

Année 2021/2022

N°

## Thèse

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

par

**Alizée CAMPS--MALEA**

Née le 09/01/1995 à Chambray-Les-Tours (37)

### TITRE :

**IRRADIATION EN CONDITIONS STEREOTAXIQUES PAR LE  
CYBERKNIFE DES ADENOPATHIES MEDIASTINALES :  
EFFICACITE ET TOXICITE**

Présentée et soutenue publiquement le 25 février 2022 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Gilles Calais, Oncologie Radiothérapie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Claude Linassier, Oncologie Médicale, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Yann Venel, Médecine nucléaire, PH, CHU - Tours

Docteur Eric Pichon, Pneumologie, PH, CHU - Tours

Directrice de thèse : **Professeur Isabelle BARILLOT, Oncologie Radiothérapie , Faculté de Médecine - Tours**

## 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 Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOURC'H, Recherche

### RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

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 Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

## PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian ..... Biochimie et biologie moléculaire  
ANGOULVANT Denis ..... Cardiologie  
APETOH Lionel ..... Immunologie  
AUPART Michel ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BABUTY Dominique ..... Cardiologie  
BAKHOS David ..... Oto-rhino-laryngologie  
BALLON Nicolas ..... Psychiatrie ; addictologie  
BARILLOT Isabelle ..... Cancérologie ; radiothérapie  
BARON Christophe ..... Immunologie  
BEJAN-ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie clinique  
BERHOUEZ Julien ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BERNARD Anne ..... Cardiologie  
BERNARD Louis ..... Maladies infectieuses et maladies tropicales  
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .... Biologie cellulaire  
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire  
BONNET-BRILHAULT Frédérique ..... Physiologie  
BOURGUIGNON Thierry ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
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  
CORCIA Philippe ..... Neurologie  
COTTIER Jean-Philippe ..... Radiologie et imagerie médicale  
DEQUIN Pierre-François..... Thérapeutique  
DESOUBEAUX Guillaume..... Parasitologie et mycologie  
DESTRIEUX Christophe ..... Anatomie  
DIOT Patrice ..... Pneumologie  
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... Anatomie & cytologie pathologiques  
DUCLUZEAU Pierre-Henri ..... Endocrinologie, diabétologie, et nutrition  
EL HAGE Wissam ..... Psychiatrie adultes  
EHRMANN Stephan ..... Médecine intensive – réanimation  
FAUCHIER Laurent ..... Cardiologie  
FAVARD Luc ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique

FOUGERE Bertrand ..... Gériatrie  
 FOUQUET Bernard ..... Médecine physique et de réadaptation  
 FRANCOIS Patrick ..... Neurochirurgie  
 FROMONT-HANKARD Gaëlle ..... Anatomie & cytologie pathologiques  
 GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
 GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
 GOUPILLE Philippe ..... Rhumatologie  
 GRUEL Yves ..... Hématologie, transfusion  
 GUERIF Fabrice ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction  
 GUILLON Antoine ..... Médecine intensive – réanimation  
 GUYETANT Serge ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
 GYAN Emmanuel ..... Hématologie, transfusion  
 HALIMI Jean-Michel ..... Thérapeutique  
 HANKARD Régis..... Pédiatrie  
 HERAULT Olivier ..... Hématologie, transfusion  
 HERBRETEAU Denis ..... Radiologie et imagerie médicale  
 HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire  
 IVANES Fabrice ..... Physiologie 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  
 MARCHAND-ADAM Sylvain ..... Pneumologie  
 MARRET Henri ..... Gynécologie-obstétrique  
 MARUANI Annabel ..... Dermatologie-vénéréologie  
 MEREGHETTI Laurent ..... Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 MITANCHEZ Delphine ..... Pédiatrie  
 MORINIERE Sylvain ..... Oto-rhino-laryngologie  
 MOUSSATA Driffa ..... Gastro-entérologie  
 MULLEMAN Denis ..... Rhumatologie  
 ODENT Thierry ..... Chirurgie infantile  
 OUAISSI Mehdi ..... Chirurgie digestive  
 OULDAMER Lobna ..... Gynécologie-obstétrique  
 PAINTAUD Gilles ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
 PATAT Frédéric ..... Biophysique et médecine nucléaire  
 PERROTIN Franck ..... Gynécologie-obstétrique  
 PISELLA Pierre-Jean ..... Ophtalmologie  
 PLANTIER Laurent ..... Physiologie  
 REMERAND Francis ..... Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence  
 ROINGEARD Philippe ..... Biologie cellulaire  
 ROSSET Philippe ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 RUSCH Emmanuel ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention

SAINT-MARTIN Pauline ..... Médecine légale et droit de la santé  
SALAME Ephrem ..... Chirurgie digestive  
SAMIMI Mahtab ..... Dermatologie-vénérologie  
SANTIAGO-RIBEIRO Maria ..... Biophysique et médecine nucléaire  
THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... Pédiatrie  
TOUTAIN Annick ..... Génétique  
VAILLANT Loïc ..... Dermato-vénérologie  
VELUT Stéphane ..... Anatomie  
VOURC'H Patrick ..... Biochimie et biologie moléculaire  
WATIER Hervé ..... Immunologie  
ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## PROFESSEURS ASSOCIES

---

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

## PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE

---

MC CARTHY Catherine ..... Anglais

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra ..... Médecine interne  
BARBIER Louise..... Chirurgie digestive  
BINET Aurélien ..... Chirurgie infantile  
BISSON Arnaud ..... Cardiologie (CHRO)  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie

CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication  
 CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo ..... Rhumatologie (au 01/10/2021)  
 CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie  
 DENIS Frédéric ..... Odontologie  
 DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
 DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
 ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie  
 FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie  
 FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
 GOUILLEUX Valérie..... Immunologie  
 GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
 HOARAU Cyrille ..... Immunologie  
 LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
 LEFORT Bruno ..... Pédiatrie  
 LEGRAS Antoine..... Chirurgie thoracique  
 LEMAIGNEN Adrien ..... Maladies infectieuses  
 MACHET Marie-Christine ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
 MOREL Baptiste ..... Radiologie pédiatrique  
 PARE Arnaud ..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
 PIVER Éric ..... Biochimie et biologie moléculaire  
 REROLLE Camille ..... Médecine légale  
 ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire  
 SAUTENET Bénédicte ..... Thérapeutique  
 STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
 STEFIC Karl ..... Bactériologie  
 TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
 VUILLAUME-WINTER Marie-Laure ..... Génétique

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences  
 NICOGLOU Antonine ..... Philosophie – histoire des sciences et des techniques  
 PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire  
 RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

---

BARBEAU Ludivine ..... Médecine Générale  
 ETTORI-AJASSE Isabelle..... Médecine Générale  
 PAUTRAT Maxime ..... Médecine Générale  
 RUIZ Christophe ..... Médecine Générale  
 SAMKO Boris ..... Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

---

BECKER Jérôme .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne .....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille .....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire .....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier

### Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine .....	Orthoptiste
SALAME Najwa .....	Orthoptiste

### 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 :

## **Aux membres du jury,**

A ma directrice de thèse, **Madame la Professeur Isabelle Barillot**, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci d'avoir pris le temps de corriger ce travail et de m'apporter votre précieux savoir. Merci pour vos conseils. Merci pour votre bienveillance lors de mon stage. Je tiens à vous témoigner mon profond respect.

Au président du jury, **Monsieur le Professeur Gilles Calais**, vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Merci de m'avoir fait partager votre expérience et de m'avoir bien accueillie dans votre service depuis si longtemps. Je tiens à vous témoigner mon profond respect.

A **Monsieur le Professeur Claude Linassier**, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour toutes ces années, depuis mes premiers jours d'étudiante, où vous m'avez transmis vos connaissances et le goût pour la médecine. Merci pour votre bienveillance. Je tiens à vous témoigner mon profond respect.

A **Monsieur le Docteur Venel**, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je tiens à vous témoigner mon profond respect.

A **Monsieur le Docteur Pichon**, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je tiens à vous témoigner mon profond respect.

**Merci à tous ceux qui ont croisé ma route au cours de ma formation.** A ceux et celles que l'on croise chaque jour, aux équipes avec lesquelles j'ai pu travailler, et aux patients qui nous rappellent pourquoi l'on a choisi ce métier.

## ***A l'équipe du CORAD,***

Merci à toute l'équipe de m'avoir soutenue pendant ce premier semestre où j'ai appris à être interne. Merci à Ossama, Guillaume, Aurélien, Alice pour votre gentillesse, pour avoir répondu à toutes mes questions de socle et merci d'avoir été là pour m'aider. Merci au Docteur Sophie Chapet pour avoir partagé votre savoir, toujours avec bienveillance depuis l'externat et pour votre gentillesse. Merci au Docteur Yoann Pointreau pour votre aide dans ce travail, merci pour votre sympathie et votre disponibilité.

Merci à l'équipe d'hospitalisation.

Merci à toute l'équipe de médecins, manipulateurs, cadre, et particulièrement Pascal, Julie, Céline, Messaline et Cécile pour m'avoir aidée dans mon recueil de données.

Merci à toute l'équipe de secrétaires Muriel, Patricia, Laurence, Yvette pour votre gentillesse, votre compréhension et votre aide lors de mes premières consultations.

***A l'équipe de Blois,*** merci au Docteur Olivier Arsène de m'avoir accueillie dans votre service et pour tout ce que vous m'avez appris. Merci aux Docteurs El Yamani et Dolléans de m'avoir fait découvrir l'hématologie avec votre bonne humeur. Merci à toute l'équipe d'HDJ et d'hospitalisation pour votre accueil. Merci pour ce semestre à vos côtés, j'en garde un très bon souvenir.

***A l'équipe d'Orléans,*** merci au Docteur Wachter pour m'avoir accueillie dans votre service et d'avoir fait partager votre expérience. Merci aux Docteurs Elise Champeaux-Orange, Mélanie Fesneau, Hélène Taste et Olivier Munier d'avoir pris le temps de m'accompagner dans mon travail au cours de ce semestre et de m'avoir transmis votre savoir avec le sourire et la bonne humeur. Merci à toutes les équipes avec qui j'ai travaillé durant ce semestre malgré les débuts du COVID !

*A l'équipe du CORT*, merci à toute l'équipe. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour l'autonomie que vous m'avez accordée et pour tous ces bons moments passés ensemble. Merci pour ce semestre incroyable avec vous.

Merci Pierre Etienne pour tout ce que vous m'avez appris, de m'avoir fait partager votre expérience et pour votre gentillesse.

Merci Thomas de m'avoir accueillie pour ce super semestre très enrichissant, merci d'avoir partagé ton expérience, merci pour ta gentillesse. Merci pour tes attentions et tes précieux conseils. Hâte d'aller en congrès !

Merci Aurélien pour tout ce que tu m'as appris, pour ta rigueur et ta bienveillance, pour ton aide et ton soutien depuis le début de l'internat. Merci de m'avoir donné envie de faire de la radiothérapie lors de mon externat. Tu as toujours été un modèle pour moi au long de ces années.

Merci Tevy pour ce stage et pour tous les bons moments qui ont suivi ! Merci pour tout, vivement la suite !

Merci Guillemette et Pierre pour votre accueil, votre patience et votre gentillesse.

Merci Philippe, pour ta gentillesse, ton aide et ton partage précieux d'expérience sur les prises en charge, et à nos bons souvenirs de DU !

Et merci à toute l'équipe médicale, l'équipe d'infirmières, aides-soignants, physiciens, manipulateurs, super équipe de secrétaires, Natacha, et tous ceux avec qui j'ai travaillé et qui ont su rendre chaque journée agréable.

*A l'équipe d'oncologie médicale du CHU*, merci aux Docteurs Catherine Barbe, Hélène Vegas, Bérangère Narciso, Marion Stacoffe, Mathilde Cancel, Elise Douard-Tournet, Marie-Agnès By, Morgane Caulet et Professeur Lecomte pour m'avoir accueillie dans votre service depuis mes stages d'externe, merci pour mes premiers stages qui ont su confirmer mon attrait pour cette spécialité et qui ont orienté mon choix, pour votre bonne humeur au quotidien et d'avoir partagé vos connaissances.

*A l'équipe de Gustave Roussy*, merci pour tout. J'ai passé un été parisien inoubliable à vos côtés. Merci de m'avoir transmis votre savoir et votre expérience. Merci à toute l'équipe de l'institut pour votre bienveillance, vos sourires et votre accueil si chaleureux.

Merci au Professeur Eric Deutsch de m'avoir accueillie dans votre département. Un grand merci au Docteur Sofia Rivera de m'avoir accueillie dans votre groupe et d'avoir pris le temps de partager votre expérience et vos compétences avec nous. Merci pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés. Merci de la confiance que vous m'avez accordée. Merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre bienveillance. C'était un vrai plaisir de travailler avec vous et toute l'équipe. Merci Jérôme pour ce passage en comité digestif qui m'a énormément apporté et pour ta bonne humeur au quotidien !

Merci aux Docteurs Kevin Berthelot, Marjolaine Ung, Sophie Bockel, Dhermain, Louvel, Bolle, Ezra, Bathilly, Roberti, Folino, Sellami de m'avoir permis de travailler avec vous et pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ces six mois. Merci aux physiciens, secrétaires et particulièrement à Florence, manipulateurs et à toute l'équipe.

*A l'équipe de radiologie de Bretonneau*, merci de me faire découvrir votre spécialité lors de ce semestre, d'enrichir mes connaissances qui seront indispensables à mon exercice futur et de m'accueillir parmi vous si chaleureusement.

## **A mes amis de toujours et aux nouvelles rencontres.**

*Depuis si longtemps,*

**Marie**, la première, merci pour cette belle amitié depuis 27 ans. Lili & Mimi pour la vie. A tout ce que nous avons vécu depuis tout ce temps et surtout à toutes les folies qu'il nous reste à faire !

**Léa**, merci pour ton amitié et tes conseils depuis la tendre enfance. Hâte de partager encore beaucoup de temps avec toi.

**Lucie**, toi qui m'a vue grandir depuis le bas du chemin, tes gentils messages m'ont beaucoup touchée au cours de ces dernières années, j'espère que nous aurons plus de temps à partager à l'avenir.

**Jordan**, depuis le collège nous nous suivons et le temps n'a fait que nous rapprocher, merci pour cette belle amitié.

A mes anciens amis de LCP, et particulièrement à toi **Ombeline**, mon acolyte pendant ces trois années. J'ai hâte de te revoir et de rencontrer ta petite famille.

### *Aux années fac,*

**Estelle**, depuis la première année, rencontrée sur les bancs du tutorat dès la prérentrée, nos chemins se sont rapidement séparés sans jamais nous éloigner. Merci d'être là dans ma vie. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis tout ce temps il me faudrait une thèse entière pour tout lister. Je te souhaite plein de bonheur avec **Max** pour la suite. Hâte de partager ce bonheur avec toi. J'ai tellement de chance de t'avoir dans ma vie !

**Amélie, Anais, Blandine, Charlène, Claire, Hortense, Margot** depuis le début des études et pour la vie entière, toujours soudées, à nos années d'études, à nos vacances, à nos soirées, à notre conversation, à la vie ! Merci d'être là, j'ai tellement de chance de vous avoir. Vous m'êtes indispensables.

**JB**, merci d'avoir été là depuis la P2, à tous nos souvenirs, les études, les révisions, nos soirées, les festivals, merci d'avoir toujours été présent pour les bons moments et les moments de doute, je tiens beaucoup à toi et à notre amitié.

**Clément**, merci pour tous ces moments partagés, pour ta gentillesse et surtout pour ton humour sans faille !

**Paul et Benjamin**, merci pour tout les gars, j'ai tellement de chance de vous avoir dans ma vie. Merci d'avoir acheté en face de chez moi c'est bien plus pratique ! Merci pour les diners chez vous où l'on se sent toujours bien. Merci d'avoir décoré mon appartement avec goût au fil de mes anniversaires, merci d'être toujours présents ! Je tiens à vous.

Merci à **la team des Dinos** pour ces supers weekends et ces liens que nous arrivons à garder depuis la fin de l'externat, ils sont précieux ! Hâte d'être au prochain !

**Emma**, à l'AFGSU qui a permis de nous rapprocher pendant l'externat et à nos beaux voyages de la Croatie à Tenerife, je n'en garde que de merveilleux souvenirs.

**Sophie**, merci d'être là depuis toutes ces années. Ton amitié compte beaucoup pour moi. Hâte de découvrir les belles surprises que nous réserve la vie.

**Lucie et bébé Jojo**, nos moments sont toujours une bouffée de fraîcheur qui font beaucoup de bien ! Hâte de partager encore du temps avec toi ! Merci d'être là !

A l'équipe de Séville, a los sevillanos, où j'ai passé un stage d'été d'externe inoubliable et particulièrement à **Luis de la Cruz** pour m'avoir accueillie dans votre service dans cette merveilleuse ville et pour m'avoir donné envie de faire de l'oncologie, et merci à **Coral**, mi amiga tengo prisa por verte. Et **Konrad** merci pour ton amitié depuis la Pologne, chaque fois c'est un plaisir de recevoir tes messages, nos vemos pronto por seguro.

**Matthieu, Perrine, Hannah** merci d'avoir été là pour moi pendant toutes ces années. Merci Matthieu pour tes précieux conseils et ta gentillesse. Je pense à vous malgré la distance et j'ai hâte de vous retrouver.

Un grand merci à **la team du boot camp**. Tout particulièrement à **Maud et Alexis** pour la deuxième partie de soirée, toujours présents. Aux anciens qui m'ont donné envie de me dépasser en course à pied et avec qui j'ai passé de supers moments pendant l'externat et aux nouveaux qui se sont joints au groupe. Merci pour toutes ces supers soirées du mercredi et ces belles rencontres !

### *A l'internat,*

Merci à **mes co-internes** au fil des stages pour les bons moments passés ensemble, Nicolas, Cedric, Sofia, Astrid, Laurie, Sarah, Florence, Elise, Marion, Anna, Laurène, Antoine, Marine, Manon, Guillaume, Adeline, Mathieu ... Merci à mes co-internes de radiologie de prendre le temps de partager votre expérience et pour votre gentillesse au quotidien, c'est un plaisir de découvrir votre univers. Et merci à mes co-internes de soirée de début d'internat et aux baronnades !

**Yacine**, mon binôme, le meilleur co-interne que l'on puisse avoir, merci pour tout depuis le début, pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes conseils de guide parisien, ton aide précieuse quand j'en ai eu besoin.

**Fanny et Jeremie**, merci pour votre amitié depuis le début de l'internat. Et merci de souder encore plus notre promo ! On a de la chance !

**Romaine**, merci pour ton amitié précieuse, pour toutes ces soirées autour d'un verre à refaire le monde et nos vies. Vivement la suite !!

**Andrea**, à notre rencontre lors de mon premier congrès, à notre amitié qui en a suivi, merci pour ta gentillesse et pour tes bons conseils, je te souhaite plein de bonheur pour la future vie qui t'attend. Hâte de te revoir vite dans la montagne ou ailleurs !

**Aude et Antoine**, merci pour votre amitié, ne changez rien, je suis très heureuse de vous avoir rencontrés en début d'internat, merci pour ces footings, ces bons moments et toutes ces soirées. Hâte de partager encore du temps ensemble.

**Alex**, merci pour ce semestre à Blois où nous nous sommes rencontrés, pour ton covoiturage, ta patience à m'écouter tout le trajet, ton aide si précieuse pour faire mes stats lors de cette thèse et à ton amitié qui m'est très chère, hâte de partager du temps avec **Céline et la petite Cassandre** !

**Clara**, merci pour tous ces bons moments depuis notre stage à Orléans, merci d'avoir été là pour m'aider à surmonter les confinements, merci pour ces diners dans ton appart de rêve, à nos discussions, aux pâtes à la truffe, à toutes nos futures petites soirées, j'ai hâte ! Merci pour ta présence et tes bons conseils, merci pour tout ! Vivement la suite de l'aventure !

**Marion**, ma coloc d'Orléans, merci pour ces retrouvailles, hâte de partager à nouveau du temps ensemble avec ton sourire et ta bonne humeur !

A **Axelle et Remi**, merci d'être venus me chercher pour courir à l'aube lors des couvre feux, merci pour votre amitié, toujours un grand plaisir de partager du temps avec vous lors d'un run ou autour d'un verre, ne changez pas !

Aux parisiens, aux parisiennes, à toute la **team Adidas Runners** pour ces moments géniaux, à **Marie-Caroline** pour votre accueil, pour cet été inoubliable. **Jess**, super rencontre, merci pour ton amitié, pour toutes nos discussions, pour nos folles vies, à toutes les belles surprises à venir. **Astrid, Lucie et Clara**, quelle chance de vous avoir rencontrées, j'adore revenir vous voir et nos soirées sont une réelle bouffée d'air frais, ne changez rien. Hâte de vivre de nouvelles aventures avec vous!

Merci à la team des chouchous IGR **Simon, Charlotte, Judith, Thomas, Hugo et Sabrina** pour ces supers moments, votre patience face à ma vie d'Emily in Paris, votre bienveillance et votre amitié lors de ce semestre, j'ai hâte de vous revoir très vite.

### **Merci à ma famille pour votre présence, pour votre patience et votre amour.**

A mes sœurs, je vous aime quoi qu'il arrive. Merci d'avoir toujours été là pour moi quand j'avais besoin de vous.

A **Charlotte**, je suis heureuse que tu suives ta voie et tes rêves. Je te souhaite de t'épanouir auprès de ton mari et du premier d'une longue série de bébés. A mon petit neveu. Je vous souhaite plein de bonheur et j'espère sincèrement le partager avec vous.

A **Julie**, ma petite sœur, tu as décidé de suivre le chemin de la médecine à ton tour. Je te souhaite de t'épanouir dans cette voie. Je suis fière de toi.

A **mon père**, merci de m'avoir transmis le goût de la course à pied et de répondre présent quand j'ai besoin de toi, je t'aime.

A **ma mère**, merci pour ton amour inconditionnel. Merci de m'avoir écoutée avec patience quand j'en avais besoin tout au long de ces années. Je suis fière de toi. N'en doute jamais. Je t'aime tellement.

A **mes grands-parents**, je ne vous dirai jamais assez à quel point vous êtes essentiels pour moi. Je suis certaine qu'il n'existe pas de meilleurs grands-parents au monde. Merci d'être toujours là pour moi. Vous êtes mon pilier. Je vous aime.

## RESUME :

**Introduction et but de l'étude :** La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (SBRT) occupe une place croissante dans le cadre du traitement local des adénopathies médiastinales. L'objectif principal de cette étude monocentrique rétrospective est d'évaluer l'efficacité de la SBRT des adénopathies médiastinales en termes d'absence de progression locale et de toxicité potentiellement induite. Les objectifs secondaires sont la survie globale et la survie sans progression de la cohorte ainsi que l'évaluation du délai d'introduction d'un traitement systémique au sein du sous-groupe des patients traités par SBRT seule et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour des progressions antérieures.

**Matériel et méthodes :** Les patients oligométastatiques traités de juin 2010 à septembre 2020 soit dans le cadre d'une récurrence locorégionale d'un cancer bronchique ou œsophagien soit dans le cadre de métastases médiastinales d'un cancer extra-thoracique ont été répertoriés. Ont été exclus de l'analyse les patients dont le suivi était inférieur à 6 mois. La toxicité a été gradée selon la CTCAEv.5. La progression locale a été analysée sur des critères de taille de l'adénopathie et de SUV. L'estimation de la survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

**Résultats :** Cinquante patients ont été inclus dont 15 porteurs de primitifs thoraciques (87% bronchiques) et 35 extra thoraciques (29% rénaux). Le suivi médian était de 27 mois (6-110 mois). Avec un âge médian à la rechute médiastinale de 64 ans (36-80 ans), 96% avaient un statut OMS de 0 ou 1. Tous étaient asymptomatiques. Le délai médian entre la fin du traitement primitif et la mise en évidence de l'adénopathie était de 40 mois (1-312 mois). Dix-huit patients (36%) ont progressé sur l'adénopathie traitée au cours du suivi. La survie sans progression locale à 6, 12 et 18 mois était respectivement de 94, 88 et 72%. Le taux de progression locale était significativement plus bas chez ceux ayant reçu 36 Gy en 6 fractions (66% de la cohorte) versus ceux ayant reçu un schéma différent et chez les patients traités pour une adénopathie médiastinale d'un primitif extra-thoracique. Deux œsophagites aiguës de grade 1 et une toxicité tardive à type de fibrose pulmonaire de grade 2 ont été décrites. La survie globale à 12, 18 et 24 mois était respectivement de 94, 85 et 82%. Vingt-deux pour cent de la cohorte n'ont jamais progressé au cours du suivi. La médiane de survie sans progression était de 13 mois. Vingt-et-un patients soit 42% de la cohorte ont été traités par SBRT seule et n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur. Parmi eux, 11 patients soit 52% du sous-groupe ont reçu un

traitement systémique au décours de la SBRT avec un délai médian d'introduction de 17 mois (5-52 mois) et 24% n'ont jamais progressé.

**Conclusion** : La SBRT des adénopathies médiastinales est un traitement bien toléré, de courte durée permettant de contrôler la maladie oligométastatique et de retarder l'introduction d'un traitement systémique chez des patients sélectionnés.

**Mots clés** : radiothérapie en conditions stéréotaxiques, CyberKnife, adénopathies médiastinales, cancer oligométastatique, traitement local

## ABSTRACT :

### **STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY FOR MEDIASTINAL LYMPH NODE WITH CYBERKNIFE : EFFICACY AND TOXICITY**

**Purpose** : The role of mediastinal lymph node (MLN) stereotactic body radiotherapy (SBRT) as local treatment is increasingly studied. The primary endpoint of this retrospective single-center study is to assess the efficacy of SBRT of mediastinal adenopathy in terms of freedom from local progression and potentially induced toxicity. Secondary endpoints are overall survival, progression free survival and the evaluation of the delay before introduction of systemic treatment in the subgroup of patients who did not receive systemic therapy for previous progression.

**Material and methods** : Oligometastatic patients treated from June 2010 to September 2020 were screened. Patients with a follow-up of less than 6 months were excluded from the analysis. Toxicity was graduated according to CTCAEv.5. Local progression was analysed on the basis of adenopathy size and SUV. Survival was estimated using the Kaplan Meier method.

**Results** : Fifty patients were included with 15 with locoregional progression of thoracic primitive (87% pulmonary primitive) and 35 with mediastinal metastasis of extrathoracic cancer (29% renal primitive). Median follow-up was 27 months (6-110 months). Median age was 64 years old (36-80 years old) and 96% were OMS status 0 or 1. All of them were asymptomatic. Median time between end of primary treatment and MLN highlighting was 40 months (1-312 months). Eighteen patients (36%) progressed on treated MLN during follow-up. Local progression free survival at 6, 12 and 18 months was respectively 94, 88 and 72%. The rate of local progression was significantly lower in those who received 36 Gy in 6 fractions (66% of the cohort) versus those who received a different treatment plan and in patients treated for mediastinal adenopathy of an extra-thoracic primary. Two grade 1 acute oesophagitis and 1 late toxicity as grade 2 pulmonary fibrosis were described. Overall survival at 12, 18 and 24 months was respectively 94, 85 and 82%. Twenty-two per cent of the cohort didn't progress during follow-up. Median progression free survival was 13 months. Twenty-one patients, 42% of the cohort were treated by SBRT alone and didn't receive any systemic treatment before. Among this subgroup, 11 patients (52% of the subgroup) received a systemic treatment following SBRT with a median introduction time of 17 months (5-52 months) and 24% didn't progress.

**Conclusion** : SBRT for MLN is a well tolerated, short-time duration local treatment that can control oligometastatic disease and delay the introduction of systemic therapy in selected patients.

**Keywords** : stereotactic body radiotherapy, CyberKnife, mediastinal lymph node, oligometastatic cancer, local treatment

# **TABLE DES MATIERES :**

Pages liminaires .....	1
ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION .....	20
MATERIEL ET METHODES .....	24
1. Protocole	
2. Procédure SBRT	
3. Objectifs de l'étude	
4. Analyses des données	
5. Statistiques	
RESULTATS.....	27
1. Description de la population	
i. Caractéristiques des patients	
ii. Caractéristiques du traitement SBRT	
2. Critère de jugement principal	
i. Absence de progression locale	
ii. Toxicité	
a. Toxicité aiguë	
b. Toxicité tardive	
iii. Analyse dosimétrique	
3. Critères de jugement secondaires	
i. Survie globale	
ii. Survie sans progression	
iii. Etude du sous-groupe traité par SBRT seule et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour des progressions antérieures	

DISCUSSION.....	40
BIBLIOGRAPHIE .....	46
ANNEXES .....	51
1. Annexe 1 : contraintes de tolérance aux organes à risque utilisées dans le service	
2. Annexe 2 : anatomie des aires ganglionnaires médiastinales	
3. Annexe 3 : exemples de dosimétrie	
4. Annexe 4 : poster présenté au congrès de la SFRO 2021	

## **ABBREVIATIONS :**

**CHU** : centre hospitalo-universitaire

**CK** : CyberKnife

**CIM10** : classification internationale des maladies à visée statistique, 10<sup>e</sup> révision

**CNIL** : commission nationale de l'informatique et des libertés

**CTCAE** : common terminology criteria for adverse events (critères de toxicité)

**CTV** : clinical target volume (volume cible clinique)

**ESMO** : european society for medical oncology

**EQD2** : dose équivalente en fractions de 2 Gy

**GTV** : gross tumor volume (volume tumoral macroscopique)

**Gy** : Gray

**IC** : indice de conformité

**IH** : indice d'homogénéité

**ICRU** : international commission on radiation units and measurements (commission internationale des unités et des mesures de radiation)

**MV** : MegaVolt

**OMS** : statut permettant de juger l'état d'autonomie d'une personne

**PTV** : planning target volume (volume cible planifié)

**SBRT** : stereotactic body radiation therapy (radiothérapie en conditions stéréotaxiques)

**SFRO** : société française de radiothérapie oncologique

**SUV** : standardized uptake value (valeur de fixation normalisée)

**TDM** : tomodensitométrie (scanner)

**TDM TEP** : tomographie par émission de positon

## INTRODUCTION :

L'irradiation en conditions stéréotaxiques permet la délivrance de fortes doses dans un petit volume tumoral tout en limitant la toxicité. C'est un traitement local non invasif, de courte durée car délivré sur le mode hypofractionné avec une efficacité biologique qui a sa place dans l'arsenal des traitements ablatifs. Cette technique est utilisée dans de nombreuses situations. La SBRT est en pleine expansion avec des publications récentes portant sur différentes localisations et suggérant un bon contrôle local tout en minimisant la majorité du temps la toxicité (1). Parmi les sites souvent traités par la SBRT, les tumeurs primitives notamment pulmonaires et hépatiques sont les plus fréquentes. Les métastases cérébrales, pulmonaires, hépatiques, osseuses et ganglionnaires sont également de bonnes candidates à la SBRT dans le contexte de maladie oligométastatique. L'objectif est de délivrer un traitement local qui peut également avoir un impact sur l'évolution de la maladie en limitant la progression aux autres organes (2–5).

Le concept d'oligométastases, intermédiaire entre la maladie primitive localisée et polymétastatique a été initié en 1995 par Hellman et Weichselbaum comme la présence de cinq métastases ou moins. Était émise l'hypothèse qu'un traitement local plus ou moins associé à un traitement systémique aurait un impact pour retarder la progression métastatique et du fait de la probabilité élevée de contrôle local des cibles, un objectif curatif pourrait être envisagé (6). Parmi les traitements locaux, on retrouve avec la chirurgie et la radiofréquence, la radioablation par SBRT qui a l'avantage d'être une technique non invasive avec une faible toxicité la majeure partie du temps.

Ces dernières années, la SBRT a confirmé être une option valable en tant que traitement local du traitement des patients oligométastatiques (7–11). Récemment, l'étude randomisée de phase 2 SABR-COMET de David Palma qui s'adressait à des patients dont la tumeur primitive était contrôlée et ayant au plus cinq métastases a montré que l'association d'une irradiation en conditions stéréotaxiques avec un traitement oncologique standard permet d'obtenir un gain de survie. En effet, les 99 patients étaient randomisés entre le groupe contrôle (33 patients) recevant le traitement palliatif standard seul et le groupe recevant le traitement standard associé à la SBRT des métastases (66 patients). Le suivi médian était de 25 mois dans le groupe contrôle et 26 mois dans le groupe SBRT. La SBRT, majoritairement délivrée à la dose de 35 Gy en 5 fractions ou 60 Gy en 8 fractions est associée à un gain de 13 mois sur la médiane de survie

globale et à un doublement de la médiane de survie sans progression avec une augmentation absolue de 20% des effets secondaires (12). Cette étude sera suivie par deux essais de phase trois qui sont en cours d'inclusion. COMET-3 vise à démontrer l'intérêt de la SBRT en termes de survie, de qualité de vie et l'étude du coût efficacité pour des patients oligométastatiques présentant 1 à 3 lésions. La SBRT a été délivrée avec arrêt des traitements systémiques hors hormonothérapie dans l'intervalle entre les 2 semaines avant et la semaine après l'irradiation. Une autre étude est en cours, pour les patients ayant entre 4 et 10 lésions oligométastatiques, COMET-10. Les premiers résultats sont attendus pour 2027 (13,14). La maladie oligométastatique ganglionnaire est une situation fréquente qui a également fait l'objet d'études utilisant la SBRT dans la stratégie de traitement avec une efficacité sur le contrôle local tout en limitant la toxicité. Dès 2015, la société espagnole de radiothérapie a fait paraître des recommandations sur l'irradiation en conditions stéréotaxiques des ganglions (15). Les études se multiplient ces dernières années (16–19). Deodato et al. ont publié en 2021 une revue de la littérature sur la SBRT des métastases ganglionnaires retrouvant, avec 29 études, une bonne efficacité sur le contrôle local avec 2% de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 et 0,2% de grade 5 (20). En 2021, Burkon et al ont étudié la SBRT chez 90 patients porteurs de maximum 4 oligométastases ganglionnaires médiastinales, pelviennes ou rétropéritonéales avec un suivi médian de 34,9 mois. La survie sans progression médiane était de 9,4 mois sans toxicité de grade 3 ou 4 décrite (21).

Plusieurs de ces études s'intéressent aux adénopathies abdominales et montrent un bon contrôle local avec une faible toxicité. Choi et al. en 2009 ont étudié 30 patients présentant des ganglions para aortiques métastatiques de cancer du col ou du corps utérin. Ils ont obtenu à 4 ans, une survie globale de 50,1%, un contrôle local selon la méthode actuarielle de 67,4% et une survie sans progression de 45% avec un délai médian de 32 mois. Six toxicités aiguës et une seule complication de grade supérieur ou égal à 3 ont été rapportées (22). Bonomo et al. en 2013 ont étudié 32 ganglions abdominaux de différents primitifs issus de 26 patients avec un suivi médian de 4,6 mois. Ils ont obtenu un contrôle local de 90,9% pour les primitifs prostatiques. Pour l'ensemble de la cohorte, il est décrit une réponse complète dans 66,7% des cas et 25,9% de réponse partielle (23). Jereczek-Fossa et al. en 2014 se sont intéressés à la SBRT chez les patients oligométastatiques avec une seule métastase ganglionnaire abdominale étudiant 94 métastases issues de 69 patients avec un suivi médian de 20 mois. Deux toxicités aiguës de grade 3 et 1 toxicité tardive de grade 4 ont été rapportées. Cinq pour cent des lésions

ont progressé et 25% sont restées stables soit 70% de réponse totale ou partielle. La survie globale dépendait du primitif, s'élevant à 85% à 3 ans selon la méthode actuarielle pour les primitifs prostatiques et rénaux et 49,9% pour l'ensemble des cas (24). Ponti et al en 2015 se sont intéressés à 18 métastases ganglionnaires abdominales isolées de cancer prostatique issus de 16 patients avec un suivi médian de 29,38 mois. Le taux de contrôle local était de 94%. La survie sans rechute biochimique à 2 ans était de 44%. Une toxicité tardive gastrointestinale de grade 3 et une toxicité aigüe de grade 2 ont été décrites (25).

L'intérêt de la SBRT pour traiter les adénopathies en position médiastinale réside également dans le fait qu'en raison de la localisation, une poussée évolutive en taille peut avoir pour conséquence un syndrome compressif mettant en jeu le pronostic vital. D'autre part, elle a sa place parmi les traitements locaux dans le but de contrôler la maladie oligométastatique. Les adénopathies médiastinales issues de primitifs bronchiques ou œsophagiens moyens se trouvent dans les territoires de drainage et peuvent être considérées soit comme une progression loco-régionale soit comme des métastases chez des patients ayant déjà des antécédents de métastases à distance sans récurrence locale. Les adénopathies médiastinales issues de cancers primitifs extra-thoraciques sont des métastases à distance. Cependant, la littérature récente reste pauvre en termes de preuves fortes et de consensus sur l'utilisation de la SBRT dans les adénopathies médiastinales avec des études majoritairement rétrospectives, de petits effectifs, et récentes.

En effet, la proximité d'organes à risque rend l'utilisation de la SBRT plus délicate en position médiastinale. Le médiastin est une région complexe, carrefour important de relais lymphatique, entourés d'organes à risque que sont l'arbre trachéo-bronchique, l'œsophage et le cœur (26). Ce sont autant de facteurs limitants à la délivrance de fortes doses ayant un objectif ablatif. L'expérience de la stéréotaxie dans les tumeurs pulmonaires médiastinales centrales notamment rapportée par Timmerman en 2006 met en garde contre le risque important de forte toxicité de la radiothérapie médiastinale des lésions centrales définies par la localisation dans les 2 cm autour de l'arbre trachéo-bronchique ou immédiatement adjacente au médiastin (27,28). Cette zone est d'ailleurs souvent qualifiée de no-fly-zone dans de nombreux articles (29,30). Grâce à l'adaptation du fractionnement et des contraintes de doses, les études plus récentes ont mis en évidence un bon contrôle local avec la plupart du temps une faible toxicité lorsque les schémas de fractionnement sont appropriés et les restrictions aux organes à risque respectées (31–35). Une étude de phase I/II de 2019 conduite par Bezjak et al. qui s'intéresse particulièrement à la dose adéquate pour traiter les cancers du poumon non à petites cellules de

localisation centrale par stéréotaxie en 5 fractions a pour but d'apporter un niveau de preuve plus élevée et des recommandations universelles (36).

Les résultats des quelques études publiées concernant la SBRT des adénopathies médiastinales sont en faveur d'un contrôle local avec objectivement peu de toxicité. En 2016, Wang et al. ont étudié 98 métastases issues de 85 patients porteurs de différents primitifs dont 62% de carcinomes bronchiques non à petites cellules avec pour résultat un contrôle local selon la méthode actuarielle de 97% à 1 an et de 77% à 5 ans. Ils recensent 7% de toxicités de grade supérieur ou égal à 3 (37). En 2017, Horne et al. ont étudié la SBRT sur les adénopathies thoraciques issues uniquement de primitifs pulmonaires chez 40 patients avec 7,5% de toxicité aiguë de grade 3 à 5 et une toxicité tardive de grade 5. Le contrôle local à 2 ans était de 87,7% selon Kaplan Meier. La survie sans progression médiane était de 13,1 mois (38). En 2018, Jereczek Fossa et al. ont étudié 42 patients avec des primitifs variés avec un suivi médian de 16 mois, la probabilité de contrôle local à 16 mois était de 66,3% avec 4 cas de toxicité œsophagienne de grade 1 et 16 de toxicité pulmonaire de grade 1 et 2 (29). En 2019, Franceschini et al. ont suivi 76 patients porteurs de différents primitifs dont 46,05% de cancers pulmonaires, avec un suivi médian de 23,16 mois et obtenu un contrôle local à 6,12 et 24 mois respectivement de 96% , 87% et 68% avec 1 cas de toxicité aiguë de grade 1 et 7 cas de toxicité tardive (39). En 2020, Shahi et al. ont étudié 84 métastases chez 52 patients dont 53,8% porteurs de cancers rénaux et 13,4% pulmonaires avec un suivi médian de 20 mois et retrouvé une incidence cumulative de rechute local de 9% à 2 ans avec la description de 7 cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 dont une de grade 5 (40).

Au CHU de Tours, le Cyberknife, appareil dédié à l'irradiation en conditions stéréotaxiques, est opérationnel depuis 2010. Le premier patient a été traité pour une adénopathie médiastinale en 2011.

L'objectif de cette étude monocentrique rétrospective est d'évaluer les résultats de la cohorte de patients ayant reçu une SBRT médiastinale soit dans le cadre d'une récurrence loco-régionale d'un cancer bronchique ou œsophagien soit dans le cadre de métastases à distance de primitifs extra-thoraciques.

## MATERIEL ET METHODES :

### **1. Protocole :**

Tous les patients, traités au Cyberknife pour des adénopathies médiastinales depuis l'installation de la machine en 2010 jusqu'en septembre 2020 ont été recensés selon la démarche qui suit. Le registre Excel comprenant tous les patients traités par stéréotaxie au Cyberknife a été consulté. Les dossiers des 356 patients dont le code CIM10 était celui de ganglions profonds ou métastase médiastinale (77.1 et 78.1) ont été examinés afin de ne pas inclure les erreurs de codage et les traitements sur la chaîne mammaire interne. Au total nous avons retenu 73 patients.

Ont été ensuite exclus, tous les patients vivants dont le suivi était inférieur à 6 mois, les 3 patients ayant seulement reçu un boost au Cyberknife après une irradiation conformationnelle normofractionnée médiastinale, 2 patients traités à visée symptomatique et 4 patients polymétastatiques ayant bénéficié d'un traitement compassionnel.

Les patients ont été inclus selon la politique de l'établissement sur la base de la non opposition. Une note d'information est affichée en salle d'attente informant les patients qu'ils peuvent s'opposer à l'utilisation de leurs données à des fins de recherche. Les démarches réglementaires d'enregistrement de la base de données auprès de la CNIL ont été réalisées.

### **2. Procédure SBRT :**

Le traitement en conditions stéréotaxiques des adénopathies médiastinales de tous les patients s'est déroulé à l'aide du Cyberknife (CK).

Un TDM de dosimétrie en coupes millimétriques a d'abord été réalisé, injecté au besoin. L'acquisition s'est effectuée en respiration libre, expiration forcée ou inspiration forcée pour évaluer la mobilité de la tumeur. Afin de faciliter les délimitations, la TDM TEP pouvait être fusionnée au TDM de centrage.

La dosimétrie a été réalisée grâce au logiciel Multiplan, en utilisant une balistique non coplanaire avec des micro faisceaux de 6 MegaVolts (MV). La tumeur est ciblée par 100 à 200

faisceaux de rayons X 6 MV, qui individuellement, apportent une faible dose. La précision est inférieure à 1mm. Les contraintes de doses aux organes à risque ont été respectées selon les articles de Timmerman et Grimm (41,42). Lors de la validation du traitement, la priorité a toujours été donnée aux organes à risque. Les tableaux de contraintes disponibles en annexe ont été proposés dans le service. Les doses ont été rapportées selon les recommandations de l'ICRU 91 ainsi que les index de conformité et d'homogénéité (43). Pour le respect du protocole, l'index d'homogénéité doit être inférieur ou égal à 2 et l'index de conformité entre 1 et 2 selon les recommandations rapportées dans l'article de Feuvret et al. en 2004 (44). L'objectif de planification a suivi la règle suivante, le CTV/GTV recevait 100% de la dose et 95% du PTV devait recevoir la dose (43). En cas de réirradiation, aucun logiciel de fusion n'était disponible, une attention particulière était donnée aux organes à risque prenant en compte une précédente irradiation. La nouvelle dosimétrie était réalisée en regardant principalement les Dmax des précédents traitements et en utilisant la conversion en dose équivalente à 2 Gy par fraction (EQD2Gy).

Chaque séance dure de 45 minutes à 1 heure, durant laquelle le patient se trouve sur la table de traitement sans contentions. Le tracking était effectué la plupart du temps sur le rachis (mode Xsight spine au CK). Le bras manipulateur est guidé en temps réel par un système d'imagerie et des capteurs infrarouges suivent les mouvements du patient et de la tumeur.

### **3. Objectifs de l'étude :**

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la SBRT en termes de contrôle local et de toxicité potentiellement induite

Les objectifs secondaires sont la survie globale et la survie sans progression pour l'ensemble de la cohorte ainsi que la mesure du délai avant l'introduction d'un traitement systémique pour nouvelle progression chez les patients n'ayant reçu aucun traitement systémique pour des progressions antérieures.

## **4. Analyse des données :**

Les localisations ganglionnaires dans les différentes aires ont été décrites selon la classification de Mountain et Dresler de 1997 (45). Les données cliniques et dosimétriques ont été rapportées par analyse rétrospective.

Les données de suivi ont été recensées à partir du Dossier Patient Partagé du CHU comprenant les différents courriers au fil des années. Pour les patients suivis dans un autre centre et traités par le Cyberknife (appareil disponible au CHU de Tours), les courriers manquants ont été demandés en contactant les différents centres, soit Poitiers, HEGP, Châteauroux, le CORT 37, et la Clinique Victor Hugo au Mans et transmis dans la mesure du possible. Lorsque le décès n'était pas mentionné dans le dossier, une enquête a été menée. Les données ont été incluses jusqu'à novembre 2020.

L'évaluation de l'absence de progression locale a été basée sur des critères de taille de la lésion sur le scanner du TEP ou du TDM thoracique, sur la valeur de la SUV au TEP, ainsi que sur les caractéristiques de nécrose et son évolution dans le temps. Le suivi clinique et radiologique était rapproché et régulier, selon la pathologie et les patients.

La toxicité a été rapportée après lecture des compte rendus de fin de traitement pour la toxicité aiguë et les courriers de suivi pour la toxicité à long terme. La toxicité a été évaluée selon la classification CTCAEv5. La toxicité survenue dans les trois premiers mois était considérée comme aiguë, sinon il s'agissait d'une toxicité tardive.

## **5. Statistiques :**

Les données sont rapportées sous forme de valeurs absolues, de pourcentage, de moyenne, de médiane, de minimum et de maximum. Des courbes de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan Meier et représentées avec leurs écarts type. La distribution des variables catégorielles a été étudiée grâce au test du Chi2 avec la correction de Yates. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison de moyennes. Les différences étaient jugées significatives pour un  $\alpha$  de 5%. L'ensemble des statistiques a été réalisé à partir du logiciel Excel et son extension XLstat.

## RESULTATS :

### **1. Description de la population :**

#### **i. Caractéristiques des patients :**

L'étude a concerné 50 patients, 15 porteurs de récurrences ou métastases ganglionnaires d'un cancer bronchique ou œsophagien, et 35 porteurs de métastases ganglionnaires de tumeurs primitives extra-thoraciques dont 29% issues de primitifs rénaux. Les caractéristiques de la cohorte sont présentées dans le tableau 1.

Le suivi médian était de 27 mois (6-110 mois).

L'âge médian au diagnostic initial de la maladie était de 57 ans (35-77 ans) et de 64 ans au moment de la rechute médiastinale (36-80 ans). Quarante-huit pour cent de la population était OMS 0 ou 1. Tous les patients étaient asymptomatiques sur le plan thoracique.

Le délai médian entre la fin du traitement du cancer primitif et la mise en évidence de l'adénopathie médiastinale était de 40 mois (1-312 mois), mais ce délai est plus court dans la cohorte des cancers thoraciques avec une médiane à 21 mois (2-264 mois). Le délai médian entre la mise en évidence de l'adénopathie et la SBRT est de 3 mois (1-16 mois). La taille moyenne des adénopathies traitées est de 14 mm (7-23 mm) chez les patients porteurs d'une évolution d'un carcinome thoracique primitif, et de 18 mm (7-36mm) chez les patients ayant une métastase médiastinale d'un primitif extra-thoracique.

Soixante pour cent des patients pris en charge pour évolution médiastinale d'un cancer bronchique ou œsophagien avaient reçu une irradiation thoracique lors du traitement initial. La localisation ganglionnaire médiastinale a été précédée d'une évolution à distance dans 33% des cas. Il s'agissait de la première récurrence loco-régionale isolée dans 27% des cas et un antécédent de récurrence loco-régionale contrôlée a été rapporté dans 40% des cas.

Dans la cohorte des 35 patients traités pour une métastase ganglionnaire médiastinale dans le cadre d'une dissémination oligométastatique d'un primitif extra-thoracique, il s'agissait du premier événement isolé dans 20% des cas, d'une lésion métastatique unique dans un contexte d'évolution métastatique antérieurement contrôlée dans 57% des cas et d'une lésion associée à d'autres localisations évolutives dans 23% des cas. Trois patientes dont le cancer primitif était situé au niveau mammaire avaient également reçu une irradiation thoracique avec une contribution limitée au niveau médiastinal.

Le délai médian entre le dernier traitement reçu, soit lors du diagnostic initial soit au cours d'une progression antérieure, et la SBRT est de 9 mois (0-278 mois). Dans 64% des cas il s'agissait d'un traitement systémique.

Neuf patients (18%) avaient un traitement systémique en cours au moment de la décision de traitement par SBRT. Pour six patients soit 12% un traitement a été introduit simultanément lors du traitement par SBRT de l'adénopathie médiastinale. Trente-cinq patients soit 70% de la cohorte ont été traités par SBRT médiastinale seule et parmi eux 21 patients soit 42% de la cohorte n'avaient jamais reçu de traitement systémique pour des progressions antérieures.

Le traitement par SBRT a concerné pour 86% des cas une seule adénopathie, 12% deux adénopathies et 2% trois adénopathies dans le même temps.

<b>CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (N= 50 )</b>		<b>Nombre de patients</b>	<b>%</b>
<b>Sexe</b>	Homme	29	58
	Femme	21	42
<b>Primitif</b>	Poumon	13	26
	Rein	10	20
	Thyroïde	4	8
	Sein	4	8
	Œsophage	2	4
	Rectum	3	6
	ORL	3	6
	Autres	11	22
<b>Age au diagnostic initial</b>	moyenne (années)	58	
	mediane et rang (années)	57 (35-77)	
<b>Délai fin de traitement initial à mise en évidence de l'adénopathie</b>	moyenne (mois)	64,7	
	mediane et rang (mois)	40 (1-312)	
<b>Age au moment SBRT</b>	moyenne (années)	64	
	mediane et rang (années)	64 (36-80)	
<b>Traitement initial au diagnostic</b>	Chirurgie	45	90
	Chimiothérapie	24	48
	Radiothérapie	17	34
	Autres (immunothérapie, thérapies ciblées, hormonothérapie, IRA thérapie)	3	6
<b>Traitement des précédentes progressions</b>	Radiothérapie	23	46
	Chirurgie	16	32
	Chimiothérapie	17	34
	Autres (immunothérapies et thérapies ciblées)	3	6
<b>Première progression métastatique</b>	oui	17	34
	non	33	66
<b>Première progression médiastinale</b>	oui	34	68
	non	16	32
<b>Dernier traitement reçu</b>	Local	18	36
	Systémique	32	64
	délai médian depuis le dernier traitement (mois)	9 (0-278)	
<b>Délai mise en évidence de l'adénopathie à SBRT (mois)</b>	moyenne (mois)	3,8	
	mediane et rang (mois)	3 (1-16)	
<b>Traitement systémique lors SBRT</b>	en cours	9	18
	introduit simultanément à SBRT	6	12
	SBRT réalisée seule	35	70
<b>OMS 0 ou 1 lors SBRT</b>	oui	48	96
	non	2	4
<b>Nombre N traités lors SBRT</b>	1	43	86
	2	6	12
	3	1	2
<b>Symptomatique</b>	oui	0	0
	non	50	100

Tableau 1: Caractéristiques des patients

## ii. Caractéristiques du traitement SBRT :

Les ganglions traités étaient localisés pour 22% dans l'aire 7, 20% dans l'aire 10, 13% dans l'aire 2, 9% dans l'aire 6 et 36% dans les aires restantes. Soixante-six pour cent des patients ont reçu une dose totale de 36 Gy en 6 fractions qui correspond à la dose recommandée. Les caractéristiques du traitement par SBRT sont reportées dans le tableau 2.

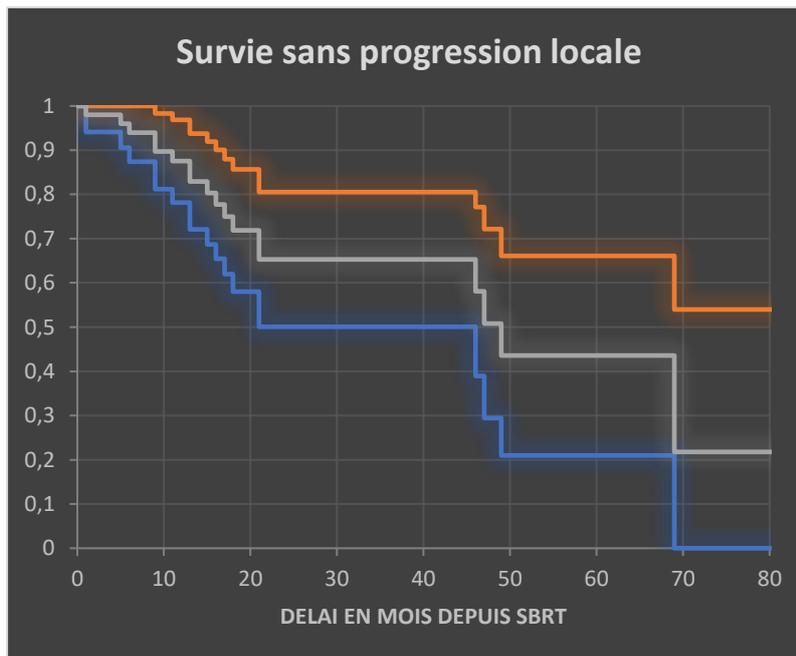
<b>CARACTERISTIQUES DE SBRT</b>	<b>Nombre de patients (N = 50 )</b>		<b>%</b>
<b>Dose totale (Gy)</b>	<b>36</b>	33	66
	<b>30</b>	9	18
	<b>40</b>	3	6
	<b>Autres (24/27/36,25/45)</b>	5	10
<b>Nombre de fractions</b>	<b>3</b>	10	20
	<b>4</b>	2	4
	<b>5</b>	4	8
	<b>6</b>	34	68

*Tableau 2 : Caractéristiques SBRT*

## 2. Critère de jugement principal :

### i. Absence de progression locale :

Dix-huit patients ont progressé localement soit 36% de la cohorte au cours du suivi. La survie sans progression locale à 6, 12, et 18 mois est respectivement de 94%, 88% et 72%



Mois	1	5	6	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	23	26	28	31	34	35	37	38	43	44	46	47	49	56	57	60	69	110	
A risque	50	49	48	45	44	42	41	40	38	33	32	31	28	24	23	22	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	9	8	7	5	4	3	2	1	
Evénements	1	1	1	0	2	0	1	0	2	0	1	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	
Censurées	0	0	2	1	0	1	0	2	3	1	0	2	3	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0	0	1	1	1	1	0	1

Figure 1: Probabilité de l'absence de progression locale (ordonnées) en fonction du temps depuis SBRT en mois (abscisses) selon la méthode de Kaplan Meier.

La répartition des patients ayant progressé localement selon le primitif est présentée dans le tableau 3.

Le taux de progression locale est significativement plus bas chez les patients traités pour une adénopathie médiastinale métastase d'un primitif extra-thoracique. En effet, 67% des patients dont la tumeur primitive était thoracique ont progressé localement sur le ganglion traité au cours du suivi alors que cela n'a été observé que chez 23% des patients métastatiques d'un primitif extra-thoracique.

Le taux de progression locale est significativement plus bas chez les patients ayant reçu une dose de 36 Gy (24%) par rapport à ceux ayant reçu un schéma différent (59%). (tableau 4)

<b>Primitif</b>	<b>Nombre total de patients inclus N=50</b>	<b>Nombre de patients ayant progressé localement après SBRT - N=18 (%)</b>
Poumon	13	8 (62%)
Rein	10	2 (20%)
Thyroïde	4	0 (0%)
Sein	4	2 (50%)
ORL	4	0 (0%)
Rectum	3	2 (67%)
Œsophage	2	2 (100%)
Pancreas	2	1 (50%)
Col	2	1 (50%)
Prostate	2	0 (0%)
Vessie	1	0 (0%)
Estomac	1	0 (0%)
Sarcome	1	0 (0%)
Ovaire	1	0 (0%)

*Tableau 3 : Répartition des patients ayant progressé localement après SBRT selon le primitif.*

		PROGRESSION LOCALE	ABSENCE DE PROGRESSION LOCALE	Test du chi2
<b>Nombre total</b>		N= 18 (%)	N= 32 (%)	
<b>Primitif</b>	<b>Thoracique</b>	10 (56%)	5 (16%)	p = 0,008
	<b>Extra-thoracique</b>	8 (44%)	27 (84%)	
<b>Dose</b>	<b>36 Gy</b>	8 (44%)	25 (78%)	p = 0,036
	<b>Autres</b>	10 (56%)	7 (22%)	

Tableau 4 : Répartition du primitif et de la dose prescrite entre ceux ayant progressé localement et ceux n'ayant pas progressé.

## ii. Toxicité :

### a. Toxicité aigüe

Deux œsophagites de grade 1 ont été rapportées dans les jours suivant le traitement, résolutives. Aucun autre type de toxicité aigüe n'a été décrit.

### b. Toxicité tardive

Une toxicité tardive a été rapportée chez un patient sous forme de fibrose pulmonaire de grade 2 sans pour autant la présence d'éléments pouvant éliminer formellement le diagnostic différentiel de fibrose médiastinale. Ce patient a été traité simultanément sur trois ganglions. D'autre part, il s'agissait d'une réirradiation. Le patient a d'abord été traité chirurgicalement en 2015 d'un carcinome épidermoïde pulmonaire. Devant une récurrence médiastinale en 2017, il a reçu une radiothérapie de clôture sur les aires 4R, 7 et 10 L de 40,5 Gray en 15 fractions. Enfin, il a été traité par SBRT en 2019, à raison de 36 Gray sur les aires 2R, 2L et 7. Par ailleurs, il n'a pas présenté de toxicité aigüe.

### iii. Analyse dosimétrique :

L'analyse dosimétrique est rapportée dans le tableau 5 pour le volume cible et dans le tableau 6 pour les organes à risque.

Les contraintes utilisées pour la validation de la dosimétrie sont disponibles en annexe et ont été respectées dans l'ensemble. Les objectifs de prescription au PTV ont également été respectés.

Lorsque l'on examine les 2 paramètres qui auraient pu favoriser l'absence de contrôle de la maladie : volume au PTV et isodose de prescription (supérieure ou inférieure à 85%), on ne retrouve aucune différence statistiquement significative. (tableau 7)

<b>PTV</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>médiane</b>	<b>moyenne</b>
Volume en mm <sup>3</sup>	2896,73	56352,54	15370,88	19091,31
Dose MOY (cGy)	2532,66	4775,88	3821,62	3635,71
Dose MIN (cGy)	1349,47	4194,38	3066,11	2916,50
Dose MAX (cGy)	2637,36	5113,64	4090,91	3968,89
IC	1,06	5,65	1,23	1,38
nCI	1,07	5,96	1,28	1,46
IH	1,06	1,39	1,17	1,18
Couverture PTV en %	64,32	99,76	96,24	94,78
Isodose de prescription en %	80	94	86	85,63

*Tableau 5 : Dosimétrie au PTV*

<b>DOSES OAR</b> en cGy	min	max	médiane	moyenne
<b>OESOPHAGE</b>				
DOSE MAX	126,52	4248,03	2381,73	2237,81
DOSE MOY	29,43	1197,17	256,37	1197,17
D5000mm <sup>3</sup>	81,9	2863,2	685,1	866,50
<b>CŒUR</b>				
Dose MAX	6,71	4208,56	2078,41	1991,18
Dose MOY	1,52	570,65	99,63	179,27
D15000mm <sup>3</sup>	6,6	2626,5	575,5	798,29
<b>POUMON G</b>				
Dose MAX	357,06	5133,64	2049,49	2266,37
Dose MOY	11,84	618,19	123,75	164,22
V20 (%)	0	6	0	0,45
<b>POUMON D</b>				
Dose MAX	651,23	4687,5	3146,36	2770,10
Dose MOY	15,95	643,67	125,23	195,93
V20 (%)	0	7,5	0,1	1,05
<b>TRACHEE</b>				
Dose MAX	2,81	4279,5	2583,2	2290,98
Dose MOY	1,97	2010,62	293,56	378,64
D4000mm <sup>3</sup>	2,6	3098,2	524,2	887,49
<b>AORTE</b>				
Dose MAX	118,14	4570,94	2788,6	2669,86
Dose MOY	17,04	1700,18	372,5	462,45
<b>Bronche Souche D</b>				
Dose MAX	4,08	4054,7	3016,90	2427,54
Dose MOY	3,07	14443,37	880,18	1600,95
D4000mm <sup>3</sup>	0	3433,5	637,1	978,95
<b>Bronche Souche G</b>				
Dose MAX	3,36	4285,61	2165,61	2254,60
Dose MOY	2,8	2466,81	936,18	922,19
D4000mm <sup>3</sup>	0	2505,8	896,4	893,14
<b>MOELLE EPINIÈRE</b>				
Dose MAX	43,48	1706,95	354,5	440,15
Dose MOY	7,85	246,17	62,44	80,19
D250mm <sup>3</sup>	43	1468,4	314,4	368,82
D1000mm <sup>3</sup>	41,8	1306,5	284,2	324,29

Tableau 6 : Doses délivrées aux organes à risque (OAR)

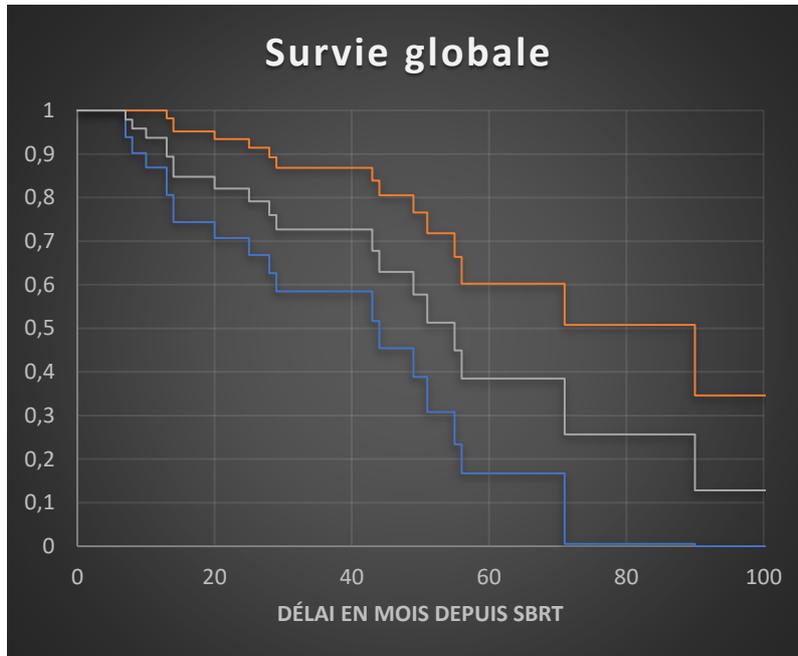
		<b>PROGRESSION LOCALE</b>	<b>ABSENCE DE PROGRESSION LOCALE</b>
<b>Nombre total</b>		<b>N= 18 (%)</b>	<b>N= 32 (%)</b>
<b>Isodose de prescription (%)</b>	< 85%	5 (28%)	13 (41%)
<i>Test du chi2 p= 0,62</i>	≥ 85%	11 (61%)	17 (53%)
	non reporté	2 (11%)	2 (6%)
<b>Volume au PTV moyen (mm<sup>3</sup>)</b>		17235,7413	19561,8535
<i>Test t de student p = 0,55</i>			

Tableau 7 : Répartition de l'isodose de prescription et volume au PTV moyen entre ceux ayant progressé localement et ceux n'ayant pas progressé.

### 3. Critères de jugement secondaires :

#### i. Survie globale :

Soixante-deux pour cent des patients étaient vivants à la date des dernières nouvelles. La survie globale à 12, 18 et 24 mois est respectivement de 94, 85 et 82%.

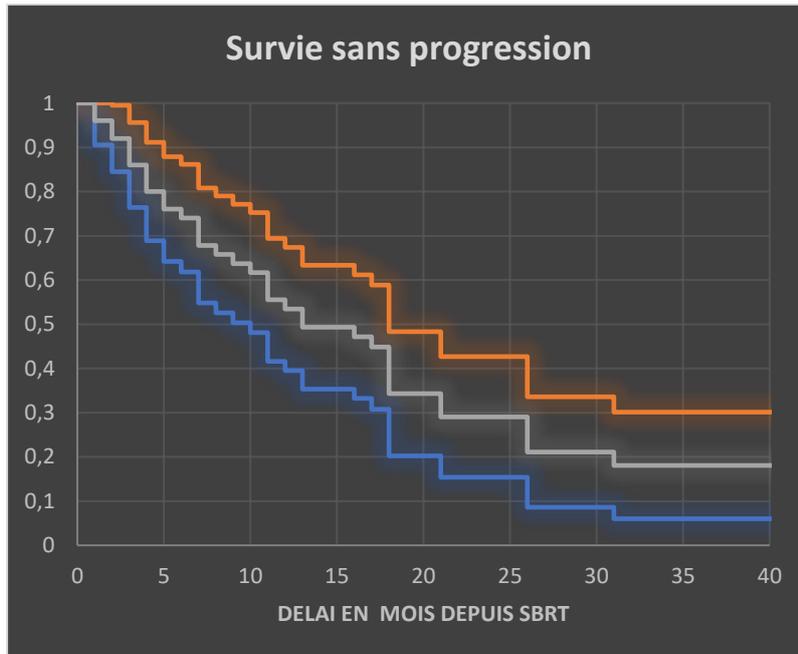


Mois	6	7	8	10	12	13	14	16	17	18	20	23	24	25	26	28	29	31	34	35	36	37	38	43	44	49	51	55	56	57	60	71	90	110
A risque	50	48	47	46	45	43	39	37	35	32	31	30	29	28	27	25	23	22	21	20	19	18	16	15	14	12	9	8	7	6	5	3	2	1
Evénements	0	1	1	1	0	2	2	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0
Censurées	2	0	0	0	2	2	0	2	3	1	0	1	1	0	2	1	0	1	1	1	1	2	1	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0	1

Figure 2: Survie globale (ordonnées) en fonction du temps en mois depuis la SBRT (abscisses) selon la méthode de Kaplan Meier.

## ii. Survie sans progression

Vingt-deux pour cent des patients n'ont jamais progressé au cours du suivi. La survie sans progression à 6 mois est de 74% et la médiane de survie sans progression est de 13 mois.



Mois	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16	17	18	21	26	31	35	38	52	57	69	110
A risque	50	48	46	43	40	38	36	33	32	31	30	27	26	23	20	17	13	11	7	6	5	4	3	2	1
Evénements	2	2	3	3	2	1	3	1	1	1	3	1	2	1	1	4	2	3	1	0	0	1	0	1	0
Censurées	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1

Figure 3 : Survie sans progression (ordonnées) en fonction du temps depuis la SBRT (abscisses) selon la méthode de Kaplan Meier.

### **iii. Etude du sous-groupe traité par SBRT seule et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour des progressions antérieures :**

Vingt-et-un patients soit 42% de la cohorte totale ont été traités par SBRT médiastinale seule et n'avaient jamais reçu de traitement systémique pour des progressions antérieures. Le suivi médian du sous-groupe était de 34,5 mois (6-90 mois).

Onze patients soit 52% du sous-groupe ont reçu un traitement systémique au décours de la SBRT, avec un délai médian d'introduction de 17 mois (5-52 mois) alors que dix patients soit 48% n'ont jamais reçu de traitement systémique lors du suivi. Parmi eux, 5 patients soit 24% du sous-groupe n'ont jamais progressé. Il a été décidé des soins de supports exclusifs pour 1 patient, 1 patient a poursuivi la surveillance malgré une lente progression et 3 patients ont reçu à nouveau de la stéréotaxie en tant que traitement local à la progression suivante.

## DISCUSSION :

Cette étude monocentrique rétrospective, avait pour but de juger l'efficacité de la SBRT des adénopathies médiastinales en termes d'absence de progression locale et de toxicité, afin de contribuer à définir la pertinence de cette technique dans cette indication. De plus, la population cible comportant des patients présentant une maladie oligométastatique, l'hypothèse que la SBRT peut être en capacité de contrôler la maladie et de retarder l'introduction d'un traitement systémique chez des patients sélectionnés a pu être testée.

Avec un recul médian de 27 mois (6-110 mois), cette étude objective des taux de survie sans progression locale de 94%, 88% et 72% à 6,12 et 18 mois, comparables à la littérature, confirmant l'intérêt de la technique dans cette indication. En effet, dans l'étude de Franceschini et al. en 2019, la survie sans progression locale à 6,12 et 24 mois était respectivement de 96,05%, 86,68 % et 68,21% (39) et dans l'étude de Jereczek Fossa et al. publiée en 2018 le contrôle local à 16 mois était de de 66,3% (29). Wang et al, en 2016 avaient déjà rapporté un taux de contrôle local de 97% à 1 an (37) et Horne et al. en 2017 un taux de contrôle local à 2 ans de 87,7% chez des patients atteints exclusivement de primitifs pulmonaires (38).

Cependant, notre étude montre que les résultats sont à moduler en fonction de la situation clinique. Le taux de progression locale est significativement plus bas chez les patients traités pour une adénopathie médiastinale métastatique d'un cancer extra-thoracique dans un contexte oligométastatique (23%), que chez les patients traités par SBRT sur une adénopathie médiastinale issue d'un primitif thoracique bronchique ou oesophagien (67%). Cette différence peut-elle être expliquée par l'histoire de la maladie ? Dans cette population, le délai d'apparition de l'adénopathie est plus court que chez les autres patients, peut-être du fait de la présence d'une maladie résiduelle microscopique chez les patients aux antécédents de cancers bronchiques primitifs N2 traités par chirurgie qui auraient pu entrer dans les critères d'inclusion de l'essai LungART et recevoir une irradiation médiastinale précoce dont on sait qu'elle pourrait augmenter le contrôle local sans toutefois augmenter la survie. Cet essai lancé en 2007 dont les résultats ont été présentés en 2020 à l'ESMO par Dr Le Pechoux de l'Institut Gustave Roussy a évalué l'intérêt d'une radiothérapie après résection complète d'un cancer du poumon non à petites cellules chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire médiastinal. Il n'a pas été rapporté d'impact sur la survie globale ni sur la survie sans rechute liée au cancer. Cependant, il est observé une diminution de 50% du risque de rechute locale. Des analyses plus

précises des données sont à venir (46). Une étude rétrospective publiée en 2021 par Li et al. porte sur les récurrences en tant qu'oligoprogessions thoraciques (1-3 lésions) après chirurgie première d'un cancer pulmonaire, traitées par SBRT. Avec un suivi médian de 48.5 mois chez 44 patients, dont 9.1% récidivant sur des ganglions médiastinaux, il n'est pas décrit de toxicité de grade supérieur ou égal à 3. La médiane de survie globale est de 52.6 mois, à 5 ans la survie globale est de 47.7 %. A 1 an, le contrôle local est de 97.7% et la survie sans progression de 77.1% (47). Les récurrences en territoire irradié des cancers œsophagiens témoignent probablement d'une extension ganglionnaire microscopique étendue peut-être insuffisamment couverte par l'irradiation initiale. Concernant les patients présentant une adénopathie médiastinale, métastase d'un primitif extra-thoracique, pour 77% d'entre eux il s'agissait d'une lésion en progression isolée. Les patients porteurs de primitifs rénaux représentaient près d'un tiers de ce groupe et seulement 20% d'entre eux ont progressé localement. Le traitement local des oligométastases dans le cadre des carcinomes rénaux, connus pour ce type d'évolution, a été documenté récemment. En 2019, Zhang et al. ont étudié la SBRT des oligométastases de 47 patients (88 métastases), ayant un cancer rénal et n'ayant jamais reçu de traitement systémique. Avec un suivi médian de 30 mois, il n'a pas été décrit de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 et la qualité de vie a été préservée en retardant l'introduction d'un traitement systémique. Le contrôle local à 2 ans était de 91,5%, la survie globale à 1 an de 93,1 % et de 84,8 % à 3 ans (48). Aucun des autres patients qui ont développés des métastases ganglionnaires médiastinales de cancers primitifs variés dans notre étude (4 thyroïdes, 4 ORL, 2 prostatites, 1 vessie, 1 estomac, 1 sarcome et 1 ovaire) n'a progressé localement sur l'adénopathie traitée. Aucune conclusion ne peut être tirée du fait du faible effectif, mais notre étude suggère cependant une bonne efficacité de la SBRT des oligométastases ganglionnaires médiastinales de ces différents primitifs.

Nous n'avons pas d'argument pour penser que le volume tumoral, et par conséquent celui du PTV, aient un impact sur le contrôle local dans les conditions de respect du concept de proposer la technique à des patients porteurs de lésions ne dépassant pas 30-35 mm. La taille des adénopathies était en moyenne de 14 mm (7-23 mm) chez les patients avec primitifs thoraciques et de 18 mm (7-36 mm) chez les extra-thoraciques. Le traitement a respecté les objectifs de planification dans tous les cas (43,44). En effet, les indices de conformité et d'homogénéité sont dans les normes attendues, la couverture médiane du PTV est de 96,24% avec une moyenne de 94,78% et l'isodose de prescription médiane est de 86% (80-94%), le volume médian du PTV est de 15370,88 mm<sup>3</sup> et le volume moyen de 19091,31 mm<sup>3</sup>.

La dose et le fractionnement pourraient-ils en revanche jouer un rôle au regard des résultats obtenus ? Dans notre étude, 66% des patients ont été traités à la dose de 36 Gy en 6 fractions (67% dans le groupe des primitifs thoraciques et 66% dans le groupe des primitifs extra-thoraciques), qui est la dose empiriquement utilisée lors des irradiations ganglionnaires au sein de territoires complexes ou lors des réirradiations, car compatible dans la majeure partie des cas avec le respect des contraintes de dose aux organes à risque. Le taux de progression locale est significativement plus bas dans ce groupe de patients (24%) par rapport à ceux qui ont reçu pourtant une dose biologiquement équivalente supérieure (59%). En effet, les autres fractionnements utilisés étaient majoritairement 30 Gy en 3 fractions. Il est difficile de considérer que ce résultat, pourtant statistiquement significatif, a une réalité clinique. En revanche l'effet dose a peut-être un impact sur les résultats décevants des patients traités pour une évolution d'un carcinome primitif thoracique. En effet, la dose de 36 Gy en 6 fractions correspond en dose EQD2Gy par fraction à 48 Gy lorsque l'on considère un rapport  $\alpha/\beta$  de 10, et à 65 Gy et 72 Gy lorsque l'on considère un rapport  $\alpha/\beta$  de 3 et 2 respectivement. La dose de 48 Gy est généralement insuffisante pour permettre le contrôle de lésions macroscopiques avec un rapport  $\alpha/\beta$  élevé, ce qui est le cas des évolutions locales des cancers thoraciques. En revanche les métastases des cancers extra thoraciques ont en général un rapport  $\alpha/\beta$  plus bas ce qui pourrait expliquer les meilleurs résultats dans cette population, la plus nombreuse dans cette étude, qui a donc reçu une dose équivalente de plus de 60 Gy.

Nous rapportons très peu de toxicité avec ce traitement local non invasif. Deux œsophagites aiguës de grade 1 résolutive et une seule toxicité tardive à type de fibrose pulmonaire de grade 2 ont été rapportées. Il n'a pas été rapporté d'autres types de toxicité et surtout aucune toxicité de grade 3. Ceci est concordant avec la littérature récente. Tjong et al. en 2020, ont fait une revue systématique de la littérature portant sur la SBRT des adénopathies médiastinales issues de différents primitifs. A partir de 4 études rétrospectives avec au total 196 patients dont 65% de cancers pulmonaires primitifs traités avec une dose de 21 à 60 Gy, il est rapporté 11 cas soit 6% de toxicité de grade 3 à 5 dont 3 décès par fistule œsophagienne. Les 3 patients décédés avaient tous des antécédents d'irradiation des adénopathies de l'aire 7 (49).

Dans notre étude, la priorité a toujours été donnée au respect des contraintes de tolérance des organes à risque. Les recommandations sont nombreuses. Il a été choisi de respecter dans le service celles de Timmerman et Grimm de 2008 (41,42). Une revue de la littérature a également

été effectué en 2017 par Blais et al. dans le journal officiel de la SFRO concernant l'irradiation thoracique en conditions stéréotaxiques corrélant le risque de pneumopathie radique avec une V20Gy de plus de 4% et une dose moyenne au poumon > 4 Gy (50). La tolérance des organes à risque aux fortes doses en cas d'irradiation thoracique est encore en cours d'exploration. Il existe actuellement une étude de phase 1 multicentrique menée par Giuliani et al. avec pour objectif de définir la dose maximale tolérée dans le cadre du traitement des tumeurs bronchiques ultracentrales. L'étude porte sur la dose de 60 Gy en 8 à 5 fractions (51). Les résultats permettront également d'obtenir de nouvelles données sur la tolérance des organes à risque dans le cadre de la SBRT médiastinale.

Par ailleurs, il est important également de prendre en compte l'existence d'une irradiation antérieure. Dans notre étude, la seule toxicité tardive soit une fibrose pulmonaire de grade 2 concernait un patient ayant bénéficié de la SBRT en tant que réirradiation. Cette problématique a été développée régulièrement dans la littérature montrant un contrôle satisfaisant pour une toxicité acceptable. Meng et al en 2015 ont rapporté leur travail sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques des adénopathies médiastinales concernant 33 patients dont 17 avec antécédents de radiothérapie. Le contrôle local selon la méthode actuarielle était de 100% à 1 an et de 86% à 3 ans. Une toxicité a été induite chez 5 patients avec un grade supérieur ou égal à 3 selon la CTCAEv.4, tous dans le groupe avec antécédents de radiothérapie (52). Une autre étude de Kilburn et al. portant sur la réirradiation thoracique par SBRT chez 33 patients retrouve une toxicité acceptable (53).

La SBRT médiastinale a également pour enjeu de retarder l'introduction d'un traitement systémique plus lourd et contraignant chez des patients sélectionnés. Elle permet un contrôle de la maladie oligométastatique. En effet, la survie globale à 12,18 et 24 mois est respectivement de 94, 85 et 82% et la médiane de survie sans progression de 13 mois dans notre étude. Parmi les patients traités par SBRT seule et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour des progressions antérieures, 52% ont reçu un traitement systémique au décours avec un délai moyen d'introduction de 17 mois, 24% n'ont pas progressé après la SBRT et 14% ont reçu à nouveau de la stéréotaxie en tant que traitement local à la progression suivante. L'évaluation du bénéfice d'un traitement ablatif local dans le cadre de la maladie oligométastatique a fait l'objet de plusieurs études. Iyengar et al. ont publié en 2018 une étude de phase 2 à propos de l'intérêt de la SBRT dans le cadre de maladie métastatique limitée non progressive pulmonaire montrant que l'association de la SBRT sur les cibles métastatiques avec

la maintenance de la chimiothérapie permet de multiplier par 3 la survie sans progression sans augmenter la toxicité par rapport à un traitement par chimiothérapie de maintenance seule (54). Phillips et al., en 2020, ont publié une étude de phase 2 portant sur les cancers de prostate oligométastatiques et montrant que l'utilisation de la SBRT sur les oligométastases permettait un bon contrôle local et de limiter la progression de la maladie tout en préservant la qualité de vie (55). Azzam et al. ont montré en 2015 l'intérêt d'un traitement par SBRT par le Cyberknife chez 24 patients oligométastatiques d'un cancer de prostate avec maximum 4 métastases, qui permettait de contrôler la maladie et donc de préserver la qualité de vie en retardant un traitement systémique plus lourd (56). Haussmann et al. ont réalisé en 2019 une revue de la littérature concernant le traitement local des oligométastases chez des patients en cours de traitement systémique. Les nombreuses études hétérogènes prospectives et rétrospectives sont en faveur d'une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à un traitement systémique seul. La qualité de vie n'était pas altérée (57).

Lors du congrès de l'ASTRO de 2021, un abstract a été présenté par Tsai et al concernant l'analyse intermédiaire d'une étude randomisée portant sur l'utilisation de la SBRT pour traiter toutes les lésions progressives dans le cadre de maladie oligométastatique chez des patients porteurs de cancers pulmonaires ou mammaires. Les patients avaient soit un traitement palliatif seul soit la SBRT associée à ce traitement. Il est retrouvé un bénéfice sur la survie sans progression significatif chez les patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique (58).

Winkelmann et al. en 2018 se sont également intéressés à une revue de la littérature concernant les différents traitements locaux disponibles des oligométastases soit la cryoablation, la radiofréquence, la radiothérapie, la chirurgie avec de bons résultats en termes de contrôle local et de survie globale des différents primitifs (59). Lin et al. en 2016 se sont intéressés à une autre technique et ont présenté une étude portant sur 13 patients traités sur des adénopathies médiastinales par implantation intersititielle par ponction non transpulmonaire radio guidée de grains d'iode 125 après échec ou refus d'un traitement conventionnel et rapportent une bonne efficacité avec une faible toxicité (60). La chirurgie des adénopathies médiastinales reste un traitement faisable soit par thoracoscopie soit robot assistée mais potentiellement difficile dans des régions déjà irradiées (61).

La SBRT, parmi les différents traitements locaux disponibles, est donc une bonne alternative en tant que traitement local non invasif des adénopathies médiastinales.

Les limites de cette étude résident dans son caractère rétrospectif et une cohorte de petite taille. En effet, cette indication restant encore limitée sans consensus formel, le nombre de patients ayant pu en bénéficier est faible. De plus, cette étude est monocentrique. Cela permet cependant une uniformité et une comparabilité des traitements réalisés.

Pour conclure, la SBRT des adénopathies médiastinales est un traitement local bien toléré, permettant de contrôler la maladie oligométastatique ou de retarder l'introduction d'un traitement systémique chez des patients sélectionnés. La dose de 36 Gy en 6 fractions semble être suffisamment efficace pour les métastases ganglionnaires de cancers primitifs extra-thoraciques, en revanche, elle n'est peut-être pas suffisante pour des lésions très proliférantes avec un rapport  $\alpha/\beta$  élevé.

Des études prospectives sont nécessaires afin d'obtenir des recommandations universelles sur l'utilisation de la SBRT des adénopathies médiastinales chez des patients sélectionnés.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Vallard A, Vial N, Jmour O, Rehailia-Blanchard A, Trone J-C, Sotton S, et al. Radiothérapie stéréotaxique : changement de monde ou effet de mode ? Bull Cancer (Paris). 2020 Feb;107(2):244–53.
2. Al-Shafa F, Arifin AJ, Rodrigues GB, Palma DA, Louie AV. A Review of Ongoing Trials of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Cancers: Where Will the Evidence Lead? Front Oncol. 2019 Jun 21;9:543.
3. Ben-Josef E, Lawrence TS. Using a Bigger Hammer: The Role of Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastases. J Clin Oncol. 2009 Apr 1;27(10):1537–9.
4. Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. J Radiat Res (Tokyo). 2016 Aug;57(S1):i58–68.
5. Jereczek-Fossa BA, Bossi-Zanetti I, Mauro R, Beltramo G, Fariselli L, Bianchi LC, et al. CyberKnife robotic image-guided stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: A prospective evaluation of 95 patients/118 lesions. Strahlenther Onkol. 2013 Jun;189(6):448–55.
6. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995 Jan;13(1):8–10.
7. Palma DA, Haasbeek CJA, Rodrigues GB, Dahele M, Lock M, Yaremko B, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): Study protocol for a randomized phase II trial. BMC Cancer. 2012 Dec;12(1):305.
8. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):e28–37.
9. Cheung P. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer. Br J Radiol. 2016 Oct;89(1066):20160251.
10. Otake S, Goto T. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastasis. Cancers. 2019 Jan 23;11(2):133.
11. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, Scorsetti M. Review and Uses of Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastases. The Oncologist. 2012 Aug;17(8):1100–7.
12. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. The Lancet. 2019 May;393(10185):2051–8.
13. Olson R, Mathews L, Liu M, Schellenberg D, Mou B, Berrang T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1–3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): study protocol for a randomized phase III trial. BMC Cancer. 2020 May 5;20:380.
14. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4–10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. BMC Cancer. 2019 Aug 19;19:816.

15. Conde-Moreno AJ, Lopez-Guerra JL, Macias VA, Vázquez de la Torre ML, Samper Ots P, San José-Maderuelo S, et al. Spanish Society of Radiation Oncology clinical guidelines for stereotactic body radiation therapy in lymph node oligometastases. *Clin Transl Oncol*. 2016 Apr 1;18(4):342–51.
16. Jerezek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015 Nov;20(6):472–83.
17. Yeung R, Hamm J, Liu M, Schellenberg D. Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lymph node metastases. *Radiat Oncol*. 2017 Dec;12(1):105.
18. Matsushita H, Jingu K, Umezawa R, Yamamoto T, Ishikawa Y, Takahashi N, et al. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases in Lymph Nodes—A Review. *Technol Cancer Res Treat*. 2018 Jan;17:153303381880359.
19. Loi M, Frelinghuysen M, Klass ND, Oomen-De Hoop E, Granton PV, Aerts J, et al. Locoregional control and survival after lymph node SBRT in oligometastatic disease. *Clin Exp Metastasis*. 2018;35(7):625–33.
20. Deodato F, Macchia G, Buwenge M, Bonetti M, Cilla S, Zamagni A, et al. Systematic review of stereotactic body radiotherapy for nodal metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2021 Feb;38(1):11–29.
21. Burkon P, Selingerova I, Slavik M, Pospisil P, Bobek L, Kominek L, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Lymph Node Oligometastases: Real-World Evidence From 90 Consecutive Patients. *Front Oncol*. 2021;10:3412.
22. Choi CW, Cho CK, Yoo SY, Kim MS, Yang KM, Yoo HJ, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1):147–53.
23. Bonomo P, Cipressi S, Saieva C, Greto D, Masi L, Paiar F, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for abdominal lymph node metastases. *Tumori J*. 2013 Sep;99(5):611–6.
24. Jerezek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S, Catalano G, Fodor C, Cambria R, et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol*. 2014 Jun;37(3):227–33.
25. Ponti E, Ingrosso G, Carosi A, Di Murro L, Lancia A, Pietrasanta F, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Prostate Cancer With Isolated Lymph Node Metastasis: A Single-Center Experience. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Aug;13(4):e279–84.
26. Salomon T, Houdu B. Caractérisation des adénopathies médiastinales en TEP/TDM au 18F-FDG. *Médecine Nucl*. 2018 Jul;42(4):237–47.
27. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive Toxicity When Treating Central Tumors in a Phase II Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4833–9.
28. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, Modh A, Rosenzweig KE, Jackson A, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(2):e27–33.

29. Jerezek-Fossa BA, Muto M, Durante S, Ferrari A, Piperno G, Fodor C, et al. Stereotactic body radiation therapy for mediastinal lymph node metastases: how do we fly in a 'no-fly zone'? *Acta Oncol.* 2018 Nov 2;57(11):1532–9.
30. Palma D, Daly M, Urbanic J, Giuliani M. Stereotactic Radiation for Ultra-Central Lung Tumors: Good Idea, or Ultra-Risky? *Int J Radiat Oncol.* 2019 Mar;103(4):788–91.
31. Chang JY, Balter PA, Dong L, Yang Q, Liao Z, Jeter M, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Centrally and Superiorly Located Stage I or Isolated Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2008 Nov;72(4):967–71.
32. Modh A, Rimner A, Williams E, Foster A, Shah M, Shi W, et al. Local Control and Toxicity in a Large Cohort of Central Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol.* 2014 Dec;90(5):1168–76.
33. Nishimura S, Takeda A, Sanuki N, Ishikura S, Oku Y, Aoki Y, et al. Toxicities of Organs at Risk in the Mediastinal and Hilar Regions Following Stereotactic Body Radiotherapy for Centrally Located Lung Tumors. *J Thorac Oncol.* 2014 Sep;9(9):1370–6.
34. Chen H, Laba JM, Zayed S, Boldt RG, Palma DA, Louie AV. Safety and Effectiveness of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Ultra-Central Lung Lesions: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* 2019 Aug;14(8):1332–42.
35. Senthil S, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2013 Mar;106(3):276–82.
36. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non–Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15):1316–25.
37. Wang H-H, Zaorsky NG, Meng M-B, Zeng X-L, Deng L, Song Y-C, et al. Stereotactic radiation therapy for oligometastases or oligorecurrence within mediastinal lymph nodes. *Oncotarget.* 2016 Feb 23;7(14):18135–45.
38. Horne ZD, Richman AH, Dohopolski MJ, Clump DA, Burton SA, Heron DE. Stereotactic body radiation therapy for isolated hilar and mediastinal non-small cell lung cancers. *Lung Cancer.* 2018 Jan;115:1–4.
39. Franceschini D, Bianciardi F, Mazzola R, De Rose F, Gentile P, Alongi F, et al. Can thoracic nodes oligometastases be safely treated with image guided hypofractionated radiation therapy? *Br J Radiol.* 2019 Nov;92(1103):20181026.
40. Shahi J, Poon I, Ung YC, Tsao M, Bjarnason GA, Malik NH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Mediastinal and Hilar Lymph Node Metastases. *Int J Radiat Oncol.* 2020 Oct;S0360301620343893.
41. Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2011;12(2):267–92.
42. Timmerman RD. An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of Seminars in Radiation Oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Oct;18(4):215–22.

43. Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner TB, Combs SE, Grosu A-L, et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlenther Onkol*. 2019 Mar;195(3):193–8.
44. Feuvret L, Noël G, Nauraye C, Garcia P, Mazeron J-J. Index de conformation et radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. 2004 Apr;8(2):108–19.
45. Mountain CF, Dresler CM. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1718–23.
46. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Phase III Study Comparing Post-Operative Conformal Radiotherapy to No Post-Operative Radiotherapy in Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer and Mediastinal N2 Involvement [Lung ART] [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 Nov [cited 2021 Mar 7]. Report No.: study/NCT00410683. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00410683>
47. Li W-C, Wang Z, Gao J, Zhou H, Li J, Zhu X-X. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Post-Surgical Thoracic Oligo-Recurrence/Metastasis of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Manag Res*. 2021;13:1887–96.
48. Zhang Y, Schoenhals J, Christie A, Mohamad O, Wang C, Bowman I, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SABR) Used to Defer Systemic Therapy in Oligometastatic Renal Cell Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2019 Oct;105(2):367–75.
49. Tjong MC, Malik NH, Chen H, Boldt RG, Li G, Cheung P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for malignant mediastinal and hilar lymphadenopathy: a systematic review. *J Thorac Dis*. 2020 May;12(5):2280287–2287.
50. Blais E, Pichon B, Mampuya A, Antoine M, Lagarde P, Kantor G, et al. Doses aux organes à risque en radiothérapie conformationnelle et en radiothérapie stéréotaxique : les poumons. *Cancer/Radiothérapie*. 2017 Oct 1;21(6):584–96.
51. Giuliani M, Mathew AS, Bahig H, Bratman SV, Filion E, Glick D, et al. SUNSET: Stereotactic Radiation for Ultracentral Non–Small-Cell Lung Cancer—A Safety and Efficacy Trial. *Clin Lung Cancer*. 2018 Jul;19(4):e529–32.
52. Meng M-B, Wang H-H, Zaorsky NG, Zhao X-Z, Wu Z-Q, Jiang B, et al. Clinical evaluation of stereotactic radiation therapy for recurrent or second primary mediastinal lymph node metastases originating from non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015 Mar 30;6(17):15690–703.
53. Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW, Munley MT, Kearns WT, Hinson WH, et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques as first or second course of treatment. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014 Mar;110(3):505–10.
54. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Jan 11;4(1):e173501.
55. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):650.

56. Azzam G, Lanciano R, Arrigo S, Lamond J, Ding W, Yang J, et al. SBRT: An Opportunity to Improve Quality of Life for Oligometastatic Prostate Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2015 May 5 [cited 2021 Mar 17];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419680/>
57. Haussmann\* J, Matuschek\* C, Bölke E, Orth K, Ghadjar P, Budach W. The Role of Local Treatment in Oligometastatic and Oligoprogressive Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Dec;116(50):849–56.
58. Tsai CJ, Yang JT, Guttmann DM, Shaverdian N, Shepherd AF, Eng J, et al. Consolidative Use of Radiotherapy to Block (CURB) Oligoprogression — Interim Analysis of the First Randomized Study of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Oligoprogressive Metastatic Cancers of the Lung and Breast. *Int J Radiat Oncol*. 2021 Dec 1;111(5):1325–6.
59. Winkelmann MT, Clasen S, Pereira PL, Hoffmann R. Local treatment of oligometastatic disease: current role. *Br J Radiol* [Internet]. 2019 Aug [cited 2021 Mar 17];92(1100). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724640/>
60. Lin Z-Y, Chen J. Treatment of recurrent mediastinal lymph node metastasis using CT-guided nontranspulmonary puncture interstitial implantation of 125I seeds: Evaluation of initial effect and operative techniques. *Brachytherapy*. 2016 May;15(3):361–9.
61. Minnich DJ, Bryant AS, Cerfolio RJ. Thoracoscopic and Robotic Dissection of Mediastinal Lymph Nodes. *Thorac Surg Clin*. 2012 May;22(2):215–8.

## ANNEXES

# ANNEXE 1 : CONTRAINTES DE TOLERANCE AUX ORGANES A RISQUE UTILISEES DANS LE SERVICE

### IRRADIATION STEREOTAXIQUES EN 3 FRACTIONS :

IRRADIATION EN CONDITIONS STEREOTAXIQUES EN 3 FRACTIONS : TOLERANCE DES ORGANES A RISQUE (Grimm et al J of applied medical clinical phys 2011;12:267-292)

Organes	Dmax	HDV	Organes	Dmax	HDV
<b>Tractus optique</b>			<b>Système digestif</b>		
<b>Cristallin</b>	300 cGy		<b>Œsophage</b>	2700 cGy	2100 cGy dans moins de 5000 mm <sup>3</sup>
<b>Glande lacrymale</b>	500 cGy		<b>Estomac</b>	2400-3000 cGy	2100 cGy dans moins de 10000 mm <sup>3</sup>
<b>Rétine</b>	500 cGy		<b>Duodénum</b>	2400 cGy	1500 cGy dans moins de 5000 mm <sup>3</sup>
<b>Nerfs optiques</b>	1500 cGy	1050 cGy dans moins de 500 mm <sup>3</sup>	<b>Jejunum</b>	2700 cGy	1600 cGy dans moins de 5000 mm <sup>3</sup>
<b>Chiasma</b>	1950 cGy	1500 cGy dans moins de 200 mm <sup>3</sup>	<b>Intestin grêle</b>	*1000-2400 cGy	2100 cGy dans moins de 5000 mm <sup>3</sup>
<b>Système nerveux central + Cochlée</b>			<b>Iléon</b>	2700 cGy	1600 cGy dans moins de 5000 mm <sup>3</sup>
<b>Tronc Cérébral</b>	2300cGy	1800 cGy dans moins de 1000 mm <sup>3</sup>	<b>Colon</b>	3000 cGy	2000 cGy dans moins de 20000 mm <sup>3</sup>
<b>Moelle épinière</b>	1900 cGy-2400 cGy	1800 cGy dans moins de 250 mm <sup>3</sup> 1000 cGy dans moins de 1000 mm <sup>3</sup>	<b>Rectum</b>	*2000-3000 cGy	2040cGy dans moins de 20000 mm <sup>3</sup>
<b>Nerfs Craniens</b>	2000 cGy-3000 cGy		<b>Foie</b>		1500-1700 cGy dans moins de 700000 mm <sup>3</sup> 2100 cGy dans moins de 30%
<b>Cochlée</b>	2000 cGy		<b>Système urinaire</b>		
<b>Système nerveux périphérique</b>			<b>Reins</b>	2 reins	1400 cGy dans moins de 200000 mm <sup>3</sup>
<b>Plexus Brachial</b>	2400 cGy	2250 cGy dans moins de 3000-5000 mm <sup>3</sup>		Rein Ipsilatéral	1200 cGy dans moins de 130000 mm <sup>3</sup>
<b>Plexus Sacré</b>			<b>Hile rénal</b>		1860 cGy dans moins de 33% du volume
<b>Queue de cheval</b>	2400 cGy	1070 cGy dans moins de 1000 mm <sup>3</sup> 2200 cGy dans moins de 5000 mm <sup>3</sup>	<b>Vessie</b>	2500* -3000 cGy	1500 cGy dans moins de 15000 mm <sup>3</sup>
<b>Thorax</b>			<b>Bandelettes neurovasculaires</b>		
<b>Trachée (Larynx)</b>	3000-3600 cGy	1500 cGy dans moins de 4000 mm <sup>3</sup>	<b>Bulbe pénien</b>	4200 cGy	2200 cGy dans moins de 3000 mm <sup>3</sup>
<b>Bronches</b>	3000 cGy	1500 cGy dans moins de 4000 mm <sup>3</sup>	<b>Urèthre</b>		
<b>Gros vaisseaux</b>	4500 cGy	3900 cGy dans moins de 10000 mm <sup>3</sup>	<b>Peau et Os</b>		
<b>Poumons</b>		1050 cGy dans moins de 1500000 mm <sup>3</sup> 2000 cGy dans moins 20%	<b>Peau</b>	2000 cGy-3000 cGy	2250 cGy dans moins de 10000 mm <sup>3</sup>
<b>Cœur Péricarde</b>	3000 cGy	2100 cGy dans moins de 15000 mm <sup>3</sup>	<b>Têtes fémorales</b>		2190 cGy dans moins de 10000 mm <sup>3</sup>
			<b>Cage thoracique</b>	4000 cGy	3500 cGy dans moins de 10000 mm <sup>3</sup>

## IRRADIATION STEREOTAXIQUES EN 4 FRACTIONS :

IRRADIATION EN CONDITIONS STEREOTAXIQUES EN 4 FRACTIONS : TOLERANCE DES ORGANES A RISQUE (Grimm et al J of applied medical clinical phys 2011;12:267-292)

Organes	Dmax	HDV	Organes	Dmax	HDV
<b>Tractus optique</b>			<b>Système digestif</b>		
<b>Cristallin</b>			<b>Œsophage</b>	3000 cGy	2100 cGy dans moins de 5000 mm <sup>3</sup>
<b>Glande lacrymale</b>			<b>Estomac</b>	2700 cGy	2100 cGy dans moins de 10000 mm <sup>3</sup>
<b>Rétine</b>			<b>Duodénum</b>		
<b>Nerfs optiques</b>			<b>Jejunum</b>		
<b>Chiasma</b>			<b>Intestin grêle</b>		
<b>Système nerveux central + Cochlée</b>			<b>Iléon</b>		
<b>Tronc Cérébral</b>			<b>Colon</b>	2850 cGy	
<b>Moelle épinière</b>	2500 cGy-2600 cGy	2100 cGy dans moins de 350 mm <sup>3</sup> 1350 cGy dans moins de 1000 mm <sup>3</sup>	<b>Rectum</b>	2900-3300 cGy	
<b>Nerfs Craniens</b>	2000 cGy-3000 cGy		<b>Foie</b>		
<b>Cochlée</b>			<b>Système urinaire</b>		
<b>Système nerveux périphérique</b>			<b>Reins</b>	2 reins Rein Ipsilatéral	
<b>Plexus Brachial</b>	2700 cGy	2360 cGy dans moins de 3000 mm <sup>3</sup>	<b>Hile rénal</b>		
<b>Plexus Sacré</b>			<b>Vessie</b>	3600 cGy	
<b>Queue de cheval</b>			<b>Bandelettes neurovasculaires</b>		
<b>Thorax</b>			<b>Bulbe pénien</b>		
<b>Trachée (Larynx)</b>	3500 cGy	1500 cGy dans moins de 4000 mm <sup>3</sup>	<b>Urèthre</b>	3500 cGy-4750 cGy	4200 cGy dans moins 10%
<b>Bronches</b>	3200 cGy	1600 cGy dans moins de 4000 mm <sup>3</sup>	<b>Peau et Os</b>		
<b>Gros vaisseaux</b>	5000 cGy	4300 cGy dans moins de 10000 mm <sup>3</sup>	<b>Peau</b>	3000 cGy	
<b>Poumons</b>		1160 cGy dans moins de 1500000 mm <sup>3</sup> 2000 cGy dans moins 20%	<b>Têtes fémorales</b>		
<b>Cœur Péricarde</b>	3400 cGy	2800 cGy dans moins de 15000 mm <sup>3</sup>	<b>Cage thoracique</b>	4000 cGy	3500 cGy dans moins de 10000 mm <sup>3</sup>

## IRRADIATION STEREOTAXIQUES EN 5 FRACTIONS :

IRRADIATION EN CONDITIONS STEREOTAXIQUES EN 5 FRACTIONS : TOLERANCE DES ORGANES A RISQUE (Grimm et al J of applied medical clinical phys 2011;12:267-292)

Organes	Dmax	HDV	Organes	Dmax	HDV
<b>Tractus optique</b>			<b>Système digestif</b>		
<b>Cristallin</b>	300 cGy		<b>Œsophage</b>	3500 cGy	2750 cGy dans moins de 5000 mm3
<b>Glande lacrymale</b>	500 cGy		<b>Estomac</b>	2750-3200 cGy	2800 cGy dans moins de 10000 mm3
<b>Rétine</b>	500 cGy		<b>Duodénum</b>	3200 cGy	1800 cGy dans moins de 5000 mm3
<b>Nerfs optiques</b>	2500 cGy	1250 cGy dans moins de 500 mm3	<b>Jejunum</b>	3500 cGy	1950 cGy dans moins de 5000 mm3
<b>Chiasma</b>	2500 cGy	2000 cGy dans moins de 200 mm3	<b>Intestin grêle</b>		
<b>Système nerveux central + Cochlée</b>			<b>Iléon</b>	3500 cGy	1950 cGy dans moins de 5000 mm3
<b>Tronc Cérébral</b>	3100 cGy	2600 cGy dans moins de 1000 mm3	<b>Colon</b>	3800 cGy	2500 cGy dans moins de 20000 mm3
<b>Moelle épinière</b>	2400 cGy-3000 cGy	2250 cGy dans moins de 250 mm3 1350 cGy dans moins de 1000 mm3	<b>Rectum</b>	*2000-3800 cGy	2500 cGy dans moins de 20000 mm3
<b>Nerfs Craniens</b>	2000 cGy-3000 cGy		<b>Foie</b>		2100 cGy dans moins de 700000 mm3
<b>Cochlée</b>	2750 cGy		<b>Système urinaire</b>		
<b>Système nerveux périphérique</b>			<b>Reins</b>	2 reins	1750 cGy dans moins de 200000 mm3
<b>Plexus Brachial</b>	3200 cGy	3000 cGy dans moins de 3000 mm3		Rein Ipsilatéral	1450 cGy dans moins de 130000 mm3
<b>Plexus Sacré</b>			<b>Hile rénal</b>		2300 cGy dans moins de 33% du volume
<b>Queue de cheval</b>	3400 cGy	3000 cGy dans moins de 5000 mm3	<b>Vessie</b>	*2400-3800 cGy	1800 cGy dans moins de 15000 mm3
<b>Thorax</b>			<b>Bandelettes neurovasculaires</b>		3800 cGy dans moins de 50%
<b>Trachée (Larynx)</b>	3800 cGy	1800 cGy dans moins de 4000 mm3	<b>Bulbe pénien</b>	5000 cGy	3000 cGy dans moins de 3000 mm3
<b>Bronches</b>	3800 cGy	1800 cGy dans moins de 4000 mm3	<b>Urètre</b>		4700 cGy dans moins 20%
<b>Gros vaisseaux</b>	5300 cGy	4700 cGy dans moins de 10000 mm3	<b>Peau et Os</b>		
<b>Poumons</b>		1250 cGy dans moins de 1500000 mm3 2500 cGy dans moins 20%	<b>Peau</b>	3200 cGy	3000 cGy dans moins de 10000 mm3
<b>Cœur Péricarde</b>	3800 cGy	3200 cGy dans moins de 15000 mm3	<b>Têtes fémorales</b>		3000 cGy dans moins de 10000 mm3
			<b>Cage thoracique</b>	4000 cGy	3500 cGy dans moins de 10000 mm3

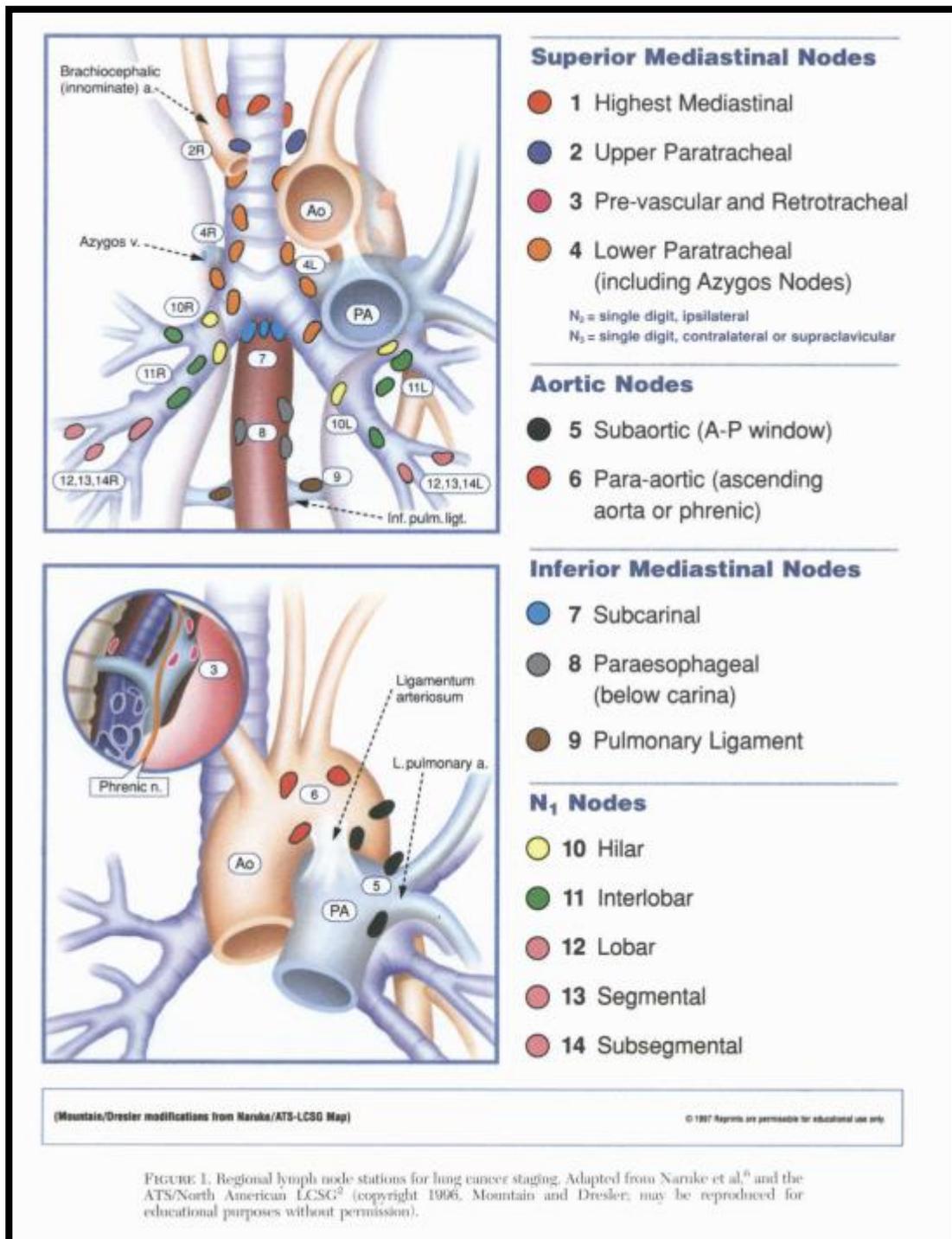
## IRRADIATION STEREOTAXIQUES EN 6 ou 8 FRACTIONS :

IRRADIATION EN CONDITIONS STEREOTAXIQUES EN 6/8 FRACTIONS : TOLERANCE DES ORGANES A RISQUE (Grimm et al J of applied medical clinical phys 2011;12:267-292)

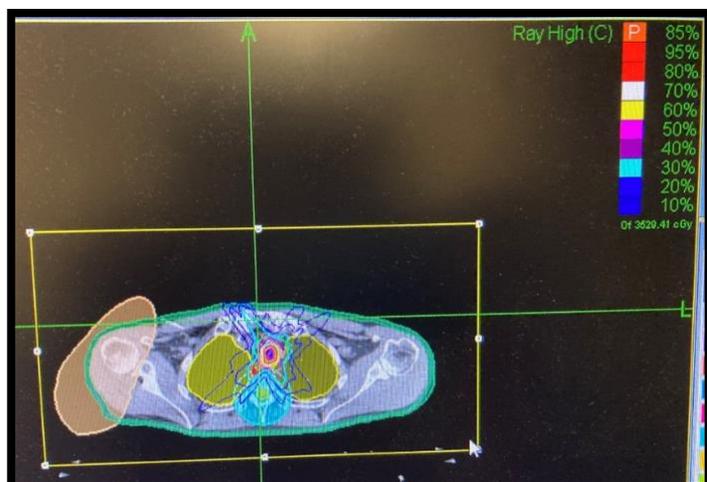
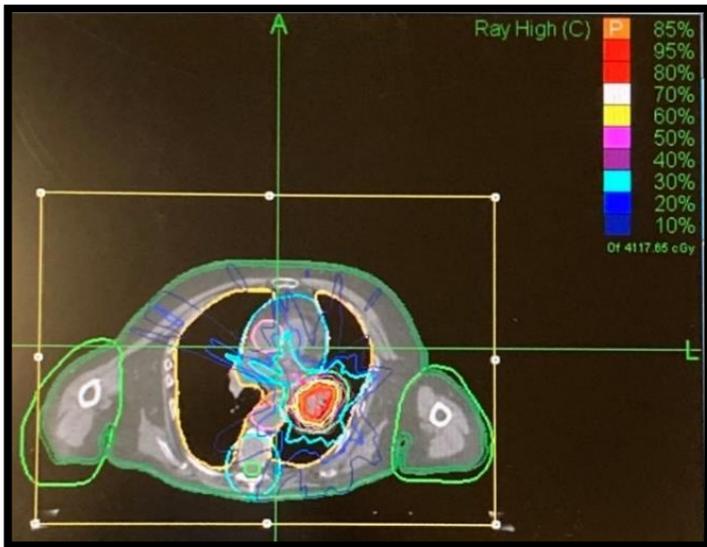
Organes	Dmax	HDV	Organes	Dmax	HDV
<b>Système nerveux central + Cochlée</b>			<b>Système digestif</b>		
<b>Tronc Cérébral</b>			<b>Œsophage</b>	4000cGy : 8F	3200 cGy dans moins de 5000 mm3
<b>Moelle épinière</b>	2700 cGy: 6F 3500 cGy:8F	2800 cGy dans moins de 250 mm3	<b>Estomac</b>	3000-3200 cGy: 6F	
<b>Nerfs Craniens</b>	2000 cGy-3000 cGy		<b>Duodénum</b>		3000 cGy dans moins de 500 mm3
<b>Thorax</b>			<b>Jejunum</b>		
<b>Bronches</b>	4400cGy : 8F	36 cGy dans moins de 4000 mm3	<b>Intestin grêle</b>	3000 cGy:6F	
<b>Cœur Péricarde</b>	4000 cGy : 6F 4400cGy : 8F	3800 cGy dans moins de 15000 mm3	<b>Foie</b>		2200-2500 cGy dans moins de 50%
			<b>Peau et Os</b>		
			<b>Cage thoracique</b>	5400 cGy : 6F	

**Poumon :** Le risque de pneumopathie radique est corrélé dans la littérature à V20Gy de plus de 4%, contrainte également utilisée dans le service. (Blais et al., 2017)

## ANNEXE 2 : ANATOMIE DES AIRES MEDIASTINALES



## ANNEXE 3 : EXEMPLES DE DOSIMETRIE





**Université de TOURS**  
CHRU de TOURS

## Irradiation en conditions stéréotaxiques par le Cyberknife des adénopathies médiastinales : efficacité et toxicité.

Alizée CAMPS-MALEA<sup>1</sup>, Sophie CHAPET<sup>1</sup>, Nicolas MILHADE<sup>1</sup>, Yoann POINTREAU<sup>1,2</sup>, Astrid THOMIN<sup>1</sup>, Gilles CALAIS<sup>1</sup>, Isabelle BARILLOT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de radiothérapie, Centre Henry-S-Kaplan, CHRU Bretonneau, Tours, France.  
<sup>2</sup>Institut Inter-régional de Cancérologie, Centre Jean Bernard, Clinique Victor Hugo

### Introduction et but de l'étude

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (SBRT) occupe une place croissante dans le cadre du traitement local des adénopathies médiastinales. La SBRT a déjà fait ses preuves dans la prise en charge de la maladie oligométastatique<sup>1</sup> et notamment sur les adénopathies abdominales<sup>2</sup>. La proximité des organes à risque rend son utilisation au niveau médiastinal plus complexe, se rapprochant du traitement des tumeurs pulmonaires centrales<sup>3</sup>.

**Objectif principal :** évaluer l'efficacité de la SBRT des adénopathies médiastinales en termes d'absence de progression locale et de toxicité induite

**Objectifs secondaires :** survie globale et survie sans progression de la cohorte, évaluation du délai d'introduction d'un traitement systémique au sein du sous-groupe de patients traités par SBRT seule et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour des progressions antérieures

### Résultats

**Population :** 50 patients asymptomatiques dont 15 dans le cadre d'une récurrence locorégionale d'un cancer bronchique (87%) ou œsophagien et 35 porteurs de métastases d'un cancer extra-thoracique (29% rénaux)  
Age médian : 64 ans (36-80)  
OMS <2 chez 96% de la cohorte  
Suivi médian : 27 mois (6-110)

→ 18 patients (36%) ont progressé sur l'adénopathie traitée. **Survie sans progression locale à 6, 12 et 18 mois de 94, 88 et 72%.** Taux de progression locale significativement **plus bas** chez les patients ayant reçu **36 Gy en 6 fractions** (66% de la cohorte) versus un schéma différent et chez les patients traités pour une adénopathie médiastinale d'un primitif extra thoracique.

→ Toxicité : **2 œsophagites aiguës de grade 1 et 1 fibrose pulmonaire tardive de grade 2.**

→ **Survie globale à 12, 18 et 24 mois de 94, 85 et 82%.**  
→ **22% de la cohorte n'ont jamais progressé** au cours du suivi. Médiane de survie sans progression de 13 mois.

→ **21 patients** soit 42% de la cohorte ont été traités par SBRT seule et n'avaient pas reçu de traitement systémique. Parmi eux, **11 patients (52% du sous groupe) ont reçu un traitement systémique au décours** avec un délai médian d'introduction de **17 mois (5-52) et 24% n'ont jamais progressé.**

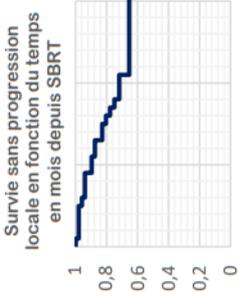
### Méthodes

Etude monocentrique rétrospective.  
Patients oligométastatiques traités de juin 2010 à septembre 2020 par le Cyberknife.  
Exclusion des patients avec un suivi inférieur à 6 mois.  
Contraintes dosimétriques selon Grimm et Timmerman.<sup>4-5</sup>  
Toxicité gradée selon CTCAEv.5.

### Conclusion

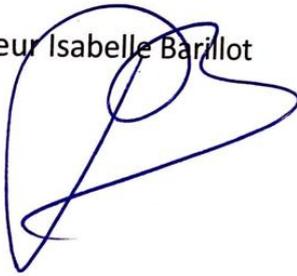
La SBRT des adénopathies médiastinales est un **traitement bien toléré de courte durée** permettant de **contrôler la maladie oligométastatique et de retarder l'introduction d'un traitement systémique** chez des patients sélectionnés. La dose de **36 Gy** semble être la plus efficace notamment pour les métastases de cancers primitifs extra-thoraciques.

### Figure 1: Probabilité de l'absence de progression locale de l'adénopathie traitée en fonction du temps depuis SBRT en mois selon la méthode de Kaplan Meier.



**Références :** Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet*. 2019 May;393(10185):2051-8. 2.Jerzecek-Fossa BA, Piperno G, Ronchi S, Catalano G, Fodor C, Cambria R, et al. Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer. *Am J Clin Oncol*. 2014 Jun;37(3):227-33. 3.Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTCG 0813 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1316-25. 4.Grimm J, LaCourse T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys*. 2011;12(2):267-92. 5.Timmerman RD. An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of Seminars in Radiation Oncology. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):215-22. **Conflic d'intérêt :** aucun

Vu, la Directrice de Thèse, Professeur Isabelle Barillot



Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le 19 janvier 2022

## CAMPS- -MALEA Alizée

59 pages– 7 tableaux – 3 figures

### Résumé :

**Introduction :** La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (SBRT), occupe une place croissante dans le cadre du traitement local des adénopathies médiastinales. L'objectif principal de cette étude monocentrique rétrospective est d'évaluer l'efficacité de la SBRT des adénopathies médiastinales en termes d'absence de progression locale et de toxicité potentiellement induite. Les objectifs secondaires sont la survie globale et la survie sans progression de la cohorte ainsi que l'évaluation du délai d'introduction d'un traitement systémique au sein du sous-groupe des patients traités par SBRT seule et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour des progressions antérieures.

**Méthodes :** Les patients oligométastatiques traités de juin 2010 à septembre 2020 soit dans le cadre d'une récidive locorégionale d'un cancer bronchique ou œsophagien soit dans le cadre de métastases médiastinales d'un cancer extra-thoracique ont été répertoriés. Ont été exclus de l'analyse les patients dont le suivi était inférieur à 6 mois. La toxicité a été gradée selon la CTCAEv.5. La progression locale a été analysée sur des critères de taille de l'adénopathie et de SUV. L'estimation de la survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

**Résultats :** Cinquante patients ont été inclus dont 15 porteurs de primitifs thoraciques (87% bronchiques) et 35 extra thoraciques (29% rénaux). Le suivi médian était de 27 mois (6-110 mois). Avec un âge médian à la rechute médiastinale de 64 ans (36-80 ans), 96% avaient un statut OMS de 0 ou 1. Tous étaient asymptomatiques. Le délai médian entre la fin du traitement primitif et la mise en évidence de l'adénopathie était de 40 mois (1-312 mois). Dix-huit patients (36%) ont progressé sur l'adénopathie traitée au cours du suivi. La survie sans progression locale à 6, 12 et 18 mois était respectivement de 94, 88 et 72%. Le taux de progression locale était significativement plus bas chez ceux ayant reçu 36 Gy en 6 fractions (66% de la cohorte) versus ceux ayant reçu un schéma différent et chez les patients traités pour une adénopathie médiastinale d'un primitif extra-thoracique. Deux œsophagites aiguës de grade 1 et une toxicité tardive à type de fibrose pulmonaire de grade 2 ont été décrites. La survie globale à 12, 18 et 24 mois était respectivement de 94, 85 et 82%. Vingt-deux pour cent de la cohorte n'ont jamais progressé au cours du suivi. La médiane de survie sans progression était de 13 mois. Vingt-et-un patients soit 42% de la cohorte ont été traités par SBRT seule et n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur. Parmi eux, 11 patients soit 52% du sous-groupe ont reçu un traitement systémique au décours de la SBRT avec un délai médian d'introduction de 17 mois (5-52 mois) et 24% n'ont jamais progressé.

**Conclusion :** La SBRT des adénopathies médiastinales est un traitement local de courte durée bien toléré, permettant de contrôler la maladie oligométastatique et de retarder l'introduction d'un traitement systémique chez des patients sélectionnés.

**Mots clés :** radiothérapie en conditions stéréotaxiques, CyberKnife, adénopathies médiastinales, cancer oligométastatique, traitement local

### Jury :

Président du Jury : Professeur Gilles CALAIS, oncologie radiothérapie, Faculté de médecine-Tours

Directrice de thèse: Professeur Isabelle BARILLOT, oncologie radiothérapie, Faculté de médecine-Tours

Membres du Jury :

Professeur Claude LINASSIER, oncologie médicale, Faculté de Médecine-Tours

Docteur Yann VENEL, médecine nucléaire, PH, CHU-Tours

Docteur Eric PICHON, pneumologie, PH, CHU-Tours

**Date de soutenance :** 25 février 2022.