEN S.L., LIS E., ALIFF T.B., ZAHALSKY A.J., LAKE S., NEEDLE M.N., SHAHA A.R., SHAH J.P., ZELEFSKY M.J. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm, *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, n° 7, 1072-1078.
- 157 MACHIELS J.P., SEMPOUX C., SCALLIET P., COCHE J.C., HUMBLET Y., VAN CUTSEM E., KERGER J., CANON J.L., PEETERS M., AYDIN S., LAURENT S., KARTHEUSER A., COSTER B., ROELS S., DAISNE J.F., HONHON B., DUCK L., KIRKOVE C., BONNY M.A., HAUSTERMANS K. Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer, *Ann Oncol*, 2007, vol. 18, n° 4, 738-744.
- 158 KAO J., PACKER S., VU H.L., SCHWARTZ M.E., SUNG M.W., STOCK R.G., LO Y.C., HUANG D., CHEN S.H., CESARETTI J.A. Phase 1 study of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy followed by maintenance sunitinib for patients with oligometastases: acute toxicity and preliminary response, *Cancer*, 2009, vol. 115, n° 15, 3571-3580.

- 159 KELLY K., CHANSKY K., GASPAR L.E., ALBAIN K.S., JETT J., UNG Y.C., LAU D.H., CROWLEY J.J., GANDARA D.R. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023, *J Clin Oncol*, 2008, vol. 26, n° 15, 2450-2456.
- 160 KAVANAGH B.D., TIMMERMAN R.D. Stereotactic body radiation therapy. Lippincott. Philadelphia, PA, 2005.
- 161 FOWLER J.F., WELSH J.S., HOWARD S.P. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, vol. 59, n° 1, 242-249.
- 162 VERBAKEL W.F., SENAN S., CUIJPERS J.P., SLOTMAN B.J., LAGERWAARD F.J. Rapid delivery of stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors using volumetric intensity-modulated arcs, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 93, n° 1, 122-124.
- 163 WIDDER J., HOLLANDER M., UBBELS J.F., BOLT R.A., LANGENDIJK J.A. Optimizing dose prescription in stereotactic body radiotherapy for lung tumours using Monte Carlo dose calculation, *Radiother Oncol*, 2010, vol. 94, n° 1, 42-46.
- 164 HAEDINGER U., KRIEGER T., FLENTJE M., WULF J. Influence of calculation model on dose distribution in stereotactic radiotherapy for pulmonary targets, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 61, n° 1, 239-249.
- 165 WILCOX E.E., DASKALOV G.M., LINCOLN H., SHUMWAY R.C., KAPLAN B.M., COLASANTO J.M. Comparison of planned dose distributions calculated by Monte Carlo and Ray-Trace algorithms for the treatment of lung tumors with cyberknife: a preliminary study in 33 patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 77, n° 1, 277-284.
- 166 DE RUYSSCHER D., FAIVRE-FINN C., NESTLE U., HURKMANS C.W., LE PECHOUX C., PRICE A., SENAN S. European organisation for research and treatment of cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer, *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, n° 36, 5301-5310.
- 167 BRENNER D.J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction, *Semin Radiat Oncol*, 2008, vol. 18, n° 4, 234-239.
- 168 KOCHER M., TREUER H., VOGES J., HOEVELS M., STURM V., MULLER R.P. Computer simulation of cytotoxic and vascular effects of radiosurgery in solid and necrotic brain metastases, *Radiother Oncol*, 2000, vol. 54, n° 2, 149-156.
- 169 CURTIS S.B. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation--a unified repair model, *Radiat Res*, 1986, vol. 106, n° 2, 252-270.

- 170 PARK C. universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 70, n° 3, 847-852.
- 171 TUBIANA M., AVERBECK D., BOURGUIGNON M., BOURHIS J., CASSIMAN J.J., COSSET J.M., FAVAUDON V., GARDÈS-ALBERT M., GIRINSKI T., GOURMELON P., HELFRE S., LARTIGAU E., MASSE R., WAMBERSIE A. radiobiologie, radiothérapie et radioprotection: bases fondamentales. Hermann/Médecine. Paris: HERMANN/MEDECINE, editor., 2008, p. 502.
- 172 ICRU. ICRU report 83: Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). oxford university press. 2010, p. 111.
- 173 LANGSENLEHNER T., RENNER W., GERGER A., HOFMANN G., THURNER E.M., KAPP K.S., LANGSENLEHNER U. Association between single nucleotide polymorphisms in the gene for XRCC1 and radiation-induced late toxicity in prostate cancer patients, *Radiotherapy and oncology*, 2011, vol. 98, 387-393.
- 174 YANG M., ZHANG L., NAN B., WEI J., WEN T., LUJUN Z., DIANKE Y., LUHUA W., DONGXIN L. association of P53 and ATM polymorphisms with risk of radiation-induced pneumonitis in lung cancer patients treated with radiotherapy, *int J Radiation Oncology Phys*, 2011, vol. 79, n° 5, 1402-1407.
- 175 ANDREASSEN C.N. Searching for genetic determinants of normal tissue radiosensitivity – Are we on the right track?, *Radiotherapy and oncology*, 2010, vol. 97, n° 1, 1-8.
- 176 OZSAHIN M., CROMPTON N.E., GOURGOU S., KRAMAR A., LI L., SHI Y., SOZZI W.J., ZOUHAIR A., MIRIMANOFF R.O., AZRIA D. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients, *Clin Cancer Res*, 2005, vol. 11, n° 20, 7426-7433.
- 177 TUBIANA M. [Prevention of cancer and the dose-effect relationship: the carcinogenic effects of ionizing radiations], *Cancer Radiother*, 2009, vol. 13, n° 4, 238-258.
- 178 TUBIANA M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 91, n° 1, 4-15; discussion 11-13.
- 179 CHAPET O. Toxicité aiguë et tardive de la radiothérapie thoracique, *Cancer Radiother*, 2007, vol. 11, n° 1-2, 92-100.
- 180 HOBAN P.W., JONES L.C., CLARK B.G. Modeling late effects in hypofractionated stereotactic radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, vol. 43, n° 1, 199-210.
- 181 UEMATSU M., SHIODA A., SUDA A., FUKUI T., OZEKI Y., HAMA Y., WONG J.R., KUSANO S. Computed tomography-guided frameless

- stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, vol. 51, n° 3, 666-670.
- 182 BEITLER J.J., BADINE E.A., EL-SAYAH D., MAKARA D., FRISCIA P., SILVERMAN P., TERJANIAN T. Stereotactic body radiation therapy for nonmetastatic lung cancer: an analysis of 75 patients treated over 5 years, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, vol. 65, n° 1, 100-106.
 - 183 RICARDI U., GUARNERI A., MANTOVANI C., CIAMMELLA P., GIGLIOLI F.R., RAGONA R. Stereotactic body radiation therapy for early non-small cell lung cancer: experience at the University of Turin, *J Thorac Oncol*, 2007, vol. 2, n° 5 Suppl, S47.
 - 184 JENSEN H.R., HANSEN O., HJELM-HANSEN M., BRINK C. Inter- and intrafractional movement of the tumour in extracranial stereotactic radiotherapy of NSCLC, *Acta Oncol*, 2008, vol. 47, n° 7, 1432-1437.
 - 185 MILLER M.R., HANKINSON J., BRUSASCO V., BURGOS F., CASABURI R., COATES A., CRAPO R., ENRIGHT P., VAN DER GRINTEN C.P., GUSTAFSSON P., JENSEN R., JOHNSON D.C., MACINTYRE N., MCKAY R., NAVAJAS D., PEDERSEN O.F., PELLEGRINO R., VIEGI G., WANGER J., FORCE A.E.T. Standardisation of spirometry, *Eur Respir J*, 2005, vol. 26, n° 2, 319-338.
 - 186 BRAMBILLA E., TRAVIS W.D., COLBY T.V., CORRIN B., SHIMOSATO Y. The new World Health Organization classification of lung tumours, *Eur Respir J*, 2001, vol. 18, n° 6, 1059-1068.
 - 187 GELBER R.D., GOLDBIRSCH A., COLE B.F., WIEAND H.S., SCHROEDER G., KROOK J.E. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis of adjuvant radiation therapy and chemotherapy for resectable rectal cancer, *J Natl Cancer Inst*, 1996, vol. 88, n° 15, 1039-1045.

VU

NANCY, le 5 septembre 2011

Le Président de Thèse

Professeur D. PEIFFERT

NANCY, le 6 septembre 2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE n°3717

NANCY, le 08/09/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME

Patients et méthodes: Entre Janvier 2007 et Avril 2011, 57 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localisé ont reçu une radiothérapie hypofractionnée à 60 Gy en 3 fractions sur l'isodose 80 % pour les 43 lésions périphériques et à 50 Gy en 4 fractions sur l'isodose 80 % pour les 14 lésions centrales. La dosimétrie a été réalisée sur logiciel Multiplan® utilisant un algorithme de calcul corrigeant les différences de densité tissulaire.

Résultats: L'âge médian des patients était de 72 ans et la durée médiane de suivi de 19,7 mois. Les indices de comorbidités du Charlson non ajusté sur l'âge (médiane de 4,6; min de 1 et max à 10) et du CIRS-G (médiane de 5, min 1 et max à 12) étaient élevés signe d'une population particulièrement fragile. La survie globale est de 79 % au suivi médian, 91,6 % à 1 an, 71,3 % à 2 ans et 64,2 % à 3 ans. La survie sans progression est de 83,7 % à 1 an, 61,4 % à 2 ans et 49 % à 3 ans. La médiane de survie sans progression est de 35,3 mois. La survie spécifique est de 95,6 % à 1 an et 88,6 % à 2 ans et 3 ans. 3 patients ont présentés une récurrence locale. 12 patients sont décédés. Les causes de décès furent: liées au cancer pour 4 patients, liées à une autre cause pour 7 patients et sur toxicité thoracique chez 1 patient. Les toxicités observées cliniques ou radiologiques sont par ailleurs modestes. Les données ventilatoires n'étaient pas significativement modifiées par le traitement en dehors d'une baisse du DLCO moyenne de 3,59 % de la valeur théorique (IC95% 0,14%-7%, p=0,042).

Conclusion: Notre série correspond aux meilleures données de la littérature actuelle en terme d'efficacité. La toxicité a été modeste malgré la fragilité de la population étudiée. Ainsi cette technique de traitement se positionne comme une bonne alternative pour les patients à risque opératoire élevé.

TITRE EN ANGLAIS

Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer: experience of centre Alexis Vautrin.

THESE: Médecine Spécialisée - Année 2011

MOTS CLEFS

CBNPC localisé, radiothérapie stéréotaxique, survie, toxicité, comorbidités, Cyberknife

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex