

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

MUNIER Olivier

Né le 14/12/1983 à Neuilly sur Seine (92)

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2013

TITRE

Irradiation stéréotaxique robotisée au Cyberknife des tumeurs primitives pulmonaires T1 T2
N0 inopérables. Expérience préliminaire du CHU de Tours.

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS
Membres du jury : Madame le Professeur Isabelle BARILLOT
Monsieur le Professeur Pascal DUMONT
Monsieur le Docteur Eric PICHON
Monsieur le Docteur Thierry WACHTER
Monsieur le Docteur Olivier FAVELLE

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J.
BARSOTTIA. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L.
CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F.
LAMISSE – J. LANSAC J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET
- Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J.
MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. AINDELLE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence		
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et
		Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion

	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
MM.	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la
		Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la
Reproduction		
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMAN Stephan	Réanimation médicale
Mmes	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930

930	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM
930		
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de
l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.
Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.
Respectueux et reconnaissant envers mes
Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au Pr Gilles CALAIS, président de mon jury de thèse, merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon jury. Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir fait partager vos compétences. Je vous exprime tout mon respect.

Merci au Pr Isabelle BARILLOT, d'avoir accepté de m'encadrer dans cette thèse et dans mon mémoire de DES avec disponibilité. Merci ainsi de m'avoir appris rigueur et précision. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma considération.

Merci au Pr DUMONT, de m'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Merci au Dr Thierry WACHTER, d'avoir accepté de juger mon travail et de m'avoir permis d'appréhender la radiothérapie et toutes ses subtilités avec disponibilité au cours des différents semestres passés au sein de votre service. Je suis ravi d'intégrer votre service.

Merci au Dr PICHON, d'avoir accepté de faire partie du jury et d'apporter votre expérience en cancérologie pulmonaire. Je vous exprime toute ma reconnaissance.

Merci au Dr FAVELLE d'être membre de mon jury. Merci de faire partager votre expérience à tous et notamment aux internes de radiothérapie. Je vous assure de toute ma considération.

Je tiens à remercier également :

Les Drs Sophie CHAPET et Agnès REYNAUD-BOUGNOUX, pour m'avoir fait partager leurs qualités humaines et leur expérience dans la prise en charge du patient dans sa globalité.

Merci au Dr BERA, Dr POINTREAU et Dr RUFFIER-LOUBIERE, mes chefs du CORAD, d'avoir été disponible pendant l'année passée à vos côtés, pour tout ce que vous m'avez apporté dans ma formation. Et merci particulièrement à Guillaume de m'avoir aidé à initier ce travail. Je vous souhaite à tous les trois le meilleur dans la suite de votre parcours professionnel.

Merci au Dr CHAMPEAUX-ORANGE, Dr FESNEAU, Dr LELOUP et Dr TASTE de m'accueillir au sein de leur équipe, pour leurs conseils et leur soutien tout au long des derniers semestres.

Merci à Monsieur Pascal GARAUD pour m'avoir aidé dans l'analyse statistique de mon travail. Merci pour vos conseils apportés avec disponibilité et gentillesse.

Toute l'équipe paramédicale (cadres, infirmières et aides-soignantes) et manipulateurs des services de radiothérapie de la CORAD et du CHR Orléans pour m'avoir accompagné et aider à la prise en charge des patients avec professionnalisme.

Enfin je remercie :

Ma mère, d'avoir toujours été disponible en cas de besoin, de m'avoir soutenu pendant toutes ces années d'études. A mon père également de m'avoir accompagné pendant mes études et pour tes conseils d'orientation professionnelle qui ne furent pas si mauvais finalement.

A Julien, co-interne pendant 3 semestres, un record, pour ses bons moments passés grâce à ton humour, qui m'a ainsi fait oublier quelques matinées de visites bien compliquées. Je te souhaite le meilleur pour la suite pour ta vie future. J'espère pouvoir de recroiser régulièrement.

A tous mes co-internes qui ont partagés avec moi des semestres d'internat et permis de passer de bons moments à leurs côtés. Je ne garde d'eux aucun mauvais souvenir.

A Aude, qui m'a permis de mieux supporter certains semestres hivernaux dans la froideur Orléanaise. Merci d'être toujours présente et d'avoir supporté l'éloignement certes modéré mais difficile. Merci également d'avoir résisté à mon stress de la préparation de ces dernières semaines. A nos projets futurs...

A ma future, j'espère, belle famille, de m'avoir accueilli à leurs côtés avec gentillesse et bienveillance.

A Annina, qui était présente durant ses années d'externat, et dans ses grandes après-midi de travail. Je te souhaite plein de bonheur avec toute ta petite famille. En espérant continuer encore longtemps ces petits week-ends à l'étranger.

A Christophe, pour m'avoir supporté en colocation pendant les 3 premières années d'études médicales et sans qui je n'aurais probablement pas réussi cette épreuve.

A tous les autres amis qui se reconnaîtront, avec qui nous partageons régulièrement des soirées au bord de barbecues ou de piscines, ou qui nous accompagnent lors de voyages lointains pour nous faire connaître leur origine. Vous serez toujours bien accueillis dans notre futur chez nous.

Résumé

Irradiation stéréotaxique robotisée au Cyberknife des tumeurs primitives pulmonaires T1 T2 N0 inopérables. Expérience préliminaire du CHU de Tours.

Introduction :

Le traitement des tumeurs broncho-pulmonaires primitive T1 T2 N0 est la chirurgie d'exérèse. Depuis l'installation du Cyberknife au CHU de Tours, la radiothérapie stéréotaxique robotisée est devenue une alternative thérapeutique chez les patients inopérables ou porteurs de lourdes comorbidités. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité du traitement en termes de contrôle local et d'en mesurer sa toxicité après la première année de suivi.

Matériels et méthodes :

De juillet 2010 à mars 2012, 58 patients ont été traités au CHU de Tours par Cyberknife pour une tumeur pulmonaire primitive classée T1 ou T2, N0. 11 lésions centrales ont reçu 45 Gy en 3 fractions et 47 lésions périphériques 60Gy en 3 fractions. La réponse au traitement a été évaluée à l'aide d'imagerie scanner en utilisant les critères RECIST et la pneumopathie radique en utilisant les critères de Ikezoe et Koenig. Les toxicités ont été enregistrées selon la classification CTCAE v4.0 et l'évolution de la fonction respiratoire a été mesurée en comparant les valeurs du VEMS pré traitement et à 1 an.

Résultats :

L'âge médian était de 67 ans. 52 hommes et 6 femmes ont été traités (sex ratio 9 :1) : 39 lésions T1 ont été irradiés et 19 lésions T2 avec un suivi médian de 16 mois (4-31). 12 patients ont présentés une récurrence locale dont 4 porteurs d'une tumeur classée T2. Le contrôle local à un an était de 79%. 5 patients ont présentés une récurrence régionale ou à distance. 16 patients sont décédés dont 14 suite à leurs comorbidités avec un délai médian de 12.6mois. Aucune toxicité pulmonaire (pneumopathie, atélectasie, douleur pariétale) supérieure au grade 2 n'a été observée. La fonction respiratoire est restée stable après le traitement : VEMS moyen pré traitement à 49% et 48% à 1 an.

Conclusion :

La radiothérapie stéréotaxique pulmonaire au Cyberknife confirme son efficacité en terme de contrôle local au prix d'une toxicité faible. Ces données ainsi que les toxicités tardives seront à confirmer avec un suivi plus long.

Mots clés : radiothérapie stéréotaxique, tumeurs pulmonaires, toxicités

Stereotactic radiotherapy by robotic radiosurgery for lung cancer T1 T2 N0 inoperable. Preliminary experience of the University Hospital Center of Tours.

Introduction:

For patients with stage I or II (T1 T2 N0) non-small cell lung cancer (NSCLC), surgical resection is the treatment of choice. Since the installation of the Cyberknife at the university Hospital Center of Tours, robotic stereotactic radiotherapy has become an alternative treatment in inoperable patients or for patients with severe co-morbidity. The objective of our study was to evaluate the effectiveness of treatment in terms of local control and measure its toxicity after the first year of follow-up.

Materials and methods:

Between July 2010 and March 2012, 58 patients with stage I or II NSCLC were treated at the University Hospital Center of Tours by Cyberknife. 11 central lesions received 45 Gy and 47 peripheral lesions received 60Gy. All doses were given in 3 fractions. Response to treatment was evaluated using RECIST criteria and radiation pneumonitis using criteria Ikezoe and Koenig. Toxicities were graded using National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for adverse events CTCAE v4.0. Evolution of pulmonary function was measured by comparing the values of FEV pre-treatment and 1 year after radiotherapy.

Results:

52 men and 6 women were treated. With a median follow-up of 16 months, 39 tumors T1 were irradiated and 19 tumors T2. 12 patients presented local recurrence including 4 with tumors T2. The 1-year local control rate at one year was 79%. 5 patients presented a regional or distant recurrence. 16 patients died, including 14 due to their comorbidities. No pulmonary toxicity greater than grade 2 was observed. Respiratory function remained stable after treatment : pre mean FEV treatment 49 % and 48 % at 1 year after radiotherapy.

Conclusion:

Pulmonary stereotactic radiotherapy confirms its effectiveness in terms of local control at the cost of low toxicity. These data and late toxicities will be confirmed with a longer follow-up.

Keywords: stereotactic radiotherapy, lung neoplasm, toxicity

SOMMAIRE

I Introduction.....	16
II Matériels et Méthodes.....	18
II-1 Matériels.....	18
II-2 Méthodes.....	19
II-2-1 Préparation du traitement.....	19
II -2-2 Délivrance du traitement.....	21
II-2-3 Suivi.....	21
III Résultats.....	24
III-1 Caractéristiques de la population.....	24
III-2 Caractéristiques du traitement.....	26
III-3 Résultats.....	28
III-3-1 Carcinologiques.....	28
III-3-2 Toxicités.....	30
IV Discussion.....	33
IV-1 Interprétation radiologique des images scannographiques.....	33
IV-2 Contrôle local.....	35
IV-3 Survie globale.....	36
IV-4 Facteurs prédictifs d'efficacité.....	37
IV-5 Tolérance.....	40
IV-6 Facteurs prédictifs de toxicité pulmonaire aigüe	42
IV-7 Facteurs prédictifs de toxicité pulmonaire chronique.....	46
IV-8 Variations de la fonction respiratoire.....	46
V Conclusion.....	48
Annexes.....	49
Bibliographie.....	56

ABREVIATIONS

CL: Contrôle local

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events

CTV : Clinical target volume

DEB : Dose biologique équivalente

DLCO: Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

DLM : Dose médiane pulmonaire

DRR : Digital reconstruction radiography.

GTV : Gross tumor volume

Gy : Gray

ITV : Internal target volume

OAR : Organes à risque

PTV : Planning target volume

SG : Survie globale

TEP – FDG: Tomographie par émission de positions au fluorodesoxyglucose

V20 : Volume pulmonaire recevant plus de 20Gy (en %)

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.....	..25
Tableau 2 : Caractéristiques du traitement.....	..27
Tableau 3 : Incidence de la pneumopathie radique en fonction de la V20 homolatérale....	..30
Tableau 4 : Incidence de la fibrose radique en fonction de la présence de pneumopathie aigüe....	..31
Tableau 5 : Présence de fibrose radique en fonction de l'évolution du VEMS.....	..32

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Survie globale.....29
Figure 2 : Contrôle local.....34
Figure 3 : Profil des récurrences après irradiation stéréotaxique (Takeda et al)42
Figure 4 : Evolution de la toxicité pulmonaire au cours du temps en fonction de la topographie lésionnelle. (Timmerman et al).....42

I Introduction

En 2008, Le cancer broncho pulmonaire représentait chez l'homme le premier cancer par ordre de fréquence et par nombre de décès dans le monde avec 1.095 millions de cas et 951000 décès. Chez la femme, il se positionnait comme le 4ème cancer en termes de fréquence et de décès avec 513000 cas et 427000 décès. Compte tenu des changements récents des habitudes de vies dans les pays développés (augmentation de la fréquence de la population féminine fumeuse), l'évolution de l'incidence et de la mortalité varient en fonction du sexe. Chez l'homme, en France, l'incidence et la mortalité des tumeurs bronchiques diminuent depuis les années 2000 alors que ces indicateurs sont en augmentation régulière dans la population féminine. Le pronostic reste globalement médiocre mais très dépendant du stade de découverte de la maladie.

Seulement 30 % des ces tumeurs sont diagnostiquées au stade localisé (stade I ou II) et peuvent bénéficier d'un traitement curatif. Le traitement de référence pour les stades localisés (stade I et II) reste la chirurgie d'exérèse (lobectomie et curage ganglionnaire). (1) Le contrôle local post-chirurgie est d'environ 90% ; la survie sans progression de 70% à 5 ans (2) et la survie globale à 5 ans de 50 à 60%.

Cependant, dans environ 20% des cas, la prise en charge chirurgicale est impossible compte tenu de comorbidités importantes ou du refus du patient. Chez ces derniers, une radiothérapie à visée curative peut leur être proposée comme alternative.

Les premiers essais de radiothérapie exclusive pour le traitement de carcinomes broncho-pulmonaires primitifs datent de la fin des années 80. Le traitement consistait en l'irradiation en 2D à la dose de 60 à 66Gy. Les premiers résultats se sont révélés décevants avec une survie globale à 3 ans comprise entre 17 et 55% et entre 6 et 32% à 5 ans. (3-5)

Ainsi, il était difficile de considérer cette radiothérapie comme un véritable standard en alternative à la chirurgie au regard de la balance bénéfice-risque. La délivrance d'une dose biologique équivalente supérieure à 75 Gy ayant été suggérée pour permettre une augmentation du contrôle local de 10%, des tentatives d'escalade de dose en radiothérapie conformationnelle ont été effectuées au début des années 2000. Des doses jusqu'à 100 Gy ont ainsi pu être délivrées lorsque le volume de tumeur était limité. Malgré une amélioration du

contrôle local, ainsi que de la survie, (6) suggérant que ce seuil de 100 Gy devait être considéré comme un minimum, le taux de rechute locale restait élevé. (7-9)

Cependant, pour délivrer une dose de 100 Gy ou plus, il n'est plus possible d'utiliser des techniques de radiothérapie classique conformationnelle, qui imposent d'inclure dans le volume à traiter, une quantité de poumon sain relativement importante pour tenir compte des incertitudes de positionnement de la tumeur au cours du temps, ce poumon sain ne pouvant pas recevoir un tel niveau de dose sous peine de développer des lésions de fibrose extensive.

La radiothérapie stéréotaxique, qui a été développée initialement à la fin des années 90 dans le domaine de la neuro-oncologie, consiste à délivrer, à l'aide de faisceaux multiples et convergents et selon un schéma hypofractionné, une dose équivalente biologique élevée. Ce sont les forts gradients de dose, générés par cette technique, qui permettent de délivrer cette dose biologiquement très élevée au niveau de la tumeur tout en protégeant les organes à risque avoisinants.

La première série de patients porteurs de cancers bronchiques de stade précoce inopérables traités selon cette modalité a été rapportée en 2003. (10) Les résultats ont été confirmés en 2004 sur près de 300 patients et par deux autres équipes en 2005. (11-13) La technique apparaissait très peu toxique (4 % d'effets secondaires aigus de grade 3 ou 4) bien que la dose équivalente biologique fût supérieure à 100 Gy et les taux de réponse étaient prometteurs : près de 70% de réponses objectives avec 29 % de réponses complètes et un taux de survie globale à deux ans de 58 %. (12) Depuis 2007, cette technique est considérée comme un standard de prise en charge des cancers bronchiques précoces non opérables.

Celle-ci peut être réalisée selon différentes modalités : en utilisant des accélérateurs linéaires conventionnels associés à des systèmes de contention et d'asservissement respiratoire pour permettre le repositionnement du patient et diminuer les mouvements tumoraux ou en utilisant des accélérateurs robotisés dédiés comme le Cyberknife®.

Le Cyberknife® est un accélérateur miniaturisé de particules générant des photons de 6MV monté sur un bras robotisé, possédant 6 degrés de liberté et équipé d'une table à 5 degrés de liberté. Cette mobilité permet une utilisation de multiples faisceaux non coplanaires avec une grande souplesse. Le haut indice de conformité ainsi obtenu permet une meilleure protection des organes à risque.

Le Cyberknife®, a pour principale propriété la capacité de suivre le volume tumoral en temps réel, appelée « tracking ». Il peut être réalisé en utilisant les différences de contraste entre la

tumeur et le parenchyme pulmonaire ou à l'aide de fiduciaires radio-opaques (grains d'or) préalablement implantés à proximité de la tumeur par voie transparietale ou endovasculaire et repérables par le système d'imagerie. Ainsi le faisceau d'irradiation est synchronisé avec les mouvements de la cible dus au cycle respiratoire.

Ceci permet de s'affranchir des contraintes liées au contrôle actif des mouvements respiratoires obligatoires avec les autres appareils de stéréotaxie, nécessitant un apprentissage et une coopération active du patient et pouvant être ainsi difficile à mettre en place.

Le service de radiothérapie du CHU de Tours a débuté son expérience de radiothérapie en conditions stéréotaxiques délivrée par Cyberknife® en 2010. Le but de ce travail est de rapporter les résultats obtenus chez les premiers patients traités pour des tumeurs primitives bronchiques de stade T1, T2 N0 avec une attention particulière portée à l'évolution de la fonction respiratoire à un an après la fin de l'irradiation.

II Matériels et Méthodes

II -1 Matériels

Les patients inclus dans cette étude devaient être porteurs de nodules pulmonaires hypermétaboliques à la TEP FDG et ne devaient pas être en cours de traitement pour une autre tumeur primitive. Le caractère malin devait être prouvé histologiquement si possible. En cas d'impossibilité d'obtenir une histologie (en raison d'une fonction respiratoire très altérée ne permettant pas de réaliser un examen endoscopique ou une biopsie sous TDM), les patients traités devaient être, fumeurs (sevré ou non), porteurs d'un nodule isolé ayant augmenté de taille lors de deux examens scannographiques successifs. Toutes les indications d'irradiation ont été validées en réunion de concertation pluridisciplinaire. Au cours de la consultation initiale, une information sur le déroulement du traitement, les bénéfices escomptés et les effets secondaires éventuels a été fournie aux patients.

II- 2 Méthodes

II-2-1 Préparation du traitement

Pour permettre un bon suivi de la cible au cours du traitement, 3 algorithmes différents sont disponibles.

- L'algorithme de tracking X-Sight Lung™ utilise les différences de contraste entre la tumeur et le parenchyme pulmonaire sain adjacent. Pour l'utilisation de ce système de tracking, les lésions doivent être détectées par le logiciel d'imagerie. C'est pourquoi les lésions périphériques, supérieures à 1.5 mm et à distance d'autres structures denses comme le cœur ou le rachis sont les meilleures candidates à ce système de tracking. Aucune structure rachidienne ne doit être également interposée sur les projections à 45°. Pour vérifier la visibilité de la lésion lors des séances et la possibilité de l'utilisation de ce mode de tracking, une mise en place sous l'accélérateur est effectuée avant le scanner de repérage.
- Le mode Synchrony™ permet également grâce à la mise en place de fiduciaires radio-opaques, à proximité de la lésion à traiter, de suivre la position de la lésion cible en fonction du cycle respiratoire.

Dans ces 2 premiers cas il est possible de synchroniser le faisceau d'irradiation avec la position de la cible au cours du cycle respiratoire. La précision est de l'ordre de 1.5 mm.

En cas d'impossibilité de mise en place de fiduciaires (risque de pneumothorax trop important), le mode de tracking X-Sight Spine™ peut être utilisé et des points d'intérêt sur les structures rachidiennes sont définis sur les images DRR.

En pratique si la lésion tumorale était visible par le logiciel d'imagerie, une irradiation selon le mode X-Sight Lung™ était décidée. Dans le cas contraire une mise en place de fiduciaires, grains d'or, était pratiquée sous contrôle scanner. Si la mise en place de fiduciaires était contre-indiquée suite à un risque de morbidité du geste trop importante, une irradiation en mode X-Sight Spine™ était décidée.

- Acquisition des images du scanner de planification et délimitation des volumes

Le scanner de repérage était effectué en coupes fines de 1.5 mm. En mode X-sight Spine™, trois acquisitions scanner étaient effectuées, en respiration libre, en expiration forcée et en inspiration forcée afin de définir le volume cible en tenant compte du déplacement maximum de la tumeur au cours du cycle respiratoire. En mode X-Sight Lung™ ou dans le cas de présence de grains d'or, une seule acquisition scanner était réalisée en fin d'expiration non bloquée.

Le contourage était effectué sur le logiciel Multiplan™. Le volume tumoral macroscopique (GTV) était contourné en s'aidant de la fenêtre parenchymateuse et médiastinale avec éventuelle fusion avec la TEP. Une marge de 3 mm était ajoutée en cas de mode X-Sight Lung™ ou Synchrony™ pour former le volume cible prévisionnel (PTV). En cas d'utilisation de l'algorithme XsightSpine™, grâce au recalage des 3 scanners acquis aux différents temps respiratoires, un volume prenant en compte la course de la tumeur au cours du cycle respiratoire était défini (ITV), et la marge de 3 mm était ensuite ajoutée pour obtenir le PTV.

Les organes à risque suivants ont été systématiquement contournés : poumons, cœur, aorte, œsophage, trachée, bronche souche droite et bronche souche gauche. Un volume comprenant les poumons auquel était soustrait le volume PTV était créé.

Le choix de la dose dépendait de la localisation de la tumeur par rapport aux structures centrales (bronche souche, aorte, cœur). Si la tumeur traitée était située à moins de 2 cm de celles-ci, une dose de 45 Gy en 3 fractions était prescrite, soit une dose biologique efficace (DEB) à 112.5 Gy ($\alpha/\beta=10$). Dans le cas contraire, la dose était montée à 60 Gy selon le même fractionnement (DEB =180 Gy). Les contraintes de dose utilisées par le RTOG et actualisées par Grim en 2011 ont été utilisées dans cette étude. (14)

- Planification de la distribution de dose.

La planification du traitement au Cyberknife® était réalisée grâce au TPS Multiplan™ qui utilise l'algorithme de calcul RAY Tracing™. Un ensemble de faisceaux non coplanaires est généré et l'algorithme va pour chaque nœud de traitement définir la position du faisceau pour couvrir le volume cible puis affecter à chaque faisceau leur pondération pour respecter les

contraintes définis sur les organes à risque. La dose est habituellement prescrite sur l'isodose qui couvre 95% du PTV.

II-2-2 Délivrance du traitement

Le patient au cours du traitement reste en décubitus dorsal, les bras le long du corps.

Le contrôle de la position du patient lors de la délivrance du traitement est effectué à l'aide de deux tubes à rayons X orthogonaux mis en place au plafond de la salle et associés à deux détecteurs placés au sol de la salle de traitement.

Les images effectuées à 45° sont comparées aux images de référence radiographiques reconstruites numériquement (DRR) provenant du scanner de centrage. Un contrôle est effectué avant chaque nouveau faisceau. Le recalage est effectué soit à l'aide des fiduciaires soit à l'aide des différences de contraste de l'image (mode X-Sight Spine™ ou X-Sight Lung™).

Une corrélation entre la respiration et le mouvement de la lésion cible est effectuée en temps réel grâce à l'enregistrement des mouvements du thorax à l'aide de marqueurs infra-rouges .

A chaque séance, l'accélérateur s'arrête à plusieurs points prédéfinis, appelés nœuds, selon un nombre variant en fonction de la planification. Le nombre maximum de nœuds est de 110 avec 12 orientations possibles du bras pour chaque nœud permettant un total de 1200 faisceaux potentiels maximum.

II-2-3 Suivi

Tous les patients ont été vus en consultation tous les 3 mois par le radiothérapeute puis en alternance avec leur pneumologue. Un examen clinique était réalisé.

Un TDM de réévaluation a été effectué tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois.

Les lésions ont été mesurées en utilisant la fenêtre parenchymateuse (niveau -60UH ; largeur 1600UH) et la fenêtre médiastinale (niveau 40UH et largeur 400UH).

L'hypofractionnement, la distribution de dose différente et l'étalement plus court de la radiothérapie stéréotaxique créent des aspects radiologiques différents de ceux connus après radiothérapie classique. Ces lésions cicatrisent sans séquelles en quelques semaines ou peuvent évoluer vers des lésions de fibrose cicatricielle. Ces modifications radiologiques au décours du traitement, rendent difficile l'interprétation de la réponse thérapeutique et peuvent amener à conclure à tort à une évolution tumorale. C'est pourquoi l'interprétation des images des patients de notre étude a été réalisée selon les classifications de référence à l'heure actuelle.

Jusqu'à 6 mois, les images scannographiques ont été classées selon la classification de Ikezoe (15) (annexe 1) :

- condensation diffuse
- opacités en verre dépoli diffus
- condensation en plages et opacités en verre dépoli
- opacités en verre dépoli en plages
- pas de changement de densité.

Après 6 mois, les images scannographiques ont été interprétées, selon les données de Koenig (16) (annexe 2) en :

- fibrose modifiant la forme classique
- fibrose en forme de masse
- fibrose en forme de cicatrice
- pas de changement

Le contrôle local a été défini par l'évaluation de la réponse tumorale selon les critères RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* version 1.1 (Annexe 3).

Le contrôle local a été défini par la présence d'une réponse complète ou partielle ou d'une stabilité lésionnelle. Nous avons décidé de considérer comme non contrôlés les patients avec une progression locale mais également ceux décédés précocement au cours du suivi quelle que soit la cause.

Afin d'évaluer l'utilité de la TEP-TDM dans l'évaluation de la réponse au traitement surtout en cas de suspicion de progression ou d'images scannographiques difficilement interprétables, cet examen était également effectué au cours des premiers 6 mois de suivi puis à 1 an.

Les effets secondaires aigus ou tardifs étaient cotés selon la classification du « National

Cancer Institute Common Toxicity Criteria » v4.0.

Pour les effets pulmonaires nous avons considéré l’item “pneumonitis” comme un effet secondaire aigu défini comme suit : asymptomatique (grade 1), symptomatique mais sans répercussion sur la vie quotidienne (grade 2), symptomatique, interférant sur la vie quotidienne avec nécessité d’oxygénothérapie (grade 3), ou atteinte respiratoire mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) et enfin décès (grade 5). (Annexe 4)

L’item « pulmonary fibrosis » a été considéré comme un effet secondaire tardif de grade 1 lorsque la fibrose représentait moins de 25% du poumon, de grade 2 lorsqu’elle concernait entre 25 et 50% du volume pulmonaire, de grade 3 lorsque qu’elle était plus étendue ou qu’il s’y associait une hypoxémie sévère, et de grade 4 lorsque qu’une défaillance cardiaque droite ou tout autre symptôme mettant en jeu la vie du patient étaient observés. (Annexe 5)

Des épreuves fonctionnelles respiratoires ont été effectuées entre 12 et 18 mois après la fin de la radiothérapie avec mesure du VEMS afin d’essayer d’évaluer de manière objective le retentissement de l’irradiation.

- Calculs statistiques

Tous les calculs statistiques ont été effectués avec le logiciel STATA.

Le contrôle local et la survie globale ont été calculés avec la méthode de Kaplan-Meier.

Les facteurs prédictifs du contrôle local analysés grâce à la probabilité exacte de Fischer étaient : la taille tumorale, la topographie lésionnelle (centrale ou périphérique), et la dose délivrée, le type histologique. La toxicité a également été corrélée à la taille et la topographie lésionnelle, à la dose totale et aux contraintes dosimétriques V20Gy et dose moyenne pulmonaire (DLM). Pour les comparaisons de moyenne, les tests de Mann Whitney ou de Wilcoxon ont été effectués.

Tous les résultats ont été considérés comme significatifs si $p < 0.05$.

III – RESULTATS

III-1 Caractéristiques de la population

De juillet 2010 à mars 2012, 58 patients ont été traités au CHU de Tours par irradiation stéréotaxique robotisée pour une tumeur pulmonaire primitive classée T1(72%) ou T2 (28%), N0. (classification TNM 7^e édition : annexe 6)

La population comporte 6 femmes et 52 hommes (89.6%). La moyenne d'âge des patients lors du traitement était de 64 ans.

L'état général des patients au début de la prise en charge restait conservé.

La totalité des patients avait un passé d'intoxication tabagique. Seulement 27%, soit 16 patients, avaient cessé leur tabagisme.

La majorité des patients avaient des comorbidités pulmonaires : 10 étaient atteints d'une insuffisance respiratoire chronique nécessitant une oxygénothérapie au long cours ; 25 avaient une BPCO. Enfin 20 patients avaient un antécédent de chirurgie pulmonaire : 10 une lobectomie, 6 une pneumonectomie, 2 une résection atypique (wedge) et 2 une lobectomie associée à une résection wedge.

Trente-quatre patients ont eu un antécédent de néoplasie dans un délai minimum de 1 an dont 23 cancers pulmonaires, 6 cancers des voies aéro-digestives supérieures et 3 cancers de la prostate.

Le type histologique a pu être confirmé chez 42 patients. Les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes étaient majoritaires et représentaient à part égale : 17 cas soit 29%. Les autres histologies étaient minoritaires : 1 tumeur à grandes cellules, 1 adénocarcinome, 1 tumeur adénoïde kystique et 1 tumeur non à petites cellules dont le sous type n'était pas précisable compte tenu de l'exiguïté du prélèvement histologique. Seize lésions n'ont pas pu être biopsiées compte tenu du risque de morbidité du geste.

La capacité ventilatoire pré-thérapeutique était connue pour 52 patients (94%). Neuf patients (16%) avaient un VEMS supérieur à 80% de la théorique, 22 et 15 patients avaient un VEMS respectivement compris entre 50 et 80% et entre 30 et 50% de la théorique. Enfin 10% des patients avaient un VEMS inférieur à 30% de la théorique.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

	N (%)
Sexe	
<i>Homme</i>	51 (86%)
<i>Femme</i>	7 (14%)
Age	
<i><60 ans</i>	10 (17%)
<i>60-70 ans</i>	23 (40%)
<i>70-80 ans</i>	19 (33%)
<i>>80 ans</i>	6 (10%)
OMS	
<i>0</i>	18 (31%)
<i>1</i>	30 (52%)
<i>2</i>	10 (17%)
IMC	
<i><18</i>	1 (3%)
<i>18-25</i>	25 (43%)
<i>25-30</i>	20 (34%)
<i>>30</i>	12 (20%)
Tabagisme	
<i>Actif</i>	42 (72%)
<i>Sevré</i>	16 (28%)
<i>Jamais</i>	0
VEMS pré-traitement	
<i>VEMS>80</i>	9 (16%)
<i>VEMS entre 50%et 80%</i>	22 (38%)
<i>VEMS entre 30 et 50%</i>	15 (26%)
<i>VEMS<30%</i>	6 (10%)
<i>NC</i>	6 (10%)
Histologie	
<i>Carcinome épidermoïde</i>	17 (29%)
<i>Adénocarcinome</i>	17 (29%)
<i>Autres</i>	4 (7%)
<i>Sans histologie</i>	20(35%)
Taille tumorale	
<i>T1</i>	39 (67%)
<i>Dont :T1a</i>	16 (27%)
<i>T1b</i>	23 (40%)
<i>T2</i>	19 (33%)
<i>Dont : T2a</i>	14 (24%)
<i>T2b</i>	5 (9%)
Stade	
<i>IA</i>	39 (67%)
<i>IB</i>	14 (24%)
<i>IIA</i>	5 (9%)

Tableau1 : Caractéristiques de la population

III- 2 Caractéristiques du traitement

Les caractéristiques dosimétriques du traitement sont résumées dans le tableau 2.

Le traitement de radiothérapie a été délivré selon le mode X-Sight Lung™ chez 41 (71%) patients, en mode Synchrony™, après mise en place de fiduciaires dans 7 cas (12%) et selon le mode X-Sight Spine™ dans 10 cas (17%).

La dose totale a été délivrée en 3 fractions pour la totalité de la population. Onze lésions (5 T1 et 6 T2) ont été traitées à 45 Gy, 47 lésions (34 T1 et 13 T2) à 60 Gy. Cinq lésions périphériques ont été traitées à la dose de 45 Gy en raison d'un antécédent de chirurgie pulmonaire pour 3 d'entre eux. Pour un patient, la taille lésionnelle avait également nécessité une baisse de la dose totale pour respecter les contraintes au niveau des organes à risque et enfin pour le dernier cas, compte tenu d'une oxygenodépendance majeure au long cours, il avait été également décidé de limiter la dose à 45 Gy. L'étalement moyen du traitement était de 6.4 jours [3 ;16].

La prescription de la dose a été faite en moyenne sur l'isodose 83% (variation entre 71% et 92%) correspondant à l'isodose qui entourait en moyenne 95.4% du PTV (minimum 94.8% et maximum 96.2%). L'indice de conformité était compris entre 1.08 et 1.98 avec une moyenne à 1.25.

La durée moyenne d'une séance de traitement pour chaque patient variait entre 23 minutes et 150 minutes. Le temps médian d'une séance pour l'ensemble de la population est de 74 minutes. Le nombre moyen de faisceaux est de 194 avec un intervalle compris entre 55 et 319. Le nombre moyen de nœuds est de 73 avec un intervalle de 41 à 91. Le volume du PTV traité était en moyenne de 34.4cc avec un intervalle de 6.1 à 133.1cc.

Le volume du PTV était en moyenne semblable quel que soit le mode de tracking utilisé : 34cc en mode X-Sight Lung™, 34.4cc avec fiduciaires et 35.8cc avec mode X-Sight Spine™.

Caractéristiques	
Dose totale	
45 Gy	11 (19%)
60 Gy	47 (81%)
Etalement	
Moyenne	6.4
Médiane	5.5
Intervalle	[3 ;16]
Mode de tracking	
X-Sight Lung™	41
X-Sight Spine™	10
Fiduciaires	7
Temps par fraction	
Moyenne	74.3
Médiane	73
Intervalle	[23 ;150]
Nombre de faisceaux	
Moyenne	194
Intervalle	[55 ;319]
Nombre de nœuds	
Moyenne	73
Intervalle	[41 ;91]
Volume GTV	
Moyenne	17.63
Intervalle	[2.3 ;77.3]
Volume PTV	
Moyenne	34.4
Intervalle	[6.1 ;133.1]
Index de conformité	
Moyenne	1.25
Intervalle	[1.08 ;1.98]
Index d'homogénéité	
Moyenne	1.26
Intervalle	[1.18 ;1.41]
Isodose de prescription	
Moyenne	80%
Intervalle	[71% ;92%]

Tableau2 : Caractéristiques du traitement

III-3 Résultats

III-3-1 Carcinologiques

Le suivi médian est de 15 mois [2 ;31]. Le contrôle local à 1 an est de 79.4 % et de 74% à 2 ans. En excluant les patients décédés avant 1 an de leurs comorbidités, le taux de contrôle local à 1 an atteint 89.8%. La survie globale à 1 an est de 83 % et de 73% à 2 ans.

A notre date de point de mars 2013, 16 patients étaient décédés : 6 patients sont décédés précocement au cours des 6 premiers mois. Un patient est décédé entre le 6^e et le 12^e mois du suivi, 6 sont décédés dans la deuxième année, et 3 après 2 ans.

Parmi ces 16 patients, 2 sont décédés suite à l'évolution cancéreuse, et les 14 autres patients (87.5%) sont décédés de leurs comorbidités.

Sur 43 patients évaluables à 1 an ayant eu une imagerie métabolique, 7 présentaient une réponse complète selon les critères RECIST (16%), 7 une réponse partielle (16%) et 11 (27%) une stabilité lésionnelle. Une progression scannographique a été visualisée dans 18 cas (41%). Dans ces 18 lésions, la TEP-TDM retrouvait une diminution du métabolisme dans 6 cas, une majoration dans 5 cas et une disparition de l'hypermétabolisme dans 7 cas. Les résultats de la TEP-TDM pour l'ensemble de la population ont été rapportés dans une étude spécifique et ne seront pas présentés ici.

Sur les 12 patients non contrôlés : 8 tumeurs étaient classées T1 (20% des lésions T1) et 4 T2 (21% des lésions T2) (p=0.9).

Aucune différence significative de contrôle local n'a été retrouvée selon la dose prescrite : 2 tumeurs sur les 9 traitées à 45 Gy (22%) ont progressé contre 10 lésions traitées à 60 Gy (21%) (p>0.9). De même aucune différence n'a été notée en fonction de la localisation : 1 seule tumeur centrale sur les 8 a progressé (13%) contre 11 lésions périphériques sur 50 (22%) (p>0.9).

Cinq (29.4%) tumeurs épidermoïdes et un seul adénocarcinome (5.9%) ont progressé durant la première année. (p=0.07). Parmi les 17 carcinomes épidermoïdes, 11 (64%) ont été traités à 60 Gy contre 88% des adénocarcinomes et 65% des carcinomes épidermoïdes étaient des lésions T2 contre 35% des adénocarcinomes.

Au niveau scannographique, l'aspect radiologique précoce était une absence de changement radiologique (25%) et de la condensation en plages et du verre dépoli (25%), de la

condensation diffuse (19%), du verre dépoli en plages (16%) et du verre dépoli diffus dans 12% des cas seulement. L'aspect radiologique tardif a été qualifié majoritairement en fibrose modifiant la forme classique dans 23 cas (47%) en fibrose en forme de masse dans 9 cas (18%), en forme de cicatrice dans 10 cas (20%) et enfin aucun changement de l'aspect initial n'a été observé dans 7 cas (15%).

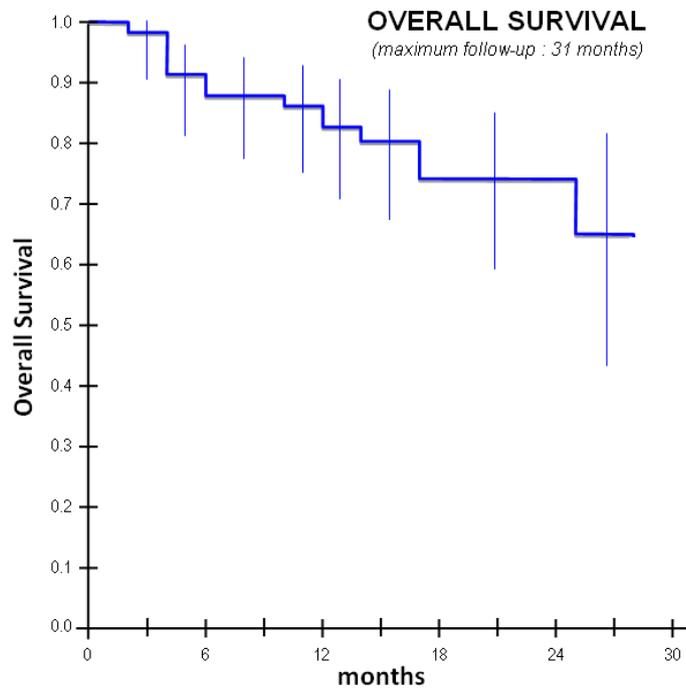


Figure 1 : Survie globale

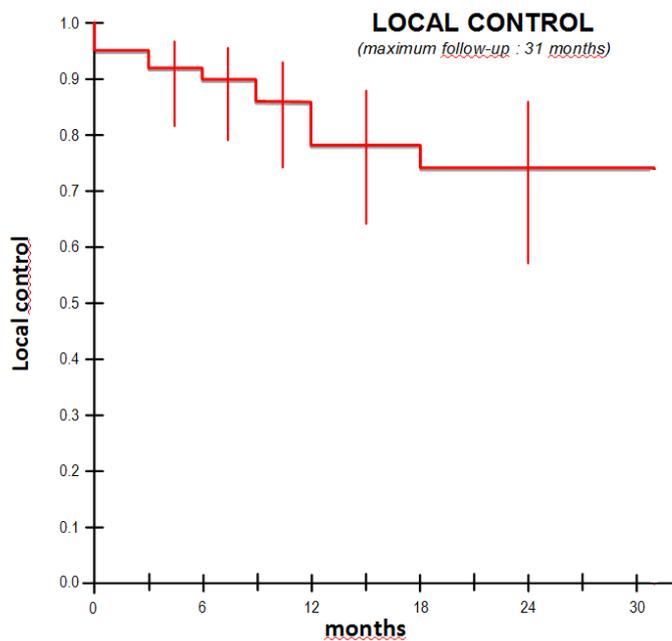


Figure 2 : Contrôle local

III-3-2 Toxicités

▪ Aigues

Aucune toxicité aigüe supérieure au grade 2 n'a été notée.

Dix-sept pneumopathies radiques ont été observées au cours du suivi : 14 (24.1%) de grade 1 et seulement 3 symptomatiques de grade 2 (5.2%). Aucune différence significative de l'incidence de pneumopathies radiques n'a été retrouvée en fonction de la dose prescrite.

Il existe une tendance à une incidence plus élevée de pneumopathies radiques en cas de lésions T2 (47.4%) par rapport aux lésions T1 (20.5%) mais de façon non significative. (p=0.07)

Dans le groupe indemne de pneumopathie radique, le volume de PTV est plus faible (30.8cc) que dans le groupe ayant eu une pneumopathie radique (43cc) (p=0.005). Ainsi en cas de PTV supérieur à 35cc le risque de pneumopathie radique est de 55% (11 cas) contre 15.8% si le PTV est inférieur à 35cc (p=0.005).

Le volume médian du poumon siège de la tumeur ($V_{20_{\text{homo}}}$) recevant au moins 20 Gy était de 5.5% et le volume moyen de 3.6%. Le $V_{20_{\text{homo}}}$ semble prédictif du risque de pneumopathie radique : 9.5% dans le groupe pneumopathie radique contre 6.3% dans le groupe n'ayant pas eu de pneumopathie radique. En prenant un seuil à 4%, le risque de pneumopathie radique est également augmenté de façon significative (41% versus 11%) (p=0.03)

	PR-	PR+	
V20< 4%	16	2	18
V20>4%	20	14	34
-	36	16	52

Tableau 3 : Incidence de la pneumopathie radique en fonction de la V20 homolatérale

La dose médiane pulmonaire (DLM) était en moyenne de 5.5 Gy avec un intervalle de 0.33 Gy à 15.4 Gy. La DLM était plus élevée en moyenne dans le groupe pneumopathie radique (6.4 Gy versus 5.1 Gy) mais de façon non significative (p=0.14). Aucun seuil de DLM n'a été retrouvé comme significativement corrélé au risque de pneumopathie radique.

Aucune différence significative d'incidence de pneumopathie radique n'a été retrouvée selon le mode de tracking utilisé.

Parmi les autres toxicités aiguës observées, 2 cas de radioépithélite de grade 1, et 2 fractures costales ont été retrouvées. Celles-ci sont apparues après l'irradiation de 2 lésions périphériques à proximité du grill costal.

- Tardives

Trente-trois cas de toxicité pulmonaire chronique à type de fibrose radiologique sont apparus au cours du suivi.

Toutes étaient de grade 1 selon la CTCAE v4.0 (<25% du volume pulmonaire).

Quatorze des 33 cas de fibrose radique (42%) avaient eu auparavant une pneumopathie radique aiguë. Cependant, nos données ne permettent pas d'affirmer que la pneumopathie aiguë « fait le lit » de la fibrose tardive. En effet bien que 82% des patients (14 cas sur 17) ayant présenté une pneumopathie aiguë aient évolué vers une fibrose tardive, 56% des patients (19 sur 34) indemnes de réactions précoces ont également présentés de la fibrose. Aucune différence significative n'a été retrouvée. (p=0.07)

	pas de fibrose	fibrose	
pas de pneumopathie aiguë	15	19	34
pneumopathie aiguë	3	14	17
	18	35	53

Tableau 4 : Incidence de la fibrose radique en fonction de la présence de pneumopathie aiguë

En s'intéressant aux facteurs prédictifs de fibrose radique, le V20 était en moyenne plus élevée dans le groupe fibrose radique que dans le groupe indemne de fibrose (9.2% versus 3.8%, p=0.003). La fibrose post radique était présente dans 25 cas sur 35 (71%) en cas de V20>4% et dans 10 cas sur 18 en cas de V20<4% (35%) (p=0.24). La DLM moyenne est

également augmentée en cas de fibrose radique : 6.9 Gy contre 3.4 Gy en l'absence de fibrose. (p=0.005)

En l'absence de fibrose, le volume moyen du PTV est de 24cc contre 42cc en présence de fibrose (p=0.03). En prenant un seuil de PTV identique à celle de l'étude de la pneumopathie aigue, le taux de fibrose est augmenté mais de façon non significative (72 % contre 62%, p=0.24).

- Evolution de la fonction ventilatoire

Dix-huit patients ont eu une épreuve respiratoire avant et 12 à 18 mois après l'irradiation. Les moyennes de VEMS pré et post thérapeutique sont respectivement de 1519mL et 1460 mL. Aucune différence significative n'a été retrouvée. (p=0.42).

Parmi les 7 patients ayant un VEMS diminué après le traitement (baisse de plus de 2%), 5 avaient un VEMS pré-thérapeutique supérieur à 50% de la théorique et seulement 2 inférieur à 50%. Cette dégradation de la fonction respiratoire ne semble pas corrélée avec la fibrose post-radique. Parmi les 9 patients avec de la fibrose post radique chez qui l'on dispose de données sur la fonction respiratoire à un an, 6 ont eu un VEMS stable ou en augmentation après le traitement et 3 en diminution.

	FR-	FR+	
VEMS ↓	4	3	7
VEMS = ou ↑	5	6	11
	9	9	18

Tableau 5 : Présence de fibrose radique en fonction de l'évolution du VEMS

IV DISCUSSION

La radiothérapie stéréotaxique robotisée des tumeurs broncho-pulmonaires primitives permet d'atteindre, avec le fort gradient de dose réalisé, des doses biologiques équivalentes à l'isocentre permettant une stérilisation tumorale. Les résultats carcinologiques s'approchent ainsi des séries chirurgicales.

Nous rapportons ici les premiers résultats du traitement de ces lésions au Cyberknife® au CHU de Tours.

IV-1 Interprétation radiologique des images scannographiques

Nous avons privilégié le scanner pour l'évaluation du contrôle local en fonction des critères RECIST.

Toutefois comme la radiothérapie pulmonaire est responsable de lésions sur le parenchyme pulmonaire sain, qui doivent être prises en compte, nous avons décidé d'utiliser également les classifications annoncées comme les plus adaptées actuellement : la classification d'Izokoe (15) pour l'interprétation des images avant 6 mois et la classification de Koenig (16) pour l'interprétation au-delà de 6 mois. Les premières modifications radiologiques apparaissent 3 à 6 mois après l'irradiation avec l'apparition d'opacités en verre dépoli et de condensation. Celles-ci disparaissent après 1 an. La fibrose radique, aspect tardif radiologique, commence quant à elle entre le 9^e et le 12^e mois pour se stabiliser après 2 ans. Ce délai est ainsi plus long que lors d'un traitement par radiothérapie conventionnelle. (17)

La présence de fibrose post radique et l'augmentation de la taille lésionnelle qui en résulte rend compliquée l'interprétation radiologique et peut amener à conclure à tort à une progression lésionnelle. Takeda et Matsuo ont retrouvé seulement 3 cas chacun de récives locales parmi respectivement 68% et 40% d'images suspectes de récives. (18,19)

Takeda a prouvé deux récives histologiquement et une a été confirmée par l'élévation des marqueurs sériques. Sur les 14 autres patients suspects de récive, 4 ont eu une biopsie négative, les 10 autres patients ont eu un contrôle d'imagerie à distance permettant de confirmer le contrôle local. (figure 3) (18)

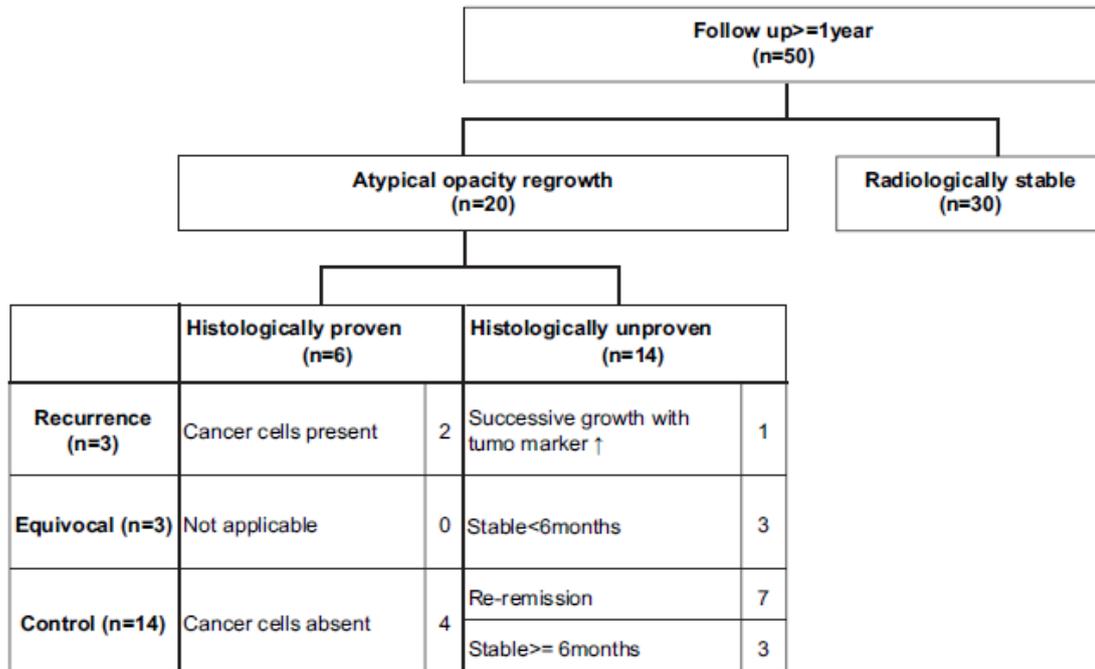


Figure 3 : Profil des récurrences après irradiation stéréotaxique (Takeda et al)

Plusieurs articles ont fait une description radiologique des scanners après stéréotaxie à l'aide des précédentes classifications. Kimura en 2006 et Trovo en 2010, ont repris les imageries scannographiques de 120 patients, 6 mois après le traitement. (20,21) L'aspect radiologique aigu après irradiation était majoritairement une condensation diffuse (31% des cas) et une consolidation associée avec des plages d'opacités en verre dépoli (25% des cas). La présence uniquement d'images en verre dépoli diffus ou en plages étaient plus rare (respectivement 17% et 4% des cas). Enfin dans 23% des cas, aucune modification radiologique n'était notée. Hormis le taux d'images en verre dépoli en plages plus importante dans notre série, la proportion des autres aspects scannographiques sont identiques à ceux de la littérature.

Comme dans notre étude, l'aspect scannographique tardif prédominant dans la littérature était une fibrose modifiant la forme classique dans plus de 50% des cas. Le taux de fibrose en forme de masse et l'aspect en forme de cicatrice étaient compris entre 14 et 21%. (22)

Des facteurs cliniques ou dosimétriques pouvant expliquer l'apparition d'un type d'atteinte radiologique ont été recherchés dans deux articles de 2004 et 2006. (23-24) Kimura a retrouvé que l'évolution vers un aspect de cicatrice ou de condensation était plus rare en cas de pneumopathie aiguë de grade 2 ou 3. En outre, l'aspect de cicatrice ou l'absence de modification radiologique étaient plus fréquents chez les patients emphysémateux. Aucune

corrélation entre l'aspect scannographique et la dose reçue ou la taille de la tumeur n'a été retrouvée.

A 1 an, le taux de réponse complète scannographique est seulement de 15% dans notre étude. La plupart des réponses complètes ont eu lieu après 3 mois. Dans la littérature, ce taux de réponse complète après stéréotaxie robotisée est compris entre 0% et 55%. Les taux les plus bas sont retrouvés lorsque le suivi est inférieur à 6 mois, la disparition scannographique ayant lieu rarement avant ce délai.

Nous avons également retrouvé que le risque de fibrose tardive est augmenté en cas de pneumopathie aigüe (82% contre 56%) mais cette différence reste à la limite de la significativité. A notre connaissance, aucun article de la littérature n'avait recherché cette corrélation qui mérite donc d'être démontrée par de futures études.

IV-2 Contrôle local

Comme annoncé ci-dessus, le contrôle local a été jugé en utilisant les critères RECIST faute de critères plus adaptés à ce jour et bien que plusieurs auteurs aient démontré leurs limites.

Dunlap en 2012 a repris une cohorte de 80 patients. Dans 45 cas (55%), l'aspect radiologique tardif était celui d'une condensation en forme de masse. A partir de l'imagerie scanner et en n'utilisant que les critères RECIST 1.1, une récurrence était suspectée chez 35 des 45 patients. Parmi ces lésions, l'augmentation de la taille lésionnelle était en moyenne de 189% avec un intervalle entre 21% et 602%. En y combinant une TEP-TDM, seuls 10 de ces patients, qui avaient une ascension de la SUV max >20%, étaient considérés en récurrence. Une confirmation histologique a pu être obtenue pour 5 de ces patients. La biopsie n'était pas réalisable pour les 5 autres et la récurrence a donc pu être confirmée grâce à la poursuite de l'augmentation de la taille lésionnelle et de l'hypermétabolisme au cours du suivi. Seule la taille tumorale et le délai d'évolution vers une fibrose en forme de masse étaient prédictifs de la récurrence locale.

A l'issue, Dunlap conclue que 3 augmentations de taille tumorale à 3 mois d'intervalle ou une augmentation de la taille après 12 mois de la fin de la radiothérapie sont des facteurs prédictifs de récurrence. (25) Ainsi la valeur prédictive positive des critères RECIST en

irradiation stéréotaxique reste faible (28% seulement dans l'essai de Dunlap), engendrant un taux élevé de faux positifs.

C'est pourquoi, certains auteurs ne concluent à une récurrence, qu'en cas d'augmentation de taille selon les critères RECIST associée soit à une biopsie positive ou une élévation de la SUVmax (26) soit à une augmentation des anomalies scannographiques sur des scanners successifs avec persistance d'un hypermétabolisme. (27)

Comme nous avons décidé de considérer en récurrence locale tous les patients en progression selon les critères RECIST, mais aussi les patients décédés avant 1 an quelle que soit la cause, le taux de contrôle local est seulement de 79% à 1 an légèrement plus bas que ceux retrouvés dans la littérature. En excluant ces patients, notre taux de contrôle local atteint 90% à 1 an ce qui correspond à la moyenne retrouvée dans la littérature.

En effet les 5 études de phase II publiées, retrouvent un contrôle local à 1 an entre 80 et 95% (27-31). Bral et al dans une étude prospective de 40 patients annonce même un contrôle local à 1 an à 97% et à 86% à 2 ans. (28) Plusieurs études monocentriques non contrôlées retrouvent des taux de contrôle local supérieurs au notre. (32-34) Il faut cependant noter que dans ces études le GTV moyen des tumeurs pulmonaires traitées était plus faible que celui de notre série compris entre 1 et 25cc pouvant expliquer le meilleur contrôle local.

IV-3 Survie globale

Nous retrouvons dans notre série une survie globale de 83 % à 1 an et 73 % à 2 ans. Ces chiffres de survie se rapprochent de ceux de la littérature et notamment de ceux des études de phase II précédemment citées. Celles-ci retrouvent en effet des taux de survie globale à 2-3 ans entre 52% et 82%. (27-31)

16 décès ont eu lieu au cours du suivi dans notre population. Une forte proportion de ceux-ci (87%) est due aux comorbidités des patients. En effet, la population est porteuse dans 69% des cas d'une BPCO et /ou d'un emphysème et 34% de la population a eu un antécédent de chirurgie carcinologique pulmonaire (wedge, lobectomie ou pneumectomie).

Cette forte proportion de patients porteurs de comorbidités pulmonaires s'explique par le fait qu'actuellement l'irradiation stéréotaxique est proposée principalement aux patients récusés

pour une prise en charge chirurgicale et donc atteints de comorbidités plus importantes que la population générale atteinte de cancer pulmonaire.

Onishi a retrouvé que 28 % des décès des patients non opérables traités en stéréotaxie étaient dû aux comorbidités contre 6% chez les patients initialement opérables et traités en stéréotaxie. (35)

Toutes les autres séries de stéréotaxie retrouve également des décès liés majoritairement aux comorbidités. Chen et al, par exemple, rapporte que 83% de ses décès sont liés aux comorbidités. (36)

Stephans retrouve que 25% des décès sont liés aux comorbidités pulmonaires et 12.5% aux comorbidités cardiaques. (37)

Les comorbidités cardiovasculaires ont également un impact élevé sur la survie globale des patients. Dans notre population 62% des patients sont porteurs de comorbidités cardiovasculaires. Ce chiffre plus élevé que ceux de la plupart des articles de la littérature (37-38) peut expliquer que le taux de survie globale soit légèrement plus faible que ceux rapportés dans la littérature.

Ainsi, certains auteurs ont utilisé le score de Charlson (annexe 7) pour détecter l'impact de ces comorbidités sur la survie. Kopek et al retrouve que ce score peut être un facteur prédictif de survie globale. Celle-ci se retrouve diminuée de 41 à 11 mois en cas de score supérieur à 6. (39) Ce score est très utilisé dans les études cliniques en gériatrie mais reste peu utilisé en pratique clinique routinière.

Tout ceci démontre que la survie des patients est grevée par leur terrain et non par le traitement lui-même. La survie globale serait ainsi probablement améliorée si le traitement par stéréotaxie était proposé également aux patients opérables.

IV-4 Facteurs prédictifs d'efficacité

- Taille tumorale

Nous n'avons retrouvé aucune différence significative sur le contrôle local à 1an en fonction de la taille tumorale (T1 ou T2).

La plupart des articles démontrent pourtant que la taille tumorale est un facteur prédictif de contrôle local. Brown et al en 2009 rapporte une diminution du contrôle local à 1 an de 88%

en cas de lésions T2 contre 95% pour les lésions T1. Cette différence disparaît toutefois au cours du temps : le contrôle local à 2 ans étant de 83.8% quelle que soit la taille tumorale initiale. (40)

Bral retrouve une survie sans progression à 97% en cas de tumeur T1 contre 84% pour les tumeurs T2. ($p=0.006$) Celle-ci diminue jusqu'à 80 % à 1 an si la tumeur mesure plus de 4cm. (28)

Les meilleurs résultats carcinologiques des tumeurs T1 peuvent s'expliquer par la proportion plus faible de cellules hypoxiques et de cellules souches tumorales notamment dans le centre de la tumeur. Ces caractères peuvent ainsi engendrer une plus grande radiosensibilité des lésions T1. Ainsi une escalade de dose en cas de lésions T2 pourrait être intéressante pour améliorer le contrôle local. Des traitements complémentaires tels qu'une chimiothérapie pourraient être également effectués après l'irradiation des tumeurs T2.

L'absence de significativité de nos résultats sur ce critère, peut s'expliquer vraisemblablement par l'effectif trop faible de notre population.

- Topographie lésionnelle

La topographie lésionnelle a également été étudiée et n'a pas été retrouvée dans notre série comme éventuel facteur prédictif de contrôle local. Ce constat est également celui que l'on peut faire après analyse de la littérature (27, 41,42)

- Histologie

Nous retrouvons dans notre série une amélioration du contrôle local proche de la significativité en faveur des adénocarcinomes sans que nous puissions expliquer ce résultat, mais ceci est cohérent avec les données de la littérature qui présentent des résultats contradictoires à ce sujet.

Certains auteurs ne retrouvent aucune différence en termes de survie globale ou de contrôle local en fonction de l'histologie (47,48). D'autres auteurs comme Matsuo ou Chang

retrouvent une amélioration de la survie globale en cas d'histologie de type non épidermoïdes. (49,50) En revanche, Matsuo ne retrouvait pas de différence en terme de contrôle local. (49)

Certaines études chirurgicales retrouvaient également une augmentation de la survie dans le sous-groupe des adénocarcinomes. (43-44) D'autres études n'ont par contre pas retrouvé de lien entre histologie et devenir. (45-46)

Ainsi l'éventuel meilleur pronostic des adénocarcinomes n'est pas encore démontré mais pourrait s'expliquer par le profil des patients plus favorable (femme, non-fumeur) ainsi que par le caractère moins agressif des adénocarcinomes démontré par l' hypermétabolisme plus faible que celui des épidermoïdes. (51)

Notons enfin que Lagerwaard trouve une survie globale plus faible chez les patients sans preuve histologique par rapport aux patients ayant une preuve histologique de leur cancer (96% contre 81%, $p=0.39$). (48) Ceci s'expliquant par le fait que les patients n'ayant pu avoir une biopsie sont ceux dont les comorbidités pulmonaires et cardiaques sont les plus importantes.

- Dose et fractionnement

Les doses délivrées à l'isocentre dans les séries étudiées sont très variables que ce soit en dose totale ou en fractionnement : de 15 Gy en 1 fraction à 70 Gy en 10 fractions. Ainsi pour pouvoir comparer les différents schémas thérapeutiques, il est nécessaire de convertir les doses de traitements utilisées en dose biologique équivalente (DEB). Celle-ci est calculée selon la formule suivante : $n \cdot d (1 + (d / \alpha/\beta))$, où n est le nombre de fractions, d la dose par fraction et α/β égale à 10 pour les tumeurs.

Onishi et al, dans une large étude rétrospective de 257 patients, a été le premier à démontrer la nécessité d'obtenir une dose biologique équivalente supérieure à 100Gy pour augmenter les chances de stérilisation tumorale (taux de rechute locale de 42.9 % si la DEB < 100 Gy contre 8.4% en cas de DEB >100 Gy, $p=0.001$) et de survie globale à 5 ans de 53.9% contre 19.7% ($p=0.05$). Il ne retrouve par contre aucune amélioration du contrôle local en augmentant la dose à 120 voire 140 Gy. (52)

Ces données ont été confirmées par d'autres auteurs plus récemment. Selon Gunckenberg, la différence de contrôle local à 36 mois était de l'ordre de 25% : 89% si la DEB était supérieure à 100Gy et 62% si la DEB était inférieure à 100 Gy. (53)

Chi a repris les différents schémas thérapeutiques de la littérature en séparant les essais avec une DEB inférieure à 100 Gy, des essais avec une DEB supérieure à 100 Gy. Une dose supérieure à 100 Gy permet d'obtenir un contrôle local supérieur à 90%. (54)

Ce seuil de dose délivrée nous paraît donc capital pour le contrôle local. Nos deux schémas thérapeutiques délivrent des DEB supérieures à ce seuil et nous n'avons pas mis en évidence sur notre population un effet dose au-delà de 100 Gy et aucune donnée allant dans ce sens n'a été publiée actuellement.

IV-5 tolérance

- Toxicité pulmonaire aigue

Une fréquence de 30% de pneumopathie radique a été retrouvée dans notre population avec seulement 5% de grade 2 et aucun grade 3 ou 4 ou décès toxique.

La pneumopathie radique est l'effet secondaire le plus fréquent et le plus décrit dans la littérature aussi bien après irradiation classique qu'après irradiation stéréotaxique pulmonaire. Selon les articles la fréquence de la pneumopathie radique varie de 3% à 89%.

Cette variabilité peut être expliquée par le fait que différentes classifications sont utilisées pour stadifier l'intensité de la pneumopathie : NCI-CTC (2^e, 3^e ou 4^e version) ou RTOG.

L'hétérogénéité de ces classifications doit amener à faire attention aux interprétations et aux extrapolations entre les différentes études.

Dans plus de 90% des cas, l'atteinte reste de faible intensité (grade 1 à grade 2).

Les atteintes pulmonaires nécessitant une oxygénothérapie (grade 3 ou 4) sont rares (<10% des cas) : l'essai du RTOG 0236 retrouve une pneumopathie radique de grade 3 chez seulement 3.6% des patients et dans 3.1 % des cas dans l'essai du JCOG 0403.

Seules 2 études ont retrouvé des taux de pneumopathies grade 3 supérieurs de 10%. (28,55)

L'intensité de la pneumopathie radique peut faire évoluer dans de rares cas vers des décès toxiques liés à l'irradiation.

Ainsi Timmerman en 2006 a décrit 6 décès toxiques secondaires à une pneumopathie radique. 4 d'entre elles sont apparues après l'irradiation d'une lésion centrale à la dose de 60 à 66 Gy en 3 fractions.(31) En 2009, Fakiris, après avoir traité 70 patients de lésions pulmonaires à la même dose et au même fractionnement que Timmerman, a déclaré 3 cas de décès liés à une pneumopathie radique. (27)

Malgré la faible fréquence de ces atteintes, compte tenu du taux élevé de comorbidités pulmonaires des patients traités par radiothérapie stéréotaxique (antécédent de pneumectomie, emphysème, BPCO...), la pneumopathie radique peut évoluer défavorablement. Un intérêt doit donc être porté à retrouver des facteurs prédictifs de l'apparition de cet évènement.

- Toxicité pulmonaire chronique

Le taux de fibrose pulmonaire chronique est évalué dans notre série à 64%. L'échelle de la CTCAE v4.0 différencie la fibrose de grade 1 ou 2 en fonction du volume pulmonaire atteint (inférieure à 25% du volume pulmonaire en cas de grade 1 et comprise entre 25 et 50% en cas de grade 2). Toutes les fibroses visualisées dans notre population étaient donc quantifiées à moins de 25% (grade1) et restaient toutes asymptomatiques.

Les seuls articles de la littérature rapportant une toxicité à type de fibrose de grade 2 ou plus sont le fruit de séries utilisant l'échelle de la CTCAE v2.0 qui quantifie l'importance de la fibrose en fonction de la nécessité de traitement médicamenteux ou de l'oxygénodépendance. (30) Ainsi aucune corrélation n'est possible compte tenu de la différence entre les échelles de quantification utilisées.

Compte tenu du fait que toutes les fibroses visualisées après stéréotaxie sont limitées en volume pulmonaire (<25%), l'échelle de la CTCAE v4 ne semble donc pas adaptée à une évaluation de la fibrose après stéréotaxie. En outre toutes ces atteintes étant asymptomatiques, le risque de fibrose éventuelle ne doit pas engendrer une diminution de la dose délivrée. Ainsi l'intérêt de sa quantification et de sa description reste limité en pratique clinique routinière. Toutefois en cas d'irradiations pulmonaires stéréotaxiques répétées, dans le cas de métastases pulmonaires par exemple, cette fibrose doit être évaluée de façon plus précise, pour éviter toute dégradation de la fonction respiratoire secondaire à l'apparition d'une fibrose diffuse.

IV-6 Facteurs prédictifs de toxicité pulmonaire aigüe

- Localisation

Dans notre étude aucune différence de toxicité pulmonaire n'est retrouvée en fonction de la localisation.

Dans le reste de la littérature, la toxicité pulmonaire semble au contraire augmentée dans le cas des lésions de localisation centrale. Bral et al en 2011 retrouve que les tumeurs de localisation centrale présentent des toxicités de grade 3 ou 4 plus élevées que les localisations périphériques. Dans cette étude prospective, la survie à 2 ans sans toxicité pulmonaire de grade 3 ou plus est de 80 % en cas de lésion périphérique contre 60 % en cas de lésion centrale. La dose délivrée dans les localisations centrales était de 60 Gy en 4 fractions et de 60 Gy en 3 fractions dans les localisations périphériques. (28)

Une tendance à l'augmentation de la toxicité pulmonaire de grade 3 ou plus est également retrouvée dans une série de Baba et al. 25% de pneumopathie de grade 2 ou 3 est retrouvée dans le cas de lésions centrales contre 11% dans les lésions périphériques. Le choix de la dose dépendait de la taille tumorale et non de la localisation. (47)

En outre les décès toxiques décrits par Timmerman (Figure 4) et Fakiris sont apparus après l'irradiation à dose biologique élevée de lésions centrales, ceci rendant nécessaire une adaptation de la dose dans ces cas.

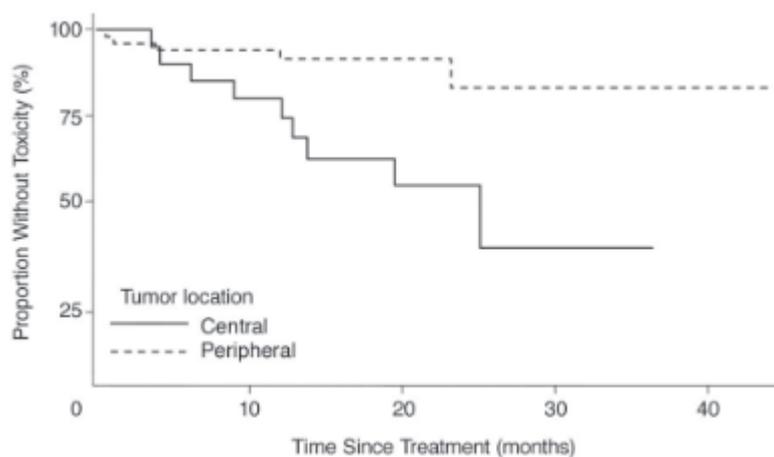


Figure 4 : Evolution de la toxicité pulmonaire au cours du temps en fonction de la topographie lésionnelle. (Timmerman et al)

Contrairement à ces dernières études, où la dose délivrée était identique quelle que soit la localisation, nous avons choisi de délivrer une DEB plus faible dans le cas des lésions centrales pour diminuer le risque de toxicités et notamment de pneumopathie radique. Ainsi la différence de toxicité retrouvée dans les autres publications disparaît peut-être grâce à cette adaptation de dose.

- Taille tumorale

Dans notre série, le risque de pneumopathie radique, est majoré avec la taille tumorale : 47,4% contre 20,5% pour les T2 et les T1 respectivement. En parallèle, le volume du PTV est également corrélé, celui-ci étant plus élevé dans les cas de pneumopathie radique (42.9cc versus 30.7cc) ($p=0.01$). Avec un seuil de PTV à 35cc, correspondant au volume médian du PTV, la fréquence de pneumopathie était plus élevée en cas de volume de PTV supérieur au seuil (55 % versus 15.8%, $p=0.005$).

Matsuo et al, en 2012, a traité 74 lésions pulmonaires à 48 Gy en 4 fractions. 15 cas de pneumopathie radique se sont déclarés dont un seul cas de grade 3. Un volume de PTV >37 cc a été corrélé à une élévation du taux de pneumopathie radique (34.5% versus 11.1% si le PTV était inférieur à 37cc, $p=0.02$).

La majorité des autres publications retrouve également un risque de pneumopathie majoré avec le volume tumoral, que ce soit le GTV si celui-ci est supérieur à 10cc (31), le CTV (57) ou le PTV. (57,58)

Ainsi la limitation du risque de pneumopathie radique passe par une limitation de la taille des lésions traitées et une diminution des marges employées. Les marges utilisées étant plus grandes en cas d'irradiation selon le mode X-Sight SpineTM compte tenu de la nécessité d'effectuer un ITV, il semble donc important de ne pas effectuer ce mode de tracking en cas de lésions tumorales trop volumineuses, au risque de provoquer une toxicité pulmonaire majeure.

- Dose délivrée

Nous n'avons retrouvé aucune différence dans l'incidence des pneumopathies radiques en fonction de la dose délivrée.

A l'identique des comparaisons effectuées dans le cadre du contrôle local, les toxicités pulmonaires doivent être évaluées en calculant la dose biologique équivalente, en utilisant un $\alpha/\beta = 3$. Les études retrouvant des taux de toxicités importants, notamment dans les cas de lésions centrales, sont celles ayant des schémas de traitement avec des DEB₃ supérieure à 300Gy. Ainsi par exemple Nuytens observe 17.2 % de pneumopathie supérieure ou égale au grade 2 avec une DEB₃ égale à 300Gy. (59)

En revanche, les études réalisées en utilisant une DEB plus faible ne rapportent pas de toxicités pulmonaires graves. (60,61)

Senthi et al, dans une méta-analyse publié en 2013 confirme cette tendance, en prenant toutefois un seuil de DEB plus bas que Nuytens. En effet en cas de DEB₃ inférieure à 210Gy, le taux de décès lié au traitement était de 1 % contre 3.6 % en cas de DEB₃ supérieure à 210Gy. A noter que seules les localisations centrales étaient concernées par cette étude. (62)

Dans notre série malgré des DEB₃ supérieures à 210 Gy même en cas de lésions centrales, aucun décès toxique lié au traitement n'a été noté au cours du suivi. Cette amélioration de la toxicité peut être due à l'utilisation d'une stéréotaxie robotisée, permettant une augmentation sensible du nombre de faisceaux utilisés et donc une diminution de la dose délivrée au poumon sain adjacent.

- Contraintes dosimétriques

Compte tenu de la faible incidence des pneumopathies radiques graves, il est difficile d'émettre des recommandations très précises concernant des contraintes dosimétriques. L'extrapolation aux contraintes utilisées en radiothérapie conventionnelle à l'aide du modèle linéaire quadratique est biaisée car celui-ci n'est pas valable aux doses par fractions utilisées en stéréotaxie.

Dans notre série, le V20Gy unilatéral est prédictif de l'apparition d'une pneumopathie radique, la moyenne du V20Gy étant plus élevée de façon significative en cas de pneumopathie radique (9.4% versus 6.2%, p=0.02).

Les critères dosimétriques utilisés en stéréotaxie ont été validés dans le cadre de l'essai RTOG 0236 (26), et préconisent un V20Gy pulmonaire inférieure à 10%. En utilisant cette

valeur comme seuil, la fréquence de pneumopathie radique est augmentée mais de façon non significative (34% contre 46% , $p=0.18$), en sachant qu'un faible nombre de patients a dépassé cette valeur (20%). Compte tenu également du faible nombre de patients ayant une $V20 > 10\%$ dans sa population, Barriger choisit comme valeur seuil la valeur médiane de la $V20$ qui correspond à 4%. Il retrouve ainsi une augmentation de la fréquence de pneumopathie radique à 16.4% si le $V20$ est supérieur à 4% contre seulement 4.3% en cas de $V20 < 4\%$. ($p=0.03$) (63) En prenant également un seuil à 4 dans notre série, la différence de pneumopathie radique est plus élevée de façon significative dans le groupe $V20 > 4\%$.

La dose médiane pulmonaire dans notre série est plus élevée dans le groupe ayant eu une pneumopathie (6.4 versus 5.1) mais de façon non significative. Aucun seuil n'a été retrouvé comme significatif dans notre série.

La dose pulmonaire moyenne est le facteur prédictif le plus observé et étudié dans les différentes publications s'intéressant aux données dosimétriques de pneumopathie radique. (64,65)

Celle-ci est définie en soustrayant du volume pulmonaire (ipsi ou bilatéral) le GTV ou le CTV. Ainsi Ricardi a retrouvé une DLM (rapportée à 2Gy, avec un $\alpha/\beta=3$) à 11Gy en l'absence de pneumopathie contre 20 Gy en cas de pneumopathie de grade 2 ou 3. Barriger a évalué le risque de pneumopathie radique de 4.3% si la DLM était inférieure à 4Gy et 16.4% si DLM était supérieure à 4Gy.

Malgré ces données d'autres études seront à attendre pour pouvoir statuer sur les meilleurs critères dosimétriques à respecter pour éviter de tels évènements.

- Mode de tracking

Aucune différence de pneumopathie radique n'a été retrouvée en fonction du mode de tracking utilisé. Ceci s'explique par le fait que les volumes de PTV ne diffèrent pas en fonction du mode de tracking (volume de PTV avec fiduciaires à 34.4cc, à 35.8 avec mode X-Sight Spine et 34cc en mode X-Sight Lung). A notre connaissance aucune étude n'a encore cherché à corréliser le mode de tracking utilisé et la toxicité pulmonaire.

IV-7 Facteurs prédictifs de toxicité pulmonaire chronique

Nous avons recherché si l'atteinte pulmonaire chronique à type de fibrose pouvait être prédite par les mêmes facteurs dosimétriques : le V20 ou la DLM. Ces derniers sont prédictifs d'une atteinte pulmonaire chronique : les moyennes étant plus élevées de façon significative dans le groupe atteint de fibrose.

De plus, le volume de PTV traité semble également favoriser l'apparition de la fibrose. Toutefois le seuil utilisé pour prévoir l'apparition de pneumopathie radique (35cc) n'est pas corrélé avec la fibrose post radique.

Kimura n'avait retrouvé aucun facteur dosimétrique corrélé avec l'apparition de fibrose (en forme de masse ou modifiant la forme classique) : PTV, V20 ou la dose par fraction délivrée. (21) A notre connaissance aucun autre article de la littérature n'a recherché des facteurs dosimétriques d'apparition de la fibrose.

Même si il est nécessaire d'effectuer d'autres études dosimétriques pour affiner les critères permettant de prévoir l'apparition d'une fibrose, celle-ci restant asymptomatique, l'apport de ces critères n'aurait qu'un faible intérêt dans la validation dosimétrique.

IV-8 Variations de la fonction respiratoire

Aucune variation significative de la fonction ventilatoire de nos patients n'a été retrouvée au décours du traitement (1519mL avant le traitement contre 1460mL après le traitement). Les patients ayant une diminution de leur fonction ventilatoire sont ceux dont la fonction était préservée avant le traitement.

De plus la diminution éventuelle de la fonction respiratoire ne s'explique pas par la présence de fibrose. En effet seuls 3 des 7 patients ayant eu une diminution du VEMS avaient de la fibrose et 2/3 des patients avec une fibrose post radique avait un VEMS stable ou en amélioration après le traitement.

Certains auteurs se sont également intéressés aux variations de la fonction respiratoire au décours du traitement. En effet, la population traitée par stéréotaxie a une fonction respiratoire souvent altérée, raison pour laquelle la chirurgie peut avoir été récusée. Cette fonction respiratoire étant également liée avec la qualité de vie, il est important d'effectuer un traitement sans aggraver la capacité ventilatoire.

Guckenberger ne retrouvait pas non plus de variations significatives de VEMS ou du DLCO à 6 mois du traitement (1.4 et 7.6% respectivement) parmi 191 patients traités. (66)

Ohashi a effectué des épreuves fonctionnelles respiratoires à 15 patients avant l'irradiation et 1 an après. Aucune altération du VEMS, de la capacité pulmonaire totale, de la capacité vitale ou du DLCO n'a été retrouvée après irradiation. (67)

Takeda retrouve, de façon assez proche à notre série, qu'une diminution de la fonction ventilatoire n'est présente qu'en cas de fonction respiratoire initialement normale ou de BPCO modérée. Aucune différence significative n'était retrouvée en cas de BPCO sévère.

Il semble donc que l'irradiation stéréotaxique pulmonaire n'engendre pas d'altération significative de la fonction ventilatoire des patients.

Lorsqu'une baisse de la fonction respiratoire était notée, celle-ci était de faible intensité.

Ainsi Timmerman retrouve une baisse de 10% au maximum sur la capacité vitale, le VEMS ou le DLCO et ce dès les 6 premières semaines de traitement. Cette diminution peut être transitoire dans certains cas. (55)

Stephans retrouve une diminution minime du VEMS de 0.05L pour un VEMS médian à 1.21L. Le déclin du DLCO était de 2.59% pour un DLCO médian de 56.5%. Une corrélation entre l'index de conformité, la V5 et la V10 et la modification du VEMS a été retrouvée mais aucun facteur prédictif de variation du DLCO n'a pu être mis en évidence. (68)

Il semble donc que l'irradiation stéréotaxique est sans risque sur la fonction respiratoire des patients et peut donc être utilisée même en cas d'altération majeure de celle-ci comme par exemple chez les patients porteurs d'une oxygénothérapie au long cours. Ainsi même en cas de fonction respiratoire très altérée avant le traitement, ceci ne constitue pas une contre-indication à effectuer le traitement.

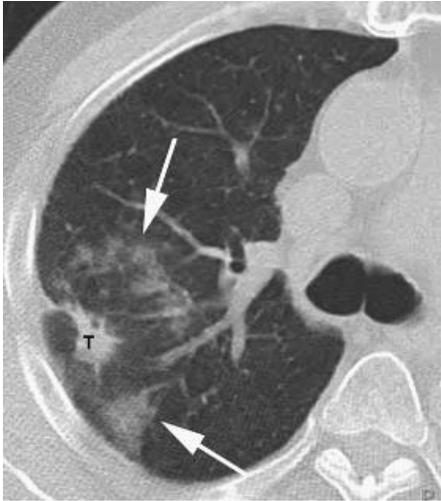
V CONCLUSION

La radiothérapie stéréotaxique robotisée au Cyberknife confirme donc dans cette série son efficacité dans les tumeurs broncho-pulmonaires de stade précoce avec des taux de contrôle semblables aux autres études. Les comorbidités multiples de patients traités restent la principale source de décès au cours du suivi. Aucune toxicité supérieure au grade 2 n'a été notée confirmant le caractère non toxique de cette irradiation. Ces résultats seront à confirmer avec l'actualisation de notre série dans les années qui viennent, ce qui permettra également d'affiner d'éventuels critères dosimétriques de toxicité pulmonaire. Des études de phase III de comparaison à la chirurgie sont en cours (RTOG et JCOG) qui pourraient permettre prochainement de délivrer également ce traitement aux patients opérables.

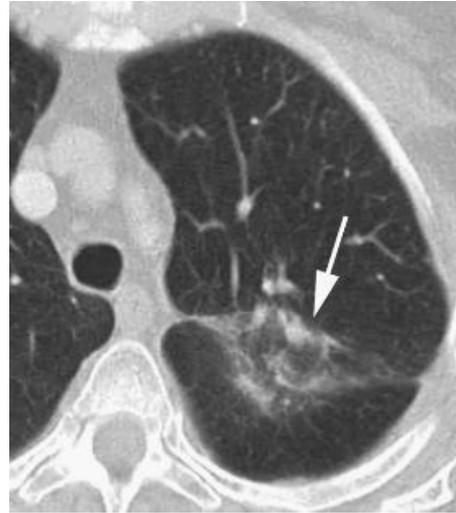
ANNEXES

Annexe 1 : Classification radiologique d'Ikezoe.....	50
Annexe 2 : Classification scannographique de Koenig.....	51
Annexe 3 : Critères RECIST 1.1.....	52
Annexe 4 : Pneumopathie radique NCI-CTC v4.0.....	52
Annexe 5 : Fibrose radique NCI-CTC v4.0.....	52
Annexe 6 : Classification TNM 7^e édition et stades.....	53
Annexe 7 : Score de Charlson.....	55

Annexe 1 : Classification radiologique d'Ikezoe :



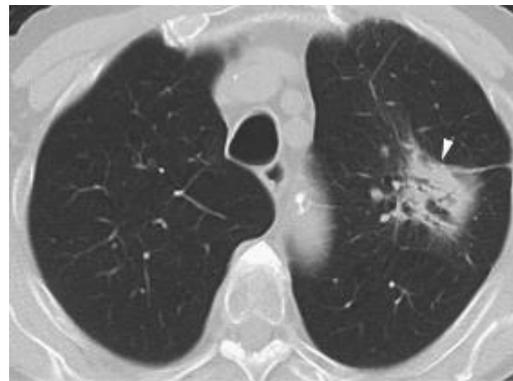
Opacités en verre dépoli en taches



Opacités en verre dépoli et condensation en taches

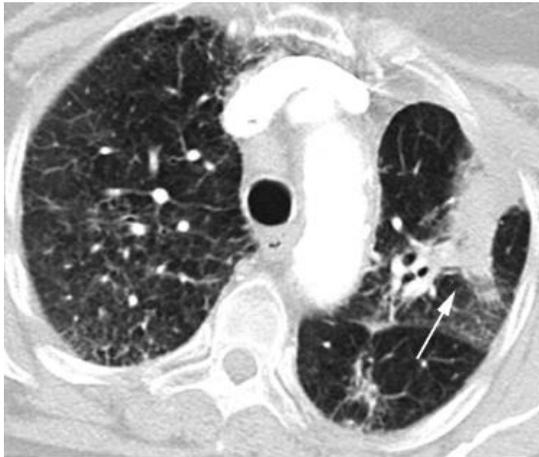


Opacités en verre dépoli diffuses



Condensation diffuse

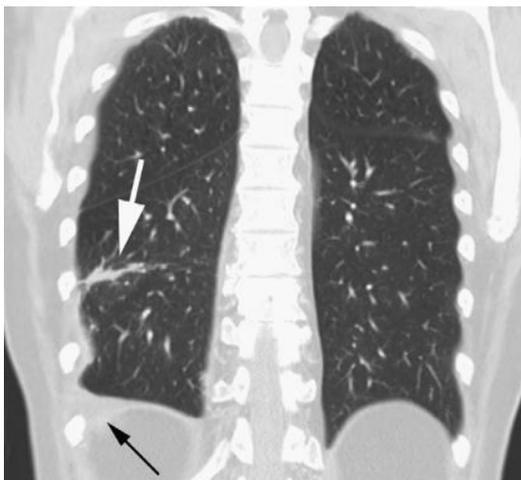
Annexe 2 : Classification scannographique de Koenig :



Fibrose modifiant la forme classique



Fibrose en forme de masse



Aspect cicatriciel

Annexe 3 : Critères RECIST 1.1

RECIST 1.1

Choix des lésions:

- **lésion cible:** participe à la SPD, max 5 (max 2 par organe), taille > 10 mm, contours nets, préciser le niveau de coupe
- **lésion non cible:** mesurable mais non choisie comme cible, évaluable mais non mesurable
- **Lésion non évaluable, non mesurable :** lymphangite, épanchement, méta os, à signaler, n'entrent pas dans les critères de réponse.
- **Ganglion:** petit axe > 15 mm peut être une cible, 10 mm < petit axe < 15 mm non cible, < 10 mm normal

Evaluation:

- **RC:** disparition / **Baseline**, ganglion < 10 mm.
- **RP:** diminution > 30 % de la SPD / **Baseline**, diminution indiscutable des lésions non cibles.
- **Progression:** augmentation > 20 % de la SPD (augmentation de plus de 5 mm minimum) / **Nadir**, augmentation indiscutable des lésions non cibles.
- **Stabilité:** diminution des SPD < 30 % / **Baseline**, augmentation des SPD < 20 % / **Nadir**, évolution non indiscutable des lésions non cibles.

Annexe 4 : Classification de la pneumopathie radique NCI-CTC v4.0

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pneumonite	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; oxygénothérapie requise	Atteinte respiratoire mettant en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : trachéotomie ou intubation)	Décès

Annexe 5 : Classification de la fibrose radique NCI-CTC v4.0

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fibrose pulmonaire	Hypoxémie légère ; fibrose pulmonaire à la radiographie < 25 % du volume pulmonaire	Hypoxémie modérée ; signes d'hypertension pulmonaire ; fibrose pulmonaire à la radiographie 25 – 50 %	Hypoxémie sévère ; signes d'insuffisance cardiaque droite ; fibrose pulmonaire à la radiographie > 50 – 75 %	Mise en jeu du pronostic vital (ex : complications hémodynamiques, pulmonaires) ; nécessitant une intubation avec assistance ventilatoire ; fibrose pulmonaire à la radiographie > 75 % avec aspect en rayon de miel majeur	Décès

Annexe 6 : Classification TNM 7^e édition et stades

Tumeur primitive (T)

TX : Tumeur ne pouvant être évaluée ou démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

T0 Pas d'évidence de tumeur primitive

T1 Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire

T1a Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension

T1b Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension

T2 Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes :

- Atteinte de la bronche souche a2 cm ou plus de la carène
- Invasion de la plèvre viscérale
- Présence d'une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant a la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon

T2a Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension

T2b Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

T3 Tumeur de plus de 7 cm ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou pariétale ou le péricarde, ou une tumeur dans la bronche souche a moins de 2 cm de la carène sans l'envahir, ou associée a une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe

T4 Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

Adénopathies régionales (N)

NX Les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, peribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux y compris par envahissement direct

N2 Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carénaux

N3 Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

Métastases à distance (M)

MX Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0 Absence de métastase à distance

M1 Métastase à distance

M1a Nodule(s) tumoral (aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral, tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou pericardique) malin

M1b Métastase(s) a distance

STADE	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a ou b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a ou b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe 7 : Score de Charlson

Score (points)	Co-morbidités
1	Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque congestive Artériopathie périphérique (y compris les anévrismes \geq 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 hémiplegie 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

BIBLIOGRAPHIE

1. Landreneau et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113 (4): 691-700.
2. Harpole Jr et al. Stage I non-small cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995; 76 (5): 787–796.
3. G. S. Sibley et al. Radiotherapy Alone for Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: The Duke Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (1): 149–154.
4. L. Kaskowitz et al. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(3): 517–523.
5. S. Gauden et al. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1995; 108 (5) : 1278–1282.
6. Kenneth E. Rosenzweig et al. Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005;103 (10): 2118-2127.
7. P A Kupelian et al. Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36 (3): 607-613.
8. H X Zhang et al. Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer. *Radiol Oncol.* 1989;14 (2): 89-94.
9. Daniel E. Dosoretz et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lungs: Results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24 (1): 3-9.
10. R. Timmerman. Extracranial Stereotactic Radioablation: Results of a Phase I Study in Medically Inoperable Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003;124 (5): 1946-1955.
11. Ronald C. McGarry et al. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: Phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (4): 1010-1015.
12. Hiroshi Onishi et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004; 101 (7): 1623-1631.

13. Robert D. Timmerman et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Multiple Organ Sites. *J Clin Oncol* 2007; 25(8): 947-952.
14. Grimm et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2011;12 (2):3368.
15. J Ikezoe et al. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *Am J Roentgenol.* 1988; 150 (4): 765-770.
16. Titus R Koenig et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy. *Am J Roentgenol.* 2002 ; 178 (6): 1383-1388
17. Matthias Guckenberger et al. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): Results of a serial follow-up CT study. *Radiother Oncol.* 2007; 85 (3): 435-442.
18. Takeda et al. 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;70 (4): 1057-1065.
19. Matsuo et al. Evaluation of mass-like consolidations after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *Int J Clin Oncol* 2007;12:356-362.
20. Trovo et al. Early and Late Lung Radiographic Injury Following Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *Lung Cancer* 2010;69 (1): 77-85.
21. Tomoki Kimura et al. CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: Are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66 (2) : 483-491.
22. Takeda et al. Radiation injury after hypofractionated stereotactic radiotherapy for peripheral small lung tumors: serial changes on CT. *Am J Roentgenol.* 2004;182 (5): 1123–1128.
23. Aoki et al. Evaluation of Lung Injury after Three-dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT Appearance *Radiology* 2004;230 (1): 101-108.
24. Tomoki Kimura et al. CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: Are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66 (2) : 483-491.

25. Neal E. Dunlap et al. Computed Tomography-Based Anatomic Assessment Overestimates Local Tumor Recurrence in Patients With Mass-like Consolidation After Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84 (5): 1071-7.
26. R. Timmerman et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2010; 303 (11): 1070–1076.
27. Achilles J. Fakiris et al. 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; 75 (3): 677-682.
28. Bral et al. 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* 2011;80 (5):1343-1349.
29. Nagata et al. 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. *J Clin Oncol* 2009; 27 (20):3290-96.
30. Baumann et al. 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; 27 (20): 3290-6.
31. Timmerman et al. 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 ; 24(30) : 4833-39.
32. Collins et al. Radical cyberknife radiosurgery with tumor tracking: an effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 1
33. William T. Brown et al. CyberKnife® radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months. *Clin lung cancer* 2007; 8 (8): 488–492.
34. Van der Voort van Zyp et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: Clinical outcome. *Radiother Oncol* 2009; 91 (3): 296-300.

35. Onishi et al. Stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer: a historical overview of clinical studies. *Jpn J Clin Oncol* 2013 ;43 (4) :345-50.
36. Viola J. Chen et al. CyberKnife with Tumor Tracking: An Effective Treatment for High-Risk Surgical Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2002;1 (2):9
37. K. L. Stephans et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol* 2009;4 (8): 976.
38. Baumann et al. 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;45 (7): 787-795.
39. Neil Kopek et al. Co-morbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2009; 93 (3): 402-407.
40. W T Brown et al. Application of Robotic Stereotactic Radiotherapy to Peripheral Stage I Non-small Cell Lung Cancer with Curative Intent *Clinical Oncology* 2009; 21 (8): 623-631.
41. Cornelis JA Haasbeek et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (12) : 2036–2043.
42. Si Yeol Song et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer* 2009;66 (1): 89-93.
43. Robert J Downey et al. Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. *J Clinical Oncol.* 2004; 22 (16): 3255-3260.
44. H-J Jeong et al. Determination of the Prognostic Value of [(18)F]fluorodeoxyglucose Uptake by Using Positron Emission Tomography in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Nucl Med Commun* 2002; 23 (9): 865-870.
45. Robert James Cerfolio et al. The Maximum Standardized Uptake Values on Positron Emission Tomography of a Non-small Cell Lung Cancer Predict Stage Recurrence and Survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130 (1): 151-159.
46. V Ahuja et al. The Prognostic Significance of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging for Patients with Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer* 1998; 83 (5): 918-924.

47. Baba et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat Oncol* 2010 ;5 ;81.
48. Lagerwaard et al. Outcomes of Stereotactic Ablative Radiotherapy in Patients With Potentially Operable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 83 (1) :348-353.
49. Matsuo et al. Prognostic Factors in Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 ; 79(4) 1104–1111.
50. Chang et al. Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2012 ; 7 : 52.
51. Yoshifumi Sugawara et al. Does the FDG Uptake of Primary Non-Small Cell Lung Cancer Predict Prognosis? A Work in Progress. *Clinical Positron Imaging: Official Journal of the Institute for Clinical* 1999; 2 (2): 111-118.
52. Onishi et al. 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;2 (7): S94-S100.
53. Matthias Guckenberger et al. Dose-response Relationship for Image-guided Stereotactic Body Radiotherapy of Pulmonary Tumors: Relevance of 4D Dose Calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74 (1): 47-54.
54. Chi et al. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. *Radiat Oncol* 2010;94 : 1-11.
55. Timmerman et al. Extracranial Stereotactic Radioablation : Results of a Phase I Study in Medically Inoperable Stage I Non-small Cell Lung. *Chest* 2003 ;124 :1946-55.
56. Matsuo et al. Dose–Volume Metrics Associated With Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiation Therapy For Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83 (4):545-49.
57. Guckenberger et al. Dose–response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010 ; 97 : 65-70.
58. Ong et al. Treatment of large stage I-II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): planning considerations and early toxicity. *Radiat Oncol*. 2010 ; 97 : 431-36.

59. Joost J Nuyttens et al. Outcome of Four-dimensional Stereotactic Radiotherapy for Centrally Located Lung Tumors . *Radiother Oncol* 2012;102 (3): 383-387.
60. Tingyi Xia et al. 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; 66 (1): 117-125.
61. Rikiya Onimaru et al. 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;56 (1): 126-135.
62. Sashendra Senthil et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: A systematic review *Radiother Oncol* 2013; 106 (3): 276-282.
63. Barriger et al. 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* 2012;82 (1): 457-462.
64. Borst et al. Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy . *Radiother Oncol* 2009; 91(3): 307-313.
65. Ricardi et al. Dosimetric predictors of radiation-induced lung injury in stereotactic body radiation therapy. *Acta Oncol* 2009; 48 (4): 571-577.
66. Guckenberger et al. Lack of a Dose-effect Relationship for Pulmonary Function Changes after Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85 (4): 1074-1081.
67. Ohashi et al. Differences in Pulmonary Function before Vs. 1 Year after Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Small Peripheral Lung Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62 (4): 1003-1008.
68. Stephans et al. 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; 4 (7): 838-844.

Vu Le Directeur de Thèse

Vu le Doyen
de la Faculté de Médecine de Tours

Faculté de Médecine de TOURS

MUNIER Olivier

Thèse n°

63 pages – 5 tableaux – 4 figures

Résumé

Le traitement des tumeurs broncho-pulmonaires primitive T1 T2 N0 est la chirurgie d'exérèse. Depuis l'installation du Cyberknife au CHU de Tours, la radiothérapie stéréotaxique robotisée est devenue une alternative thérapeutique chez les patients inopérables ou porteurs de lourdes comorbidités. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité du traitement en termes de contrôle local et d'en mesurer sa toxicité après la première année de suivi.

Matériels et méthodes :

De juillet 2010 à mars 2012, 58 patients ont été traités au CHU de Tours par Cyberknife pour une tumeur pulmonaire primitive classée T1 ou T2, N0. 11 lésions centrales ont reçu 45 Gy en 3 fractions et 47 lésions périphériques 60Gy en 3 fractions. La réponse au traitement a été évaluée à l'aide d'imagerie scanner en utilisant les critères RECIST et la pneumopathie radique en utilisant les critères de Ikezoe et Koenig. Les toxicités ont été enregistrées selon la classification CTCAE v4.0 et l'évolution de la fonction respiratoire a été mesurée en comparant les valeurs du VEMS pré traitement et à 1 an.

Résultats :

L'âge médian était de 67 ans. 52 hommes et 6 femmes ont été traités (sex ratio 9 :1) : 39 lésions T1 ont été irradiés et 19 lésions T2 avec un suivi médian de 16 mois (4-31). 12 patients ont présenté une récurrence locale dont 4 porteurs d'une tumeur classée T2. Le contrôle local à un an était de 79%. 5 patients ont présenté une récurrence régionale ou à distance. 16 patients sont décédés dont 14 suite à leurs comorbidités avec un délai médian de 12.6 mois. Aucune toxicité pulmonaire (pneumopathie, atélectasie, douleur pariétale) supérieure au grade 2 n'a été observée. La fonction respiratoire est restée stable après le traitement : VEMS moyen pré traitement à 49% et 48% à 1 an.

Conclusion :

La radiothérapie stéréotaxique pulmonaire au Cyberknife confirme son efficacité en terme de contrôle local au prix d'une toxicité faible, Ces données ainsi que les toxicités tardives seront à confirmer avec un suivi plus long.

Mots clés : radiothérapie stéréotaxique, tumeurs broncho-pulmonaire, contrôle local

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS
Membres du jury : **Madame le Professeur Isabelle BARILLOT**
Monsieur le Professeur Pascal DUMONT
Monsieur le Docteur Eric PICHON
Monsieur le Docteur Thierry WACHTER
Monsieur le Docteur Olivier FAVELLE

Date de la soutenance : le 11 octobre 2013