



Année 2016

N°

## Thèse

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État  
par

**François CAMUS**

Né le 13/10/1987 à Montargis (45).

---

### TITRE

Evaluation de la réponse tumorale après irradiation stéréotaxique de cancers bronchiques non à petites cellules classés T1-T2 N0 M0 selon l'algorithme de Huang : Etude rétrospective de 94 cas.

---

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2016, devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Gilles CALAIS, Cancérologie – Radiothérapie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury : Professeur Maria Joao SANTIAGO-RIBEIRO, Biophysique et Médecine nucléaire, Faculté de Médecine – Tours  
Docteur Eric PICHON, Pneumologie – Tours  
Docteur Elise CHAMPEAUX-ORANGE, Radiothérapie – Orléans  
Docteur Arnaud GEFFRAY, Radiologie et Imagerie médicale – Tours

Directeur de thèse : **Professeur Isabelle BARILLOT, Cancérologie – Radiothérapie, Faculté de Médecine - Tours**



# RESUME

## Introduction :

L'évaluation de la réponse thérapeutique après irradiation en condition stéréotaxique (SBRT) des lésions pulmonaires reste difficile en raison des réactions parenchymateuses inflammatoires post-radiques. L'analyse morphologique des images scannographiques a permis de proposer 9 critères de haut risque de récurrence (HRR) radiologique semblant être plus sensibles et plus spécifiques pour discriminer une récurrence tumorale de la fibrose post-radique. Huang et son équipe ont proposé un algorithme de surveillance basé sur l'utilisation de ces différents critères radiologiques en association à la TEP/TDM, afin de détecter précocement une récurrence tumorale. L'objectif de notre travail était d'appliquer rétrospectivement cet algorithme à l'ensemble des patients porteurs d'un CBNPC classé T1T2N0M0, inopérables, traités par radiothérapie stéréotaxique au CHU de Tours, afin d'en évaluer la fiabilité.

## Matériels et Méthodes :

94 patients ayant un CBNPC classé T1T2N0M0, traités entre juin 2010 et juin 2015 par radiothérapie stéréotaxique robotisée au Cyberknife, ont pu être sélectionnés pour cette étude. Chaque patient a bénéficié d'une TEP/TDM au <sup>18</sup>F-FDG pré-thérapeutique évaluant le métabolisme tumoral initial, et d'un suivi scannographique semestriel jusqu'à 36 mois. Chaque scanner a fait l'objet d'une relecture systématique à la recherche des 9 critères de HRR radiologique. Nous avons ensuite appliqué rétrospectivement l'algorithme en fonction de la présence ou non de ces critères.

## Résultats :

Parmi les 94 patients, 40.5% (38 patients) ont présenté au cours de leur suivi des critères de HRR radiologique : 34% (13 patients) lors de l'évaluation à 6 mois, 42% (16 patients) à 1 an et seulement 24% (9 patients) après 18 mois. Il s'agissait de critères liés à la seule modification de la lésion traitée dans 74% des cas (30 patients) alors que 8 patients ont présenté une évolution ganglionnaire ou métastatique, avec ou sans évolution locale, signant sans ambiguïté une évolution que la TEP/TDM a confirmée.

Seuls 47% (14 patients) des 30 patients restant, ont présenté une TEP/TDM positive et pouvaient être considérés en récurrence. La majorité des récurrences tumorales sont survenues à 12 mois. Leur évolution clinique au cours du temps a confirmé ce statut chez 10 patients, 4 ayant normalisés leur imagerie lors du contrôle suivant (Faux-positifs). La suspicion de récurrence de 3 des 4 patients est survenue à 6 mois avec une SUVmax supérieure à la baseline mais toujours inférieure à 5.

Parmi les 18 patients avec des critères de HRR et une TEP/TDM négative, 2 patients ont augmenté leur nombre de critères HRR lors du contrôle radiologique suivant avec une TEP/TDM qui s'est positivée. 4 autres patients ont présenté sur 2 évaluations successives des critères de HRR avec une TEP/TDM négative, et le nombre de critères est resté stable au cours du temps. Le nombre de critères de HRR n'a pas été retrouvé comme facteur prédictif de la récurrence, si ce n'est qu'un seul patient avec 1 seul critère a récidivé. Les tumeurs T2 sont également associées à un pourcentage de récurrence plus élevé que les T1 (37% contre 15%).

## Conclusion :

Notre étude suggère que l'utilisation de l'algorithme de Huang devrait permettre de détecter précocement une évolution tumorale après RTS pulmonaire avec un taux de faux négatif de moins de 5%. Une TEP/TDM positive avec des valeurs de SUVmax qui s'élèvent mais restent inférieures à 5 doit conduire à poursuivre la surveillance et non pas à intervenir. Les patients atteints d'un CBNPC classé T2 devraient faire l'objet d'une escalade thérapeutique.

**Mots clés :** cancers bronchiques non à petites cellules, radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, Cyberknife, critères de haut risque de récurrence radiologique, TEP/TDM, algorithme de Huang.

## ABSTRACT

### **Evaluation of tumor response after stereotactic irradiation of Non-Small Cell Lung Cancer classified T1-T2 N0 M0 according to the Huang algorithm: Retrospective study of 94 cases.**

#### **Purpose:**

The evaluation of therapeutic response after irradiation in stereotactic conditions (SBRT) of lung carcinomas remains difficult in relation to parenchymal inflammatory post-radiation reactions. Morphological analysis of CT images led to the definition of 9 high risk recurrence criteria (HRR) that seem to be more sensitive and specific for discrimination of tumor recurrence from fibrosis. Huang proposed a monitoring algorithm based on the use of these radiological criteria in combination with PET/CT to detect early tumor recurrence. The aim of our study was to retrospectively apply this algorithm to all patients with unresectable NSCLC classified T1T2N0M0 treated with stereotactic radiotherapy at Tours hospital, for assessing its reliability.

#### **Patients and Methods:**

94 patients with NSCLC classified T1T2N0M0 treated between June 2010 and June 2015 with robotic Cyberknife stereotactic radiotherapy, have been selected for this study. Each patient underwent a pretreatment <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for evaluation of the initial tumor metabolism, and a CT every 6 months over a 36 months' time period. Each scanner has been systematically reviewed looking for the 9 HRR radiological criteria. The algorithm was then applied retrospectively according to the presence or absence of these criteria.

#### **Results:**

Among the 94 patients, 40.5% (38 patients) presented HRR criteria during follow-up: 34% (13 patients) at 6 months, 42% (16 patients) at 1 year and only 24% (9 patients) after 18 months. In 74% of cases (30 patients), the criterias were related to a modification of the treated lesion, whereas 8 patients had nodal or metastatic evolution, with or without local changes, unambiguously signing an evolution that PET/CT confirmed.

Only 47% (14 patients) of the remaining 30 patients showed a PET/CT positive and could be considered in local failure. The majority of tumor recurrences were observed at 12 months. The following visits confirmed this status in 10 patients, 4 have normalized their images at the next control (false positives). Suspicion of recurrence in 3 of the 4 patients occurred at 6 months with a SUVmax greater than the baseline but still less than 5.

Among the 18 patients with HRR criteria and PET/CT negative, 2 patients increased their number of HRR over time and PET/CT became positive. 4 other patients had 2 successive evaluations with persistent HRR criteria with a PET/CT negative, but the number of criteria remained stable over time. The number of criteria HRR has not been found as a predictor of recurrence, but only one patient with one single criterion has recurred. T2 tumors are also associated with a higher recurrence percentage than T1 (37% against 15%).

#### **Conclusion:**

Our study suggests that the use of the Huang algorithm should help detect early tumor recurrence after pulmonary SBRT with a false negative rate of less than 5%. A PET/CT positive with SUVmax values that rise but remain below 5 should lead to wait and see. The patients with NSCLC classified T2 may benefit from a therapeutic escalation.

**Keywords:** Non-Small Cell Lung Cancer NSCLC, lung stereotactic radiotherapy, Cyberknife, high recurrence risk of radiological criteria, PET/CT, Huang algorithm.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

Pr. Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr. Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr. André GOUAZE - 1972-1994  
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr. Catherine BARTHELEMY  
Pr. Philippe BOUGNOUX  
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN  
Pr. Noël HUTEN  
Pr. Olivier LE FLOCH  
Pr. Yvon LEBRANCHU  
Pr. Elisabeth LECA  
Pr. Gérard LORETTE  
Pr. Roland QUENTIN  
Pr. Alain ROBIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – B. GRENIER – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
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, mycologie
CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe .....	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice .....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Médecine interne, nutrition
DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la Reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOMMET Caroline .....	Médecine interne, gériatrie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine

	D'urgence
LARDY Hubert .....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd .....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne, gériatrie
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIÈRE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAÏSSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médical, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
QUENTIN Roland .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique .....	Biologie et médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SALIBA Elie .....	Biologie et médecine du développement et de la Reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

LEBEAU Jean-Pierre  
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien .....

.....	Soins palliatifs
POTIER Alain .....	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BAKHOS David .....	Physiologie
BARBIER Louise .....	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
BERTRAND Philippe .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEUX Guillaume .....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

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

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale
LEMOINE Maël.....	Philosophie
MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

#### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966

PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM  
1100  
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

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

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier  
MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ethique Médicale***

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

**A ma directrice de thèse, Madame le Professeur Isabelle Barillot,**  
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail avec tant de patience,  
Pour votre enseignement, votre rigueur et votre disponibilité pendant toute la durée de mon internat,  
Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'être ma directrice de thèse et de mémoire,  
Soyez assurée de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.

**A mon président de jury, Monsieur le Professeur Gilles Calais,**  
Pour m'avoir accueilli dans votre service et m'avoir transmis votre savoir,  
Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse,  
Soyez assuré de mon plus grand respect et de ma sincère gratitude.

**A mes juges,**  
**A Madame le Professeur Maria Joao Santiago Ribeiro,**  
Pour m'avoir accueilli dans votre service pendant ces six derniers mois !  
Pour votre bienveillance, votre sympathie et pour votre enseignement,  
Soyez assurée de ma sincère considération et de ma profonde gratitude.

**A Monsieur le Docteur Eric Pichon,**  
Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury,  
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance à votre égard.

**A Madame le Docteur Elise Champeaux-Orange,**  
Pour avoir accepté de juger ce travail,  
Pour cette année passée dans le service de radiothérapie à Orléans avec vous, où j'ai pu apprécier votre gentillesse, votre disponibilité, vos compétences et profiter de vos conseils avisés,  
Je conserverai un souvenir impérissable de toutes nos curiethérapies faites ensemble ainsi que des fameuses RCP d'ORL du lundi soir...  
Soyez assurée de ma profonde sympathie et de mon respect.

**A Monsieur le Docteur Arnaud Geffray,**  
Pour votre présence au sein de ce jury,  
Pour vos compétences et votre patience, notamment lors de la relecture des scanners les plus difficiles...  
Soyez assuré de ma sincère considération à votre égard.

### **A toute l'équipe de Radiothérapie du CHU de Tours :**

Vous m'avez accueilli avec gentillesse au sein de votre équipe. Vous m'avez permis d'apprendre ma spécialité et de m'épanouir dans celle-ci. Pour cela je vous remercie profondément et sincèrement.

Je remercie Sophie pour sa gentillesse, son écoute et sa disponibilité ainsi que Guillemette et Amandine avec qui j'ai pris un immense plaisir à travailler, vos conseils et votre bienveillance ont beaucoup compté pour moi, j'ai beaucoup appris à votre contact et je suis heureux de vous compter parmi mes amies !

Je remercie toute l'équipe de physique médicale Pascal, Céline, Julie et David.

Je remercie l'ensemble des manipulateurs avec une dédicace spéciale pour Jennifer, Estelle, Danielle et Catherine (car ne l'oublions pas « la vie est un film ! »).

Je remercie aussi l'ensemble de l'équipe infirmière et aide-soignante du service d'hospitalisation de semaine avec qui j'aurai partagé beaucoup de galères mais aussi beaucoup de joie !

Je remercie enfin l'ensemble des secrétaires qui n'ont jamais rechigné à taper mes courriers beaucoup trop longs !

### **A toute l'équipe de Radiothérapie du CHR d'Orléans :**

Je vous remercie sincèrement pour cette année passée avec vous. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec chacun des membres de l'équipe. Vous me manquerez !!!

Je remercie Mr Wachter, Tastou, Martine, Elise, Rémy et Olivier, pour leur enseignement, leur encadrement, leur gentillesse et leur humour !

Je remercie toute l'équipe de physique médicale ainsi que l'ensemble des manipulateurs, des infirmières et des secrétaires avec qui j'ai partagé des moments formidables.

### **A toute l'équipe d'Oncologie du CHU de Tours :**

Ce stage représente le début de mon internat. Je vous remercie pour votre patience, votre rigueur et pour vos enseignements qui m'ont permis d'apprendre mon travail d'interne ! Je remercie plus particulièrement Bérengère que j'admire, et Las Vegas qui reste un rayon de soleil.

### **A toute l'équipe de Médecine Nucléaire du CHU de Tours :**

Je remercie toute l'équipe pour votre accueil chaleureux au sein du service. Votre gentillesse et votre bienveillance m'ont sincèrement touché. Merci pour votre patience car vous m'avez supporté durant l'élaboration de ce travail (et ce ne fut pas facile tous les jours !!). Je ne peux qu'espérer que cette ambiance de travail perdure.

### **A toute l'équipe de Médecine Nucléaire du CHR d'Orléans :**

Quel semestre ! L'un des meilleurs souvenirs de mon internat !!

Je remercie Sabine qui m'a fait comprendre l'importance de la vitamine D ; Gilles (Métrard) sans qui je n'aurai jamais découvert l'existence des sites « Mac forever » et « Macbidouille » ; Sofiane pour ses délicieuses pâtisseries orientales ; Hélène et Gilles (Le Rouzic) qui m'ont fait découvrir l'extraordinaire fête du Pont d'Olivet ; Marie-Thérèse et ses Quality Street ; Sylvette bien sûr et sa fameuse tâche jaune qui restera un mystère et enfin l'ensemble des manipulateurs notamment ma petite Adeline !

Je vous remercie sincèrement pour ces quelques mois passés avec vous, pour votre gentillesse, vos sourires et votre bienveillance. Ne changez surtout pas !

**A toute l'équipe de Pneumologie du CHR d'Orléans :**

Merci pour votre accueil au sein du service. Vous m'avez appris l'empathie et la générosité envers les malades. Vous m'avez transmis la « fibre pneumologique » ! Un grand merci plus particulièrement à Mr Lemaire, Natacha, Adrien, Sylvie et Karim. Ce fut un été studieux et passionnant !

**A ma famille :**

**A mes parents :**

Pour votre présence et votre soutien sans faille, pour votre infinie patience ainsi que pour vos encouragements et votre amour. Sans vous, rien de ceci n'aurait été possible !

**A mes sœurs :**

Vous m'avez toujours soutenu, accompagné et conseillé tout au long de ma vie. Je vous remercie profondément d'être présentes à mes côtés.

**A mes beaux-frères :**

Merci de me supporter depuis toutes ces années et de m'héberger aussi souvent ! Rassurez-vous, ça va continuer !

**A mes neveux et nièces :**

Pour tout le bonheur que vous nous procurez jour après jour. Je vous adore profondément.

**A mes oncles, tantes, cousins et cousines :**

Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance ainsi que pour tous ces moments partagés ensembles.

**A mes amis :**

**A Justine et Caroline :** 10 ans déjà !! Merci pour tous ces moments partagés ensembles, pour votre présence et votre soutien dans les moments les plus difficiles. Votre amitié m'est très précieuse !!

**A Julia (Bébé), Pop, Myriam, Anne-Sophie, Nicolas D, Elodie, Magalie, Anne-Claire, Ludivine, Candy et d'autres,** que j'ai eu le plaisir de rencontrer et de découvrir pendant mes années d'externat et avec qui je conserve des relations sincères.

**A Maud, Mada et Matthieu « Les 3 M » :** Comment vous remercier !!! Je n'oublierai jamais cette rencontre orléanaise qui a débouché sur notre belle amitié ! Ces 4 années à vos côtés ont été formidables : tous ces souvenirs, ces restaurants, ces voyages, ces phrases cultes !! Je vous remercie profondément pour votre présence à mes côtés durant toutes ces années mais également pour celles à venir. Nous sommes Formidables !!

**A l'équipe de Pneumologie de Tours :** Vous m'avez adopté au sein de votre famille !! Un grand merci à TPF (je n'oublierai pas nos longues conversations dans le bureau médical ; enfin mes longs monologues !!!), Clairelyne Dupin (avec ou sans ceinture ???), Marion

Campana (Co-thésarde !!), Fanny Lisée, Camille Tech, Guillaume Botto (mon petit Glio), Anne-Laure Mounayar (Crème Fraîche).

J'allais oublier mon petit Xavier Darde (petit Grassouillet). Le jour J est arrivé ! J'attends beaucoup de ta personne !! (Souviens toi l'hiver dernier, au CPLF, ton ignoble trahison...)

**A mes colocs** : Fanny, Camille et Chloé. Ce fut un réel plaisir de vivre avec vous (sauf quand vous avez essayé de me tuer en changeant une ampoule !). Toutes ces soupes et ces salades vont me manquer !! Vive la Cachec-Coloc !!

**A Dame Bruère** pour notre rencontre atypique, nos brunchs et ces soirées pour le moins mouvementées !! J'espère que nous continuerons à voyager ensemble !

**A ma petite Steph** future voisine Nantaise !! Hâte de partager ces nouvelles expériences avec toi !!

**A Piera** que j'ai eu la joie de rencontrer et de découvrir à Orléans et notamment lors de nos nombreux tartares de Saumon !

**A Julien** avec qui j'aurai le grand plaisir de retravailler à Angers !! Catherine et Liliane vont renaître !!!

**A nos chers gastros** Diane (et rabzouza bien sûr), Julie et David (protéino-man).

**Petites Dédicaces aux jeunes** : Hortense (ma femme d'HDJ de Gastro), Anaïs, Nicolas M, Matthieu, Margaux, Victor, Ophélie, Hélène S, Kamel.

**A mes co-internes** : Dorothée, Damien, Aurélie, Emma, Alice, Pierre, Nicolas B, Marion S et ma chère Nadia !!

**A ceux que j'aurai oubliés...**

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>18</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>21</b>
<b>1. Sélection des patients .....</b>	<b>21</b>
<b>2. Planification du traitement.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Méthodes .....</b>	<b>22</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>25</b>
<b>1. Caractéristiques des patients (Tableau 1 et 2).....</b>	<b>25</b>
<b>2. Analyse des différentes cohortes de suivi .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1. Cohorte des patients traités de juin 2010 à juin 2012 (Tableau 3) .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1.1. Suivi de 12 mois .....</b>	<b>30</b>
<b>2.1.2. Suivi de 18 mois .....</b>	<b>30</b>
<b>2.1.3. Suivi de 24 mois .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1.4. Suivi de 36 mois .....</b>	<b>31</b>
<b>2.2. Cohorte des patients traités de juin 2012 à juin 2014 (Tableau 4) .....</b>	<b>32</b>
<b>2.2.1. Suivi de 12 mois .....</b>	<b>35</b>
<b>2.2.2. Suivi de 18 mois .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2.3. Suivi de 24 mois .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2.4. Suivi de 36 mois .....</b>	<b>36</b>
<b>2.3. Cohorte des patients traités de juin 2014 à juin 2015 (Tableau 5) .....</b>	<b>37</b>
<b>2.3.1. Suivi de 12 mois .....</b>	<b>35</b>
<b>2.3.2. Suivi de 12 mois .....</b>	<b>35</b>
<b>3. Analyse globale sur l'ensemble de la population (Tableau 6) .....</b>	<b>40</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>49</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

**BED:** Biologically Equivalent Dose.

**CBNPC:** Cancer Bronchique Non A Petites Cellules

**CTV:** Clinical Target Volume.

**DDR:** Digitalised Reconstructed Radiography.

**FCL:** Fibrose en forme de Cicatrice Linéaire.

**FFC:** Fibrose modifiant la Forme Classique.

**FFM:** Fibrose en Forme de Masse.

**Gy:** Gray.

**HRR:** Haut Risque de Récidive.

**ITV:** Internal Target Volume.

**MV:** Mégavolt.

**NC:** No Change.

**PTV:** Planning Target Volume.

**RECIST 1.1:** Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, version 1.1

**RTOG:** Radiation Therapy Oncology Group.

**SBRT:** Stereotactic Body Radiation Therapy.

**TEP/TDM:** Tomographie par Emission de Positons couplée à un scanner.

**<sup>18</sup>F-FDG :** <sup>18</sup>F-Fluorodésoxyglucose.



## INTRODUCTION

Le cancer du poumon reste la première cause de décès par cancer en France et dans le monde [1]. Entre 20 et 25% des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont diagnostiqués à un stade précoce. La chirurgie reste le traitement de référence de ces cancers bronchiques localisés de stade I classés T1T2N0M0 [2] avec une survie globale à 5 ans de 60 à 75% [3-5]. Cependant, en raison des comorbidités cardio-vasculaires et pulmonaires présentées par les patients, principalement liées à l'intoxication tabagique chronique, nombreux sont ceux (entre 30 et 40%) qui ne peuvent bénéficier d'une prise en charge chirurgicale à visée curatrice.

L'irradiation extra-crânienne en condition stéréotaxique apparaît alors comme une alternative thérapeutique validée s'adressant aux patients inopérables médicalement ou refusant la chirurgie. A condition de délivrer une dose biologique équivalente supérieure à 100Gy [6], les résultats disponibles montrent des taux de contrôle local de 90% et plus à 3 ans et 5 ans, et de survie globale entre 60 et 70% à 3 ans et 5 ans ; avec un bon profil de tolérance clinique [7-11]. Les excellents résultats obtenus dans les diverses études ont conduit à proposer la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) comme traitement curatif chez les patients atteints d'un CBNPC de stade I opérable dans le cadre d'essai thérapeutique. Les 2 essais randomisés STARS et ROSEL qui comparaient la radiothérapie stéréotaxique à la lobectomie avec curage ganglionnaire ont été clos prématurément en raison d'un faible taux d'inclusion. Cependant, Chang et al. [12] ont « poolé » les données qui montrent que la radiothérapie stéréotaxique pourrait être proposée comme une alternative thérapeutique aux patients opérables avec une survie globale à 3 ans de 95% (versus 79% pour la chirurgie) et une survie sans progression à 3 ans de 86% (versus 80% pour la chirurgie).

L'utilisation de cette technique innovante chez des patients opérables d'emblée implique l'élaboration de stratégies de surveillance et d'évaluation de la réponse thérapeutique afin de détecter précocement une récurrence locale et de proposer un traitement de rattrapage.

Les réactions radiologiques post-radiques du parenchyme pulmonaire péri-tumorales, appelées « pneumopathie radique radiologique », sont quasi-systématiques, avec une incidence de survenue de l'ordre de 90% [13], et évolutives dans le temps, principalement durant les deux premières années [14,15]. Ces réactions post-radiques, induites par les hautes

doses de radiothérapie, peuvent rendre difficile l'évaluation post thérapeutique notamment pour différencier une récurrence tumorale locale de la fibrose radio-induite péri-tumorale [13-16].

Plusieurs équipes [16-20] ont analysé spécifiquement l'aspect radiologique des récurrences locales après SBRT. Ils ont d'abord montré que l'utilisation des critères RECIST dans l'évaluation de la réponse thérapeutique post SBRT n'était pas la plus adaptée et qu'elle manquait de spécificité. Ils ont également mis en évidence 8 signes radiologiques fortement évocateurs d'une récurrence tumorale, repris dans la revue de la littérature publiée en 2012 par l'équipe de Huang [13] : 1) augmentation de la taille de l'opacité, 2) augmentations répétées de la taille de l'opacité sur plusieurs scanners successifs, 3) augmentation de la taille de l'opacité 12 mois de la fin de la radiothérapie, 4) apparition d'un aspect bombant des contours de l'opacité, 5) disparition du bronchogramme aérique, 6) perte de la linéarité des contours, 7) apparition d'un épanchement pleural homolatéral et 8) apparition et/ou augmentation de la taille d'une adénopathie.

Dans un article plus récent, datant de 2013, Huang et son équipe ont pu valider l'ensemble des critères connus (à l'exception de l'apparition d'un épanchement pleural homolatéral et l'augmentation de taille d'une adénopathie) comme significativement prédictifs d'une récurrence et mettre en évidence que l'augmentation de la taille de l'opacité dans son axe cranio-caudal était associée statistiquement à une récurrence tumorale. De plus, ils ont montré que la présence d'au moins 3 des critères précédents, était corrélée à une sensibilité et une spécificité de plus de 90% en faveur d'une récurrence tumorale et que pour chacun des signes évocateurs de récurrence pris séparément, la probabilité d'avoir une récurrence tumorale était multipliée par 4. Ainsi, cette étude valide l'utilisation de ces signes radiologiques pour le diagnostic d'une récurrence locale post SBRT, avec une très bonne sensibilité et spécificité [21].

Par ailleurs, la réalisation d'une Tomographie par Emission de Positons (TEP/TDM) au  $^{18}\text{F}$ -Fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) peut constituer une aide précieuse dans le diagnostic différentiel entre une récurrence locale et des réactions post-radiques [17]. En effet, en cas de récurrence tumorale, l'activité métabolique des cellules tumorales augmentent (et donc la SUVmax) ; alors qu'en cas de réponse tumorale à la radiothérapie, le métabolisme tumoral décroît.

Néanmoins, plusieurs études ont montré la persistance d'un hypermétabolisme résiduel modéré du site traité sans confirmation de récurrence locale sur les biopsies [22-25]. Cette

fixation résiduelle, vraisemblablement d'origine inflammatoire, semble être maximale durant les 6 premiers mois et persister jusqu'à 2 ans après la fin de la radiothérapie. La SUVmax de cette fixation inflammatoire ne dépasse pas 5 et tend à décroître progressivement dans le temps.

Plusieurs équipes ont mis en évidence qu'un seuil de SUVmax supérieur ou égal à 5, était prédictif d'une récurrence tumorale et que ce seuil n'était applicable qu'à partir de 6 mois après la fin du traitement [26,27]. En effet, Zhang et al. ont montré dans leur étude qu'un seuil de SUVmax supérieur ou égal à 5 à partir de 6 mois après la fin du traitement était prédictif d'une récurrence tumorale avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 91%, une valeur prédictive négative (VPN) de 100% et une valeur prédictive positive (VPP) de 50%.

En 2012, Huang et al. [13] ont proposé un algorithme de surveillance pour les patients traités par SBRT pulmonaire, basé sur l'utilisation des différents signes radiologiques prédictifs d'une récurrence tumorale, associée à la réalisation d'une TEP/TDM en présence de l'un de ces signes radiologiques, avec un seuil de SUVmax supérieur ou égal à 5 (ou au-delà de la valeur initiale) à 6 mois et plus du traitement.

L'objectif de ce travail était d'appliquer rétrospectivement cet algorithme à l'ensemble des patients porteurs d'un CBNPC classé T1T2N0M0 inopérables, traités par SBRT au Cyberknife dans le centre de radiothérapie du CHU de Tours, afin d'en évaluer la fiabilité dans la détection des récurrences tumorales.

## MATERIELS ET METHODES

### 1) Sélection des patients.

Entre juin 2010 et juin 2015, 233 patients atteints d'une lésion primitive pulmonaire ont été traités par SBRT dans notre centre.

Notre étude a inclus tous les patients ayant :

- Un CBNPC classé T1-T2 N0 M0 inopérable ou récusé pour la chirurgie du fait d'une indication limite.
- Une TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG pré-thérapeutique.
- Un suivi radiologique scannographique semestriel.

Tous les patients ne répondant pas à ces critères, ainsi que ceux ayant été traités dans le cadre d'une récurrence tumorale, d'une ré-irradiation ou ayant progressé dans les 6 premiers mois, ont été exclus.

Au total, 94 patients ont pu être retenus pour notre étude.

### 2) Planification du traitement.

Les patients ont été irradiés en condition stéréotaxique robotisée.

Le Cyberknife est composé d'un accélérateur linéaire générant des photons X de 6MV, monté sur un bras robotisé permettant ainsi de délivrer des centaines de microfaisceaux non coplanaires, isocentriques ou non isocentriques.

Le moyen de positionnement du patient est assuré par 2 tubes de rayons X installés dans la salle de traitement, réalisant au début de chaque séance des clichés orthogonaux par rapport à la position du patient.

Le Cyberknife possède un système de « tracking » de la tumeur, basé sur la réalisation de clichés radiologiques pendant le traitement, afin d'adapter les faisceaux d'irradiation aux déplacements de la tumeur lors de la respiration, et donc d'ajuster le traitement.

Le choix de la modalité technique du traitement dépend du mode de « tracking » tumoral utilisé, ce dernier dépendant de la capacité ou non du système d'imagerie (« The Cyberknife

X-Ray Imaging Software ») à détecter la tumeur. En effet, si la lésion tumorale est visible dans les 2 incidences, l'irradiation sera réalisée selon le mode XSightLung®. Si la lésion n'est visible que sur une seule incidence ou ne l'est pas du tout, la meilleure option sera l'implantation de grains d'or permettant de réaliser l'irradiation selon le mode Synchrony®, l'irradiation étant alors synchronisée aux cycles respiratoires du patient. Enfin, si l'implantation de grains d'or est impossible en raison d'un risque élevé de morbidité, l'irradiation sera réalisée selon le mode XSightSpine®, utilisant des points de référence sur le rachis, définis sur les images DRR.

Chaque patient a bénéficié d'un scanner thoracique en coupes fines millimétriques de repérage. En cas de traitement selon le mode XSightLung® ou Synchrony®, une seule acquisition scannographique était réalisée en respiration libre. Le volume tumoral macroscopique délimité correspondait alors au CTV. En cas de traitement selon le mode XSightSpine®, les patients bénéficiaient de 3 acquisitions scannographiques : l'une en respiration libre, la seconde en expiration forcée et la dernière en inspiration forcée. Ces 3 acquisitions permettaient de définir le volume correspondant à la plus grande amplitude de mouvement de la tumeur lors d'un cycle respiratoire. Ce volume était alors appelé ITV.

Le PTV était ensuite obtenu en générant une expansion automatique isotropique de 3mm autour du CTV.

La dose totale ainsi que le fractionnement variaient selon la localisation de la tumeur (Centrale ou Périphérique) et permettaient d'atteindre une dose biologique équivalente supérieure à 100Gy ( $BED ; \alpha/\beta=10 ; nd(1+d/\alpha/\beta)$ ) [6,11,28].

Sur le plan dosimétrique, l'isodose de prescription correspondait à celle permettant de couvrir 95% du PTV.

Ainsi pour les lésions périphériques, une dose totale de 60Gy en 3 fractions a été utilisée (soit un BED de 180Gy). Pour les lésions centrales, c'est à dire pour celles situées à moins de 2cm de la trachée, des bronches souches ou des bronches lobaires, plusieurs schémas ont été utilisés : 45Gy en 3 fractions (soit un BED de 112,5Gy), 60Gy en 4 fractions (soit un BED de 150Gy) ou 60Gy en 8 fractions (soit un BED de 105Gy).

A noter que durant l'irradiation, aucun patient n'a reçu de chimiothérapie concomitante.

### 3) Méthodes.

Chaque patient a bénéficié d'une TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG avant le traitement permettant d'évaluer le métabolisme tumoral initial et donc la SUVmax prétraitement.

Le suivi post thérapeutique reposait sur la réalisation d'un scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse et médiastinale à 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois et 36 mois.

Chaque scanner a fait l'objet d'une relecture systématique à la recherche des 9 critères radiologiques de haut risque de récurrences (HRR) :

- augmentation de la taille de l'opacité ;
- augmentations répétées de la taille de l'opacité sur plusieurs scanners successifs ;
- augmentation de la taille de l'opacité 12 mois après la fin de la radiothérapie ;
- apparition d'un aspect bombant des contours de l'opacité ;
- augmentation de la taille de l'opacité dans l'axe craniocaudal ;
- disparition du bronchogramme aérique ;
- perte de la linéarité des contours ;
- apparition d'un épanchement pleural homolatéral ;
- apparition et/ou augmentation de la taille d'une adénopathie.

En cas de difficulté d'interprétation, en rapport avec les réactions parenchymateuses post-radiques péri-tumorales, un second avis était demandé auprès d'un radiologue spécialisé.

En application de l'algorithme, les patients ne présentant aucun critère suspect, poursuivaient leur surveillance scannographique. En revanche, ceux ayant au moins un critère de haut risque de récurrence, ont réalisé une TEP/TDM afin d'évaluer le métabolisme tumoral résiduel en utilisant comme seuil de positivité une SUVmax supérieure ou égale à 5 ou supérieure à la SUVmax pré-thérapeutique à condition que l'examen soit réalisé sur la même machine.

Lorsque cela était réalisable, les patients hautement suspects de récurrence bénéficiaient de biopsies afin d'affirmer ou non la récurrence histologique.

De plus, lors de notre analyse radiologique, les réactions parenchymateuses post-radiques correspondant aux effets tardifs de la radiothérapie, ont été classées en 4 catégories [15,29,30,31] :

- ❖ Fibrose modifiant la forme classique (FFC) correspondant à des images de condensation, avec des pertes de volume et des bronchiectasies, pouvant être associées à des images en verre dépoli. La taille de ces images est supérieure à la lésion initiale.
- ❖ Fibrose en forme de masse (FFM) correspondant à une opacité à type de masse, bien limitée, dont la taille est plus large que celle de la tumeur mais reste focale.

- ❖ Fibrose en forme de cicatrice linéaire (FCL) correspondant à une opacité linéaire située dans la région tumorale, associée à une réduction du volume de la lésion.
- ❖ Absence de réaction visible (NC).

## RESULTATS

### 1) Caractéristiques des patients.

Entre juin 2010 et juin 2015, 94 patients atteints d'un CBNPC classé T1T2N0M0, inopérables, ont pu être inclus dans notre étude. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des patients

		<b>94 patients</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Sexe</b>	Homme	67	71%
	Femme	27	29%
<b>Age</b>	Moyen	67ans	
	Range	(47 - 85)	
<b>OMS</b>	0-I	80	85%
	II	14	15%
<b>Histologie</b>	ADK	27	29%
	CE	21	22%
	Inconnue	46	49%
<b>Stade</b>	T1	75	80%
	T2	19	20%
<b>Localisation</b>	Périphérique	85	90%
	Centrale	9	10%
<b>Dose/Fractionnement</b>	60Gy 3*20Gy	76	81%
	60Gy 4*15Gy	5	5%
	60Gy 8*7,5Gy	2	2%
	45Gy 3*15Gy	11	12%
<b>Suivi radiologique</b>	TDM à 6Mois	94 patients	
	TDM à 12Mois	93 patients	
	TDM à 18Mois	66 patients	
	TDM à 24Mois	36 patients	
	TDM à 36Mois	16 patients	

Parmi les 94 patients, 71% étaient des hommes et 29% des femmes, avec un âge moyen au moment du traitement de 67ans (47ans à 85ans). 85% des patients étaient en excellent état général.

L'histologie n'a pu être obtenue que chez 48 patients. Il s'agissait d'un adénocarcinome dans 56% des cas et d'un carcinome épidermoïde dans les 44% restants. Les patients traités sans preuve histologique, avaient tous un contexte de tabagisme actif ou sévère, et étaient porteurs d'une lésion qui avait augmenté de volume sur les scanners successifs et qui présentait un hypermétabolisme sur la TEP/TDM.

80% des tumeurs étaient classées T1 et 90% étaient de localisation périphérique. Parmi ces tumeurs périphériques, 89% ont reçu une dose totale de 60Gy en 3 fractions. Les lésions très proches de la paroi ou centrale selon la définition du RTOG, ont reçu au moins un équivalent de dose de 100 Gy avec des schémas de 45 Gy en 3 fractions ou de 60 Gy en 4 ou 8 fractions. Le suivi radiologique moyen des patients était de 20,5 mois.

Les modifications du parenchyme pulmonaire après radiothérapie, classées en 4 catégories (FFC/FFM/FCL/NC), sont résumées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Résumé des modifications du parenchyme pulmonaire selon chaque catégorie à 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois et 36 mois.**

<b>Modifications du parenchyme</b>	<b>6 Mois</b>	<b>12 Mois</b>	<b>18 Mois</b>	<b>24 Mois</b>	<b>36 Mois</b>
<b>FFC</b>	48%	53%	54%	50%	50%
<b>FFM</b>	4%	13%	9%	11%	19%
<b>FCL</b>	26%	24%	26%	33%	31%
<b>NC</b>	22%	10%	11%	6%	0%

## 2) Analyse des différentes cohortes de suivi.

Afin de tracer l'évolution de nos patients en fonction de leur durée théorique de suivi jusqu'à la date de point de juin 2016, nous avons divisé notre population en 3 cohortes. La cohorte des patients traités entre juin 2010 et juin 2012 pouvait être suivie sur une période théorique maximale variant de 48 à 72 mois, la cohorte des patients traités entre juin 2012 et juin 2014 sur une période de 24 à 48 mois et la dernière cohorte de patients traités entre juin 2014 et juin 2015 sur une période de 12 à 24 mois.

De manière générale, tous les patients ayant une récurrence locale et/ou métastatique détectée sur l'imagerie scanner et confirmée par la TEP/TDM lors d'une évaluation, étaient retirés de la population évaluable à l'échéance suivante.

### 2.1) Cohorte des patients traités de juin 2010 à juin 2012.

Cette cohorte n°1 comporte 30 patients.

Sur la période étudiée, 8 patients ont récidivé, 9 patients évalués complètement dans notre centre sont restés en rémission (suivi de 36 mois) et 1 patient a bénéficié d'une chirurgie à visée diagnostique à 18 mois dans notre centre qui confirmait la rémission. Trois patients sont décédés de leur insuffisance respiratoire. Neuf patients ont poursuivi leur surveillance dans d'autres centres et ont été considérés comme perdus de vue pour notre étude.

Leur parcours est résumé ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Cohorte des patients traités de juin 2010 à juin 2012.

Patients	TDM à 6Mois	HRR	TEP	TDM à 12Mos	HRR	TEP	TDM à 18Mois	HRR	TEP	TDM à 24Mois	HRR	TEP	TDM à 36Mois	HRR	TEP	RECIDIVE
1	FCL	0		FCL	0											NON
2	FCL	0		FCL	0											NON
3	FCL	0		FCL	0											NON
4	FFC	1	NEGATIF	FFC	0											NON
5	FFM	0		FFM	3	POSITIF: SUV>SUV préTTT (<5)										OUI
6	FFC	0		FFC	2	POSITIF: SUV>5										OUI
7	FCL	0		FFM	2	POSITIF: SUV>5										OUI
8	FFC	0		FFM	3	POSITIF: SUV>5										OUI
9	FFC	0		FFM	3	POSITIF: SUV>5										OUI
10	FFM	1	NEGATIF	FFM	2	POSITIF: SUV>5										OUI
11	FCL	0		FFM	2	NEGATIF	FFM	2	NEGATIF							NON
12	NC	0		NC	0		NC	0								NON
13	FFC	0		FFC	2	NEGATIF	FFC	3	POSITIF: SUV>5							OUI
14	FFC	0		FFC	0		FFC	1	POSITIF: ADP hilaire et surrénale gauche							OUI

Patients	TDM à 6Mois	HRR	TEP	TDM à 12Mois	HRR	TEP	TDM à 18Mois	HRR	TEP	TDM à 24Mois	HRR	TEP	TDM à 36Mois	HRR	TEP	RECIDIVE
15	FCL	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0					NON
16	FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	1	NEGATIF				NON
17	NC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0					NON
18	NC	0		FFC	0		FFM	3	POSITIF: SUV>SUV préTTT (<5)	FFM	0					NON
19	FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0					NON
20	NC	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0					NON
21	FFC	2	NEGATIF	FFC	2	NEGATIF	FFC	0		FFC	0					NON
22	FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
23	FFC	0		FFC	1	NEGATIF	FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
24	FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
25	FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		FFM	1	NEGATIF	NON
26	FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		NON
27	FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		NON
28	FFM	0		FFM	0		FFM	0		FFM	0		FFM	0		NON
29	FFC	2	NEGATIF	FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
30	FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		NON

### 2.1.1) Suivi de 12 mois.

Deux patients (n°10 et n°21) sur les 10 qui avaient des signes radiologiques pouvant faire craindre une récurrence (signes de HRR) sur le scanner à 12 mois, présentaient soit 1 signe (perte linéarité des contours) soit 2 signes (augmentation taille opacité & augmentation taille opacité dans l'axe craniocaudal) respectivement, sur le premier scanner d'évaluation à 6 mois. La TEP/TDM de contrôle s'était révélée négative. A 12 mois, chez le patient qui ne présentait qu'un seul signe de HRR à 6 mois (n°10), on notait l'apparition d'un 2ème signe de HRR radiologique et la suspicion de récurrence a été confirmée par la TEP/TDM. En revanche, l'autre patient (n°21), qui gardait 2 signes de HRR radiologique à 12 mois, a conservé une TEP/TDM négative.

Les 8 autres patients présentaient tous sauf un, 2 à 3 signes de HRR radiologique. La récurrence locale a été confirmée par la TEP/TDM chez les 3 patients avec 3 signes de HRR et chez 2 des patients avec 2 signes de HRR. Toutes les récurrences se situaient au niveau de la lésion traitée.

Au total, 24 patients ont été considérés en rémission complète à 12 mois. Pourtant, 2 d'entre eux avaient été considérés comme porteurs de signes de HRR à 6 mois que l'on ne retrouvait pas à 12 mois (n°4 et n°29) et 3 autres présentaient à 12 mois des signes de HRR (n°11, n°13 et n°23) avec une TEP/TDM négative.

### 2.1.2) Suivi de 18 mois.

20 patients étaient évaluables à 18 mois.

Les 2 patients (n°11 et n°13) qui présentaient 2 signes de HRR à 12 mois, mais qui n'avaient pas été confirmés à la TEP/TDM, avaient pour le premier un scanner inchangé à 18 mois, et pour l'autre une aggravation radiologique avec 3 signes de HRR. La TEP/TDM s'est révélée positive en faveur d'une récurrence locale chez le patient en progression radiologique (SUVmax > à 5), et négative pour l'autre. Cependant, dans le doute, ce patient (n°11) a bénéficié d'une lobectomie avec un curage ganglionnaire à visée diagnostique qui n'a retrouvé qu'un foyer cicatriciel post-radique sans élément suspect de malignité.

Un autre patient (n°14) a présenté à 18 mois 1 critère de HRR radiologique avec l'apparition d'une adénopathie hilare homolatérale suspecte, confirmée à la TEP/TDM associée à un foyer surrénalien secondaire, alors que la lésion primitive était contrôlée.

Enfin, une 4ème patiente (n°18) présentait 3 critères de HRR radiologique à 18 mois, avec une TEP/TDM positive, la SUVmax étant supérieure à la SUVmax pré-thérapeutique (examen réalisé sur la même machine), en faveur donc d'une récurrence locale selon l'algorithme. Cependant, en raison de lourdes comorbidités respiratoires et psychiatriques, elle n'a pas pu bénéficier de biopsies pulmonaires ni d'un traitement systémique de chimiothérapie. Une simple surveillance radiologique a été préconisée.

Au total, à 18 mois, 17 patients étaient considérés en rémission complète.

### 2.1.3) Suivi de 24 mois.

16 patients étaient évaluables à 24 mois.

La patiente (n°18) qui avait été étiquetée en récurrence sur les critères radiologiques et sur la TEP/TDM à 18 mois, a finalement été considérée comme non évolutive avec un scanner qui ne présentait plus de signes de HRR (lésion stable). Il s'agissait probablement d'un faux positif de la TEP/TDM compte tenu des valeurs très basses de la SUVmax (1,8 versus 1). Cependant, en raison des comorbidités de la patiente, le suivi a été interrompu et nous ne pouvons pas affirmer que la rémission ait été maintenue.

Parmi les 15 autres patients, le scanner d'un patient (n°16) montrait 1 critère de HRR radiologique. Sa TEP/TDM était négative.

Au final aucun patient n'a présenté de récurrence tumorale à 24 mois.

### 2.1.4) Suivi de 36 mois.

C'est également le cas pour les 9 patients que nous avons pu évaluer à 36 mois puisque le seul patient (n°25) chez lequel on visualisait 1 signe de HRR sur le scanner, avait une TEP/TDM négative.

## 2.2) Cohorte des patients traités de juin 2012 à juin 2014.

Cette cohorte n°2 comporte 33 patients.

Sur la période étudiée, 8 patients ont récidivé et 6 patients évalués complètement dans notre centre sont restés en rémission (suivi de 36 mois). Cinq patients sont décédés de leurs comorbidités respiratoires et cardiovasculaires. Quatorze patients ont été considérés comme perdus de vue.

Leur parcours est résumé ci-dessous (Tableau 4).



Patients	TDM à 6Mois	HRR	TEP	TDM à 12Mois	HRR	TEP	TDM à 18Mois	HRR	TEP	TDM à 24Mois	HRR	TEP	TDM à 36Mois	HRR	TEP	RECIDIVE
14	NC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0					NON
15	FFM	2	<b>POSITIF: SUV&gt;5</b>	FFM	0		FFM	0		FFM	0					NON
16	NC	0		NC	0		NC	0		NC	0					NON
17	FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0					NON
18	FFC	1	<b>NEGATIF</b>	FCL	0		FCL	0		FCL	0					NON
19	FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0					NON
20	FFC	1	<b>NEGATIF</b>	FFC	0		FFC	0		FFC	0					NON
21	NC	0		NC	0		NC	0		NC	0					NON
22	FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0					NON
23	FFC	0		FFC	0		FCL	0		FCL	0					NON
24	FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0					NON
25	NC	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0					NON
26	NC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	1	<b>POSITIF: ADP médiastinales</b>				<b>OUI</b>
27	FCL	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	2	<b>NEGATIF</b>	NON
28	FFC	0		FFM	0		FFM	0		FFM	0		FFM	0		NON
29	NC	0		FFC	2	<b>NEGATIF</b>	FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
30	FFC	2	<b>POSITIF: SUV&gt;SUV préTTT (&lt;5)</b>	FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
31	FFC	2	<b>POSITIF: SUV&gt;SUV préTTT (&lt;5)</b>	FFC	0		FFC	0		FFC	0		FFC	2	<b>NEGATIF</b>	NON
32	FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		NON
33	FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	0		FCL	2	<b>POSITIF: SUV&gt;5 et ADP hilaire</b>	<b>OUI</b>

### 2.2.1) Suivi de 12 mois.

Parmi nos 33 patients, 6 patients ont présenté à 12 mois des signes de HRR radiologique, sans anomalie constatée à 6 mois pour chacun d'entre eux. Les deux patients (n°4 et n°5) qui avaient 3 ou plus de signes de HRR, ont eu leur TEP/TDM positive retrouvant respectivement une récurrence locale et une récurrence loco-régionale. Parmi les 4 patients restants : un seul présentait 1 signe de HRR et les trois autres en présentaient 2. La TEP/TDM a retrouvé une récurrence locale chez le patient qui avait 1 seul critère de HRR (n°6) et une récurrence régionale médiastinale chez un des trois patients qui en avaient 2 (n°3).

Au total, 29 patients ont été considérés en rémission complète à 12 mois.

Parmi ces 29 patients, 5 ont présenté à 6 mois des signes de HRR radiologique faisant évoquer une récurrence tumorale.

Deux patients (n°18 et n°20) ont présenté 1 seul critère de HRR radiologique. Leur TEP/TDM était négative.

Les trois autres (n°15, n°30 et n°31) ont tous présenté 2 critères de HRR radiologique.

La TEP/TDM du patient n°15 était positive avec une SUVmax à 6,2 donc supérieure à 5, en faveur d'une récurrence tumorale selon l'algorithme. Ce patient a bénéficié de biopsies chirurgicales qui n'ont pas retrouvé d'élément suspect de malignité, infirmant la récurrence. Son scanner de surveillance à 12 mois n'a pas retrouvé de critère de HRR radiologique, sa lésion restant parfaitement stable.

Les TEP/TDM des patients n°30 et 31 ont retrouvé une SUVmax supérieure à la SUVmax pré-thérapeutique (examens réalisés sur la même machine). Ces 2 patients furent donc considérés en récurrence tumorale selon l'algorithme. Le patient n°30, immunodéprimé sous Rituximab pour un lymphome folliculaire, a eu une fibroscopie bronchique qui a retrouvé une aspergillose pulmonaire invasive sans élément suspect de malignité. Il a donc bénéficié d'un traitement anti-fongique adapté. Le patient n°31 avait eu sa TEP/TDM pré-thérapeutique plus de 3 mois avant le début de sa radiothérapie ce qui a dû sous-estimer la SUVmax initiale, biaisant l'interprétation à 6 mois. Aucun de ces deux patients n'a représenté de critère de HRR radiologique sur leur scanner à 12 mois.

### 2.2.2) Suivi de 18 mois.

27 patients étaient évaluable à 18 mois.

Parmi les 6 patients qui présentaient à 12 mois des signes de HRR radiologique, seuls deux n'ont pas récidivé, avec leur TEP/TDM négative (patient n°7 et n°29). Le patient n°29, qui avait 2 critères de HRR à 12 mois, n'a pas représenté de critère suspect sur son scanner à 18 mois. Le patient n°7 présentait toujours 2 critères de HRR radiologique à 18 mois. Sa TEP/TDM est restée négative, avec une valeur basse de SUV<sub>max</sub> à 2,86.

Deux patients (n°12 et n°13) ont présenté à 18 mois des critères de HRR radiologique.

La TEP/TDM retrouvait une récurrence locale dans un cas et une récurrence ganglionnaire et métastatique pariétale abdominale dans l'autre cas.

A noter que les trois patients considérés comme faux positifs à 6 mois, n'ont pas présenté de signe radiologique suspect à 18 mois et étaient donc toujours considérés en rémission complète.

Au total, à 18 mois, 25 patients étaient considérés en rémission complète.

### 2.2.3) Suivi de 24 mois.

20 patients étaient évaluable à 24 mois.

Seule une patiente (n°26) a présenté 1 critère de HRR radiologique à 24 mois avec l'apparition de deux adénopathies médiastinales suspectes dans les aires V et VI. La TEP/TDM a retrouvé une rechute ganglionnaire médiastinale avec l'existence de deux foyers hypermétaboliques suspects, confirmée par ponction-biopsie ganglionnaire sous échographie. La lésion primitive était contrôlée.

Au final, 19 patients étaient considérés en rémission complète à 24 mois.

### 2.2.4) Suivi de 36 mois.

7 patients étaient évaluable à 36 mois.

Trois patients (n°27, n°31 et n°33) ont présenté à 36 mois, 2 critères de HRR radiologique. Deux patients ont eu leur TEP/TDM négative (n°27 et n°31). Seul le patient n°33 a eu sa TEP/TDM positive, retrouvant une récurrence loco-régionale.

Au final, 6 patients étaient considérés en rémission complète à 36 mois.

### 2.3) Cohorte des patients traités de juin 2014 à juin 2015.

Cette cohorte n°3 comporte 31 patients.

Sur la période étudiée, seuls 2 patients ont récidivé, 1 patient est décédé d'insuffisance cardiaque terminale et 28 patients poursuivent leur surveillance dont 10 dans un autre centre (considérés donc comme perdus de vue).

Leur parcours est résumé ci-dessous (Tableau 5).

Dans cette cohorte, un patient a présenté à 6 mois, 2 critères de HRR radiologique. Sa TEP/TDM retrouvait une poursuite évolutive locale avec une progression régionale ganglionnaire et métastatique osseuse (7ème côte droite).

Après relecture de sa TEP/TDM initiale, on observait déjà un rehaussement d'activité métabolique suspect en regard de la 7ème côte droite sans anomalie scannographique associée. Ce patient ne représentait donc pas une bonne indication de radiothérapie stéréotaxique pulmonaire car il était d'emblée métastatique osseux.

Tableau 5 : Cohorte des patients traités de juin 2014 à juin 2015.

Patients	TDM à 6Mois	HRR	TEP	TDM à 12Mois	HRR	TEP	TDM à 18Mois	HRR	TEP	RECIDIVE
1	FFC	2	<b>POSITIF: SUV&gt;5 + ADP hilaire homolatéral + foyer costale droit</b>							<b>OUI</b>
2	FFC	0		FFC	0					<b>NON</b>
3	FFC	0		FFC	0					<b>NON</b>
4	NC	0		FFC	0					<b>NON</b>
5	FCL	0		FCL	0					<b>NON</b>
6	NC	0		NC	0					<b>NON</b>
7	FFC	0		FFC	0					<b>NON</b>
8	FFC	0		FFC	0					<b>NON</b>
9	NC	0		NC	0					<b>NON</b>
10	NC	0		FCL	0					<b>NON</b>
11	FFC	0		FFC	0					<b>NON</b>
12	FFC	0		FFC	2	<b>POSITIF: SUV&gt;5 et ADP hilaire homolatéral</b>				<b>OUI</b>

Patients	TDM à 6Mois	HRR	TEP	TDM à 12Mois	HRR	TEP	TDM à 18Mois	HRR	TEP	RECIDIVE
13	NC	0		FFC	0		FFC	0		NON
14	FFC	2	<b>NEGATIF</b>	FFC	0		FFC	0		NON
15	FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
16	FCL	0		NC	0		NC	0		NON
17	NC	1	<b>NEGATIF</b>	FFC	0		FFC	0		NON
18	NC	0		NC	0		FCL	0		NON
19	FCL	0		FCL	0		FCL	0		NON
20	NC	0		NC	0		NC	0		NON
21	FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
22	FCL	0		FFC	1	<b>NEGATIF</b>	FFC	1	<b>NEGATIF</b>	NON
23	FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
24	FFC	1	<b>NEGATIF</b>	FFC	0		FFC	0		NON
25	FCL	0		FCL	0		FCL	0		NON
26	FCL	0		FCL	0		FCL	0		NON
27	FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
28	NC	0		NC	0		NC	0		NON
29	FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
30	FFC	0		FFC	0		FFC	0		NON
31	NC	0		NC	0		NC	0		NON

### 2.3.1) Suivi de 12 mois.

Parmi nos 30 patients, seuls deux patients (n°12 et n°22) ont présenté des signes radiologiques suspects sur leur scanner à 12 mois sans anomalie constatée sur leur scanner à 6 mois. Le patient n°12 qui avait 2 critères de HRR radiologique, présentait une récurrence loco-régionale sur sa TEP/TDM. L'analyse cytologique du liquide pleural ponctionné a retrouvé des cellules carcinomateuses bronchiques confirmant la récurrence.

La seconde patiente, n°22, qui avait seulement 1 critère de HRR radiologique, avait une TEP/TDM négative.

Au total, 29 patients étaient donc considérés en rémission complète à 12 mois de suivi.

Parmi ces 29 patients, 3 patients (n°14, n°17 et n°24) ont présenté des critères de HRR radiologique à 6 mois : deux patients avec 1 seul critère suspect et un patient avec 2 critères. Ils ont tous eu une TEP/TDM négative, infirmant une récurrence tumorale.

### 2.3.2) Suivi de 18 mois.

19 patients étaient évaluables à 18 mois.

La patiente n°22 qui présentait 1 critère de HRR radiologique à 12 mois avec une TEP/TDM négative, présentait toujours le même critère de HRR radiologique à 18 mois. Elle a donc bénéficié d'une nouvelle TEP/TDM. Cette dernière a retrouvé une valeur stable de la SUVmax à 2,7, infirmant une récurrence tumorale.

A noter qu'aucun des trois patients qui avaient présenté à 6 mois des signes radiologiques suspects, n'a représenté de critère de HRR radiologique à 18 mois.

Au final, aucun patient n'a récidivé dans cette cohorte de suivi, ils étaient tous considérés en rémission complète.

## 3) Analyse globale sur l'ensemble de la population.

Parmi les 94 patients, 40.5% (38 patients) ont présenté au cours de leur suivi des critères de HRR radiologique : 34% (13 patients) lors de l'évaluation à 6 mois, 42% (16 patients) à 1 an et seulement 24% (9 patients) après 18 mois. Les critères radiologiques de récurrence les plus fréquemment retrouvés dans notre étude étaient : l'augmentation de la taille de l'opacité,

l'augmentation de la taille de l'opacité à 12 mois et la perte de la linéarité des contours avec l'apparition d'un aspect spiculé.

Il s'agissait de critères liés à la seule modification de la lésion traitée dans 74% des cas (30 patients) alors que 8 patients ont présenté une évolution ganglionnaire ou métastatique, avec ou sans évolution locale, signant sans ambiguïté une évolution que la TEP/TDM a confirmée. Seuls 47% (14 patients) des 30 patients restant, ont présenté une TEP/TDM positive et pouvaient être considérés en récurrence. La majorité des récurrences tumorales sont survenues à 12 mois. Leur évolution clinique au cours du temps a confirmé ce statut chez 10 patients, 4 ayant normalisés leur imagerie lors du contrôle suivant (Faux-positifs). La suspicion de récurrence de 3 des 4 patients est survenue à 6 mois et pour une SUVmax supérieure à la baseline mais toujours inférieure à 5.

Parmi les 18 patients avec des critères de HRR et une TEP/TDM négative, 2 patients ont augmenté leur nombre de critères HRR lors du contrôle radiologique suivant avec une TEP/TDM qui s'est positivée. Quatre autres patients ont présenté sur 2 évaluations successives des critères de HRR avec une TEP/TDM négative, et le nombre de critères est resté stable au cours du temps.

En observant les 18 récurrences tumorales, on constate que 14 patients présentaient 2 ou plus de 2 critères de HRR radiologique : 8 patients présentaient 2 critères, 5 patients en présentaient 3 et 1 patient en présentait 4. Parmi les 4 patients qui ne présentaient qu'un seul critère de HRR radiologique, 3 ont récidivé sous forme ganglionnaire médiastinale.

Le nombre de critères de HRR n'a pas été retrouvé comme facteur prédictif de la récurrence, si ce n'est qu'un seul patient avec 1 seul critère a récidivé.

Les tumeurs T2 sont également associées à un pourcentage de récurrence plus élevé que les T1 (37% contre 15%).

Tableau 6 : Analyse des taux de récurrence selon l'Algorithme de Huang

	Taux de suspicion de récurrence radiologique	Taux de suspicion de récurrence radiologique et scintigraphique	Taux de Récurrence
6Mois : 94 patients	13,80%	4,30%	1%
12Mois : 93 patients	19,30%	11,80%	11,80%
18Mois : 66 patients	12,10%	7,60%	6%
24Mois : 36 patients	5,50%	2,75%	2,75%
36Mois : 16 patients	25%	6,25%	6,25%

## DISCUSSION

Les modifications scannographiques du parenchyme pulmonaire après radiothérapie stéréotaxique, sont fréquentes avec une incidence de survenue de l'ordre de 90%, et évolutives dans le temps [13-15].

Ces modifications diffèrent de celles observées après radiothérapie conventionnelle en raison de la multiplication des faisceaux arrangés de façon complexe afin de délivrer une haute dose dans la région tumorale et de créer un gradient de dose fort autour du volume cible. Cette technique engendre, en contrepartie, une majoration du volume pulmonaire sain recevant des faibles doses.

Ces modifications sont classiquement regroupées selon 4 catégories : FFC, FFM, FCL et NC [15,29,30,31]. Dans la littérature, celles qui apparaissent le plus souvent après radiothérapie stéréotaxique sont FFC et FFM, ce que nous retrouvons également dans notre étude.

Or ce sont justement ces modifications, apparaissant sous la forme de « condensations », qui rendent difficile la distinction entre une récurrence tumorale et des réactions post-radiques bénignes.

Actuellement, l'évaluation de la réponse thérapeutique en cancérologie repose sur l'utilisation des critères RECIST. Cependant, plusieurs travaux dont ceux de Dunlap [17] et de Takeda [16], ont montré qu'ils présentaient une faible valeur prédictive positive, avec un nombre élevé de faux positifs. Ces critères ne semblent donc pas être les plus pertinents dans l'évaluation des rechutes locales après radiothérapie stéréotaxique.

Huang et son équipe [13] ont alors proposé un algorithme de surveillance basé sur l'utilisation de 9 critères radiologiques de haut risque de récurrence (critères HRR) associés à une TEP/TDM afin de dépister plus spécifiquement les récurrences tumorales et de faciliter le suivi des patients. La fiabilité de cet algorithme apparaît indispensable ce d'autant plus que la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire est en cours d'évaluation afin d'être proposée à des patients opérables [12].

Afin d'en évaluer la fiabilité, nous l'avons appliqué de façon rétrospective aux patients ayant bénéficié d'un traitement par Cyberknife dans notre centre.

De façon globale, au sein de notre population d'étude, 40,5% des patients ont présenté au cours de leur suivi, des critères de HRR radiologique. Parmi eux, 18 patients ont récidivé soit 47% et 20 patients ont été considérés en rémission complète soit 53%. Ces résultats

témoignent de la bonne sensibilité des critères de HRR radiologique dans la détection des récurrences tumorales mais aussi de leur manque de spécificité puisque environ la moitié des patients ne présentait pas de récurrence [21].

Les critères radiologiques de récurrence les plus fréquemment retrouvés dans notre étude étaient : l'augmentation de la taille de l'opacité, l'augmentation de la taille de l'opacité à 12 mois et la perte de la linéarité des contours avec l'apparition d'un aspect spiculé. L'augmentation de la taille de l'opacité reste l'un des critères les plus sensibles mais peu spécifique [21]. Cela peut s'expliquer par deux raisons, la première provenant de la technique même d'irradiation. En effet, le volume irradié comprend la tumeur ainsi que la marge de sécurité prise autour de la tumeur, correspondant au PTV, ce qui peut artificiellement augmenter la taille de l'opacité en raison des modifications du parenchyme pulmonaire situé au contact de la tumeur (aspect de FFM). La seconde peut provenir de la difficulté à bien visualiser l'opacité tumorale traitée, parfois complètement noyée dans les réactions parenchymateuses péri-tumorales plus ou moins étendues (aspect de FFC).

La TEP/TDM apparaît alors indispensable dans ces situations afin de trancher entre une récurrence tumorale ou de la fibrose post-radique en évaluant le métabolisme glucidique.

Dans notre étude, la TEP/TDM était positive pour chacune des 18 récurrences, ce qui montre sa très bonne sensibilité dans le diagnostic des récurrences tumorales [26,27]. En revanche, quatre patients avec des critères de HRR radiologique, ont eu une TEP/TDM positive mais leur évolution clinique au cours du temps a infirmé une récurrence avec la normalisation de leur imagerie. Il s'agissait donc de faux positifs de la TEP/TDM, témoignant d'un manque de spécificité. L'analyse de ces quatre faux positifs fait ressortir deux éléments. Premièrement, la TEP/TDM perd de sa spécificité et donc de sa fiabilité dans les 6 premiers mois suivant l'irradiation puisque 3 faux positifs sont survenus à 6 mois. Deuxièmement, on constate que 3 faux positifs présentaient une élévation de leur SUVmax comparativement à la SUVmax pré thérapeutique, mais qu'elle restait inférieure à 5. Ces éléments suggèrent donc que la TEP/TDM ne serait pas fiable pour des valeurs basses de SUVmax et que probablement dans cette situation, la surveillance doit être privilégiée à une intervention.

Il s'agissait très probablement d'un hypermétabolisme post-radique inflammatoire résiduel, comme décrit dans la littérature. En effet, Matsuo [24] et Henderson [23] ont montré que la fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG était la plus intense dans les 6 premiers mois après radiothérapie stéréotaxique sans argument pour une récurrence tumorale ce qui pouvait être la source de faux positifs. Ils ont également montré que cet hypermétabolisme résiduel inflammatoire diminuait

progressivement dans le temps (environ deux ans) et que l'augmentation tardive de la SUVmax signalait une récurrence tumorale quasi certaine.

Afin d'évaluer la fiabilité de l'algorithme dans le temps, il faut s'intéresser à l'évolution des patients ayant eu une TEP/TDM négative, infirmant une récurrence, ainsi qu'aux patients ayant présenté des critères de HRR radiologique sur des évaluations successives. En effet, parmi les patients qui ont présenté des signes radiologiques suspects durant leur suivi, 16 ont eu une TEP/TDM négative et n'ont jamais récidivé au cours de leur suivi. Ceci témoigne de l'excellente valeur prédictive négative de la TEP/TDM [26].

De plus, au sein de notre population, 6 patients ont présenté sur deux évaluations successives des critères de HRR radiologique. Parmi eux, 4 patients n'ont jamais récidivé, avec à chaque fois une TEP/TDM négative. Ils présentaient tous le même nombre de critères de HRR radiologique et conservaient des valeurs basses et stables de SUVmax, en faveur d'une rémission. En revanche, 2 patients ont présenté une aggravation radiologique à 6 mois d'intervalle avec l'apparition d'un nouveau critère de HRR sur l'évaluation suivante. La première TEP/TDM réalisée qui était négative, s'est positivée. Ces deux exemples montrent que la force de l'algorithme de Huang repose sur l'association des critères radiologiques de récurrence et l'utilisation de la TEP/TDM, celle-ci permettant un « rattrapage » des erreurs diagnostiques. L'ensemble de ces éléments témoigne de la fiabilité et de la robustesse de l'algorithme dans le temps.

Lorsque nous concentrons notre analyse sur les critères de HRR radiologique, plusieurs éléments intéressants apparaissent. Il semble que l'utilisation de la TEP/TDM puisse être adaptée à la nature de ces critères et à leur nombre.

En effet, on constate que tous les patients ayant 3 ou plus de 3 critères de HRR radiologique, ont eu une TEP/TDM positive et ont récidivé. L'association de 3 critères ou plus [21] semble être fortement corrélée à une récurrence tumorale rendant l'utilisation de la TEP/TDM inutile dans cette situation.

En ce qui concerne les patients qui n'ont présenté qu'un seul signe radiologique suspect, il apparaît nécessaire de distinguer ceux qui ont présenté un critère de HRR radiologique en rapport avec la tumeur primitive traitée, de ceux qui ont présenté un critère évocateur d'une récurrence régionale (apparition d'un épanchement pleural homolatéral et apparition ou augmentation de taille d'une adénopathie médiastinale). En effet, tous les patients sauf un, qui ont présenté un critère de HRR radiologique évocateur d'une récurrence locale, ont eu une

TEP/TDM négative. Ces résultats suggèrent que la présence d'un seul critère suspect de récurrence locale est peu corrélée à une récurrence tumorale. L'utilisation de la TEP/TDM dans cette situation pourrait alors être discutée et une surveillance pourrait être envisagée afin de rechercher une aggravation radiologique sur l'évaluation suivante, évocatrice d'une récurrence.

Parmi les 4 patients qui ont récidivé et qui ne présentaient qu'un seul critère de HRR, 3 patients présentaient des adénopathies médiastinales suspectes, confirmées par la TEP/TDM dont 2 avec une évolutivité métastatique synchrone à distance. Cette dernière semble donc indispensable, quel que soit le nombre de critères de HRR radiologique retrouvé, tant qu'il existe une suspicion de récurrence régionale (ganglionnaire et/ou pleurale) afin de rechercher des localisations à distance (contre-indiquant un geste chirurgical de rattrapage et orientant vers un traitement systémique).

Parmi les patients qui ont présenté 2 critères de HRR radiologique, on constate que la moitié des patients a récidivé et que l'autre moitié était en rémission. La TEP/TDM apparaît donc très intéressante chez ces patients puisqu'elle permet de reclasser environ la moitié des patients en rémission carcinologique [17].

L'analyse des récurrences sur les 3 cohortes montre que la majorité d'entre elles survenait à 12 mois et qu'il s'agissait essentiellement de récurrence locale. L'hypothèse la plus probable est qu'il ne s'agirait pas d'une véritable récurrence mais d'une poursuite évolutive locale en raison d'un échec de stérilisation du foyer tumoral par la radiothérapie stéréotaxique. L'intervalle de temps nécessaire au diagnostic correspondrait très vraisemblablement à la durée de la repopulation tumorale. Cette donnée est fondamentale si l'on se positionne dans la situation où le patient est opérable. En effet, la fenêtre de prise en charge afin de proposer au patient une chirurgie de rattrapage se situerait à 12 mois de la fin de l'irradiation. Une surveillance accrue pourrait alors être proposée durant cette période.

Une autre donnée intéressante émerge de nos résultats, déjà décrite dans la littérature. En effet, lorsque l'on regarde les récurrences tumorales, on constate que seules 15% surviennent pour des tumeurs classées T1 contre 37% pour des tumeurs classées T2. Ceci témoigne donc d'un moins bon contrôle local des tumeurs classées T2 traitées par radiothérapie stéréotaxique.

Dunlap [17] a montré que la taille tumorale constituait un facteur prédictif de récurrence, et d'autres travaux [11,14,32] ont montré que le taux de contrôle local des tumeurs classées T2

était inférieur à celui des tumeurs classées T1. Dans l'étude d'Onishi et al. [7], le contrôle local à 5 ans des tumeurs T1 était de 92% versus 73% pour les tumeurs T2.

Plusieurs hypothèses sont avancées afin d'expliquer cette différence notamment la présence d'un contingent de cellules hypoxiques et de cellules souches tumorales radio-résistantes plus important dans les tumeurs T2, une maladie microscopique probablement plus évoluée que pour les tumeurs T1 et une plus grande hétérogénéité dans la distribution de dose au sein des tumeurs de grande taille.

Deux stratégies thérapeutiques semblent intéressantes afin d'améliorer le contrôle local de ces tumeurs : soit une escalade de dose en adoptant par exemple le schéma de 3 fractions de 22Gy afin de délivrer une dose totale de 66Gy au sein de la tumeur (BED de 211,2Gy) [10,28], soit l'association d'une chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie stéréotaxique. Cette stratégie semble être la plus appropriée car on observe plus de récurrences loco-régionales chez les patients ayant une tumeur classée T2, témoin d'une maladie microscopique plus étendue, que pour les tumeurs classées T1. Chen et al. [33], dans leur étude rétrospective, ont montré une tendance à l'amélioration de la survie globale et à la diminution des récurrences locales et métastatiques chez les patients traités par radiothérapie stéréotaxique et chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine sans majoration de la toxicité pulmonaire.

La principale limite de notre travail est le nombre élevé de perdus de vue responsable du nombre restreint de données à 24 et 36 mois, malgré une population d'étude assez conséquente. Beaucoup de patients ont poursuivi leur surveillance dans les centres situés à proximité de leur domicile (lieu du diagnostic initial). Nombreux sont ceux qui n'ont bénéficié que de leur radiothérapie stéréotaxique dans notre service, Tours représentant un centre de recours au niveau régional.

Les autres limites sont l'absence de preuve histologique lors du diagnostic initial et lors des récurrences tumorales ainsi que le caractère rétrospectif de notre travail.

## CONCLUSION

L'utilisation des critères de HRR radiologique semble beaucoup plus pertinente que l'utilisation des critères RECIST dans l'évaluation de la réponse thérapeutique après radiothérapie stéréotaxique.

L'association de ces critères de HRR avec l'utilisation de la TEP/TDM comme décrite dans l'algorithme, permet un diagnostic fiable des récurrences tumorales.

La TEP/TDM semble intéressante pour des valeurs élevées de SUVmax ainsi que chez les patients présentant 2 critères de récurrence ou une suspicion de récurrence régionale. En revanche, son utilisation reste discutable chez les patients présentant un seul critère de récurrence locale radiologique et inutile chez ceux présentant 3 critères ou plus.

Une TEP/TDM positive avec des valeurs de SUVmax qui s'élèvent mais restent inférieures à 5 doit conduire à poursuivre la surveillance et non pas à intervenir.

L'utilisation de l'algorithme de Huang en pratique courante apparaît légitime, ce d'autant plus que les indications de traitement par radiothérapie stéréotaxique se multiplient et pourraient concerner un jour des patients opérables. Une vigilance accrue chez ces patients, sera nécessaire au cours de la première année en raison du manque de fiabilité de la TEP/TDM dans les 6 premiers mois et du nombre important de récurrences locales survenant dans les 12 premiers mois.

Afin d'améliorer le contrôle local des CBNPC classés T2N0M0, plusieurs stratégies thérapeutiques existent, notamment la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie stéréotaxique, mais doivent faire l'objet d'une validation clinique par des études prospectives.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. INCa, rapport 2014 : « Les cancers en France ».
2. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e278S – 313S.
3. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol*. 2000 Mar;18(2):106–15.
4. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jun;71(6):1759–64.
5. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008 Jan;3(1):46–52.
6. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, 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 Jul;2(7 Suppl 3):S94–100.
7. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5):1352–8.
8. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer*. 2010 Apr;68(1):72–7.
9. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Dec 1;93(5):989–96.
10. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, 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 Nov 1;75(3):677–82.
11. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Dec 1;63(5):1427–31.

12. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):630–7.
13. Huang K, Dahele M, Senan S, Guckenburger M, Rodrigues G, Ward A, et al. Radiographic Changes After Lung Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) -- Can We Distinguish Fibrosis From Recurrence? A Systematic Review of the Literature. *Pract Radiat Oncol.* 2013 Jun;3(2 Suppl 1):S11–2.
14. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. *Radiother Oncol.* 2010 Jan;94(1):1–11.
15. Dahele M, Palma D, Lagerwaard F, Slotman B, Senan S. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011 Jul;6(7):1221–8.
16. Takeda A, Kunieda E, Takeda T, Tanaka M, Sanuki N, Fujii H, 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 Mar 15;70(4):1057–65.
17. Dunlap NE, Yang W, McIntosh A, Sheng K, Benedict SH, Read PW, 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 Dec 1;84(5):1071–7.
18. Matsuo Y, Nagata Y, Mizowaki T, Takayama K, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *Int J Clin Oncol.* 2007 Oct;12(5):356–62.
19. Mattonen SA, Palma DA, Haasbeek CJA, Senan S, Ward AD. Distinguishing radiation fibrosis from tumour recurrence after stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer: a quantitative analysis of CT density changes. *Acta Oncol.* 2013 Jun;52(5):910–8.
20. Kato S, Nambu A, Onishi H, Saito A, Kuriyama K, Komiyama T, et al. Computed tomography appearances of local recurrence after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung carcinoma. *Jpn J Radiol.* 2010 May;28(4):259–65.
21. Huang K, Senthil S, Palma DA, Spoelstra FOB, Warner A, Slotman BJ, et al. High-risk CT features for detection of local recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013 Oct;109(1):51–7.
22. Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, Forquer JA, Lin P-F, Lo SS, et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007 May;56(2):229–34.

23. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW, Lin P-F, Tann M, Yiannoutsos CT, et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3):789–95.
24. Matsuo Y, Nakamoto Y, Nagata Y, Shibuya K, Takayama K, Norihisa Y, et al. Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Radiother Oncol.* 2010 Nov;97(2):200–4.
25. Vahdat S, Oermann EK, Collins SP, Yu X, Abedalthagafi M, Debrito P, et al. CyberKnife radiosurgery for inoperable stage IA non-small cell lung cancer: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography serial tumor response assessment. *J Hematol Oncol.* 2010;3:6.
26. Zhang X, Liu H, Balter P, Allen PK, Komaki R, Pan T, et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Aug 1;83(5):1558–65.
27. Nakajima N, Sugawara Y, Kataoka M, Hamamoto Y, Ochi T, Sakai S, et al. Differentiation of tumor recurrence from radiation-induced pulmonary fibrosis after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer: characterization of 18F-FDG PET/CT findings. *Ann Nucl Med.* 2013 Apr;27(3):261–70.
28. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003 Nov;124(5):1946–55.
29. Koenig TR, Munden RF, Erasmus JJ, Sabloff BS, Gladish GW, Komaki R, et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Jun;178(6):1383–8.
30. Kimura T, Matsuura K, Murakami Y, Hashimoto Y, Kenjo M, Kaneyasu Y, 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 Oct 1;66(2):483–91.
31. Trovo M, Linda A, El Naqa I, Javidan-Nejad C, Bradley J. Early and late lung radiographic injury following stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Lung Cancer.* 2010 Jul;69(1):77–85.
32. Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takahashi C, et al. A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2007 Dec;85(3):429–34.
33. Chen Y, Guo W, Lu Y, Zou B. Dose-individualized stereotactic body radiotherapy for T1-3N0 non-small cell lung cancer: long-term results and efficacy of adjuvant chemotherapy. *Radiother Oncol.* 2008 Sep;88(3):351–8.

## CAMUS François

52 pages – 6 tableaux

### **Résumé :**

#### **Introduction :**

L'évaluation de la réponse thérapeutique après irradiation en condition stéréotaxique (RTS) des lésions pulmonaires reste difficile en raison des réactions parenchymateuses inflammatoires post-radiques. L'analyse morphologique des images scannographiques a permis de proposer 9 critères de haut risque de récurrence (HRR) radiologique semblant être plus sensibles et plus spécifiques pour discriminer une récurrence tumorale de la fibrose post-radique. Huang et son équipe ont proposé un algorithme de surveillance basé sur l'utilisation de ces différents critères radiologiques en association à la TEP/TDM, afin de détecter précocement une récurrence tumorale. L'objectif de notre travail était d'appliquer rétrospectivement cet algorithme à l'ensemble des patients porteurs d'un CBNPC classé T1T2N0M0, inopérables, traités par radiothérapie stéréotaxique au CHU de Tours, afin d'en évaluer la fiabilité.

#### **Matériels et Méthodes :**

94 patients ayant un CBNPC classé T1T2N0M0, traités entre juin 2010 et juin 2015 par radiothérapie stéréotaxique robotisée au Cyberknife, ont pu être sélectionnés pour cette étude. Chaque patient a bénéficié d'une TEP/TDM au <sup>18</sup>F-FDG pré-thérapeutique évaluant le métabolisme tumoral initial, et d'un suivi scannographique semestriel jusqu'à 36 mois. Chaque scanner a fait l'objet d'une relecture systématique à la recherche des 9 critères de HRR radiologique. Nous avons ensuite appliqué rétrospectivement l'algorithme en fonction de la présence ou non de ces critères.

#### **Résultats :**

Parmi les 94 patients, 40.5% (38 patients) ont présenté au cours de leur suivi des critères de HRR radiologique : 34% (13 patients) lors de l'évaluation à 6 mois, 42% (16 patients) à 1 an et seulement 24% (9 patients) après 18 mois. Il s'agissait de critères liés à la seule modification de la lésion traitée dans 74% des cas (30 patients) alors que 8 patients ont présenté une évolution ganglionnaire ou métastatique, avec ou sans évolution locale, signant sans ambiguïté une évolution que la TEP/TDM a confirmée.

Seuls 47% (14 patients) des 30 patients restant, ont présenté une TEP/TDM positive et pouvaient être considérés en récurrence. La majorité des récurrences tumorales sont survenues à 12 mois. Leur évolution clinique au cours du temps a confirmé ce statut chez 10 patients, 4 ayant normalisés leur imagerie lors du contrôle suivant (Faux-positifs). La suspicion de récurrence de 3 des 4 patients est survenue à 6 mois avec une SUVmax supérieure à la baseline mais toujours inférieure à 5.

Parmi les 18 patients avec des critères de HRR et une TEP/TDM négative, 2 patients ont augmenté leur nombre de critères HRR lors du contrôle radiologique suivant avec une TEP/TDM qui s'est positivée. 4 autres patients ont présenté sur 2 évaluations successives des critères de HRR avec une TEP/TDM négative, et le nombre de critères est resté stable au cours du temps. Le nombre de critères de HRR n'a pas été retrouvé comme facteur prédictif de la récurrence, si ce n'est qu'un seul patient avec 1 seul critère a récidivé. Les tumeurs T2 sont également associées à un pourcentage de récurrence plus élevé que les T1 (37% contre 15%).

#### **Conclusion :**

Notre étude suggère que l'utilisation de l'algorithme de Huang devrait permettre de détecter précocement une évolution tumorale après RTS pulmonaire avec un taux de faux négatif de moins de 5%. Une TEP/TDM positive avec des valeurs de SUVmax qui s'élèvent mais restent inférieures à 5 doit conduire à poursuivre la surveillance et non pas à intervenir. Les patients atteints d'un CBNPC classé T2 devraient faire l'objet d'une escalade thérapeutique.

**Mots clés :** Cancers bronchiques non à petites cellules, Radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, Cyberknife, Critères de haut risque de récurrence radiologique, TEP/TDM, Algorithme de Huang.

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Gilles CALAIS  
Directrice de thèse : Professeur Isabelle BARILLOT  
Membres du Jury : Professeur Maria Joao SANTIAGO-RIBEIRO  
Docteur Eric PICHON  
Docteur Elise CHAMPEAUX-ORANGE  
Docteur Arnaud GEFFRAY