



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Traitement des carcinomes bronchiques de stade précoce par
radiothérapie stéréotaxique robotique : résultats cliniques et
comparaison dosimétrique de deux algorithmes de calcul**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2014 à 14h au pôle
recherche par **Jean-Emmanuel Bibault**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe Giraud

Monsieur le Professeur Eric Deutsch

Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Xavier Mirabel

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Remerciements	5
Liste des abréviations et acronymes :	16
Résumé	18
Contexte et objectifs de l'étude	20
<i>Epidémiologie des carcinomes bronchiques</i>	21
<i>Les carcinomes bronchiques inopérables</i>	23
<i>La radiothérapie stéréotaxique</i>	24
<i>Le CyberKnife®</i>	26
<i>Algorithmes de calcul de la dose</i>	28
<i>Objectifs</i>	29
Patients et méthodes	30
<i>Patients</i>	31
<i>Techniques de traitement</i>	32
<i>Traitement avec suivi de la cible (tracking)</i>	32
<i>Traitement sans suivi de la cible</i>	35
<i>Planification du traitement</i>	36
<i>Calcul de la dose</i>	36
<i>Planning du traitement</i>	36
<i>Prescription</i>	37
<i>Réalisation du traitement</i>	39
<i>Evaluation de la réponse thérapeutique et de la toxicité</i>	39
<i>Méthodologie statistique</i>	41
Résultats	43
<i>Caractéristiques des patients</i>	44
<i>Caractéristiques des traitements réalisés</i>	46
<i>Survie et contrôle local</i>	48

<i>Analyse de survie</i>	49
<i>Survie globale</i>	49
<i>Survie spécifique</i>	50
<i>Survie sans récurrence</i>	50
<i>Survie sans récurrence locale</i>	51
<i>Survie sans récurrence à distance</i>	51
<i>Analyse univariée de la survie et du contrôle local</i>	52
<i>Analyse multivariée de la survie et du contrôle local</i>	54
<i>Analyse de la survie en fonction de la dose prescrite et de l'algorithme utilisé</i>	56
<i>Toxicité</i>	57
<i>Descriptif</i>	57
<i>Analyse univariée de la toxicité</i>	58
<i>Analyse multivariée de la toxicité</i>	62
<i>Comparaison dosimétrique</i>	63
Discussion	70
<i>La radiothérapie stéréotaxique des carcinomes pulmonaires</i>	71
<i>Différences avec la radiothérapie conformationnelle</i>	74
<i>Evaluation de la réponse thérapeutique après traitement</i>	75
<i>Proposition d'un protocole de surveillance</i>	82
<i>Modification des fonctions respiratoires après radiothérapie stéréotaxique pulmonaire</i>	83
<i>Prescription de la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire : les algorithmes de calcul de la dose</i>	84
<i>Effets radiobiologiques des très fortes doses par fraction</i>	86
Conclusion	91
Bibliographie	93

Les résultats partiels de cette étude ont fait l'objet des publications et communications suivantes :

Publications :

- CT appearance of pulmonary carcinomas after stereotactic radiation therapy; Bibault JE, Ceugnart L, Prevost B, Lartigau B ; Diagn Interv Imaging. 2013 Mar;94(3):255-62 ; PMID : 23276463
- Image-Guided Robotic Stereotactic Radiation Therapy with Fiducial-Free Tumor Tracking for Lung Cancer ; Bibault JE, Prevost B, Mirabel X, Lacornerie T, Lartigau E ; Radiat Oncol. 2012 Oct 10;7:166 ; PMID : 23050794
- Stereotactic radiotherapy for lung cancer : Non-invasive real-time tumor tracking ; Bibault JE, Prevost B, Dansin E, Mirabel X, Lacornerie T, Dubus F, Lartigau E. Cancer Radiother. 2010 Dec;14(8):690-7. Epub 2010 Jul 31. French. PMID: 20674448

Communications orales :

- Congrès de la Société Française de radiothérapie 2011, Paris, France :
« Suivi en temps réel de la cible sans fiduciel dans le traitement des carcinomes pulmonaires de stade précoce »
- Congrès de l'International Society of Radiosurgery (ISRS) 2011, Paris, France: « Early efficacy and toxicity evaluation of CyberKnife® Xsight Lung Treatment »

- CyberKnife® Robotic Radiosurgery Summit 2011, San Francisco, Etats-Unis :
« Feasibility and Efficacy Evaluation of the CyberKnife® Xsight Lung System »
- Young Scientist Session - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 29th Conference, Barcelona, Espagne : « Early efficacy and toxicity evaluation of CyberKnife® Xsight Lung »

Posters :

- Congrès de la Société Française de radiothérapie 2014, Paris, France :
« Traitement par radiothérapie stéréotaxique des carcinomes bronchiques de stade précoce chez 205 patients : efficacité, toxicité et comparaison dosimétrique de deux algorithmes de calcul de la dose »
- Congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011, Chicago, Etats-Unis : « Fiducial-less stereotactic radiotherapy for early-stage lung cancer : Efficacy and toxicity evaluation. »
- European Multidisciplinary Conference on Thoracic Oncology (EMCTO) 2011, Lugano, Suisse : « Stereotactic Radiotherapy for lungcancer : early efficacy and toxicity evaluation of a non-invasive real-time tumor tracking system »

-

« Tout ce que je sais, je l'ai appris par le cinéma, à travers les films. C'est par le cinéma que passent mes idées sur la vie. »

François Truffaut

Liste des abréviations et acronymes :

ACCP : American College of Chest Physicians

ADN : Acide désoxyribonucléique

CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV : Clinical Target Volume

DAMPS : damage-associated molecular patterns

D_{moyenne} : Dose moyenne

DRR : Digitally Reconstructed Radiograph - images numériques reconstruites

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

Gy : Gray

HAS : Autorité en santé

INCA : Institut Nationale du Cancer

ITV : Internal Target Volume

MC : Monte Carlo

PTV : Planning Treatment Volume

RT : Ray Tracing

RX : Rayons X

SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SMR : service médical rendu

SUV : Standard Uptake Value

TEP FDG-18 : Tomographie par Emission de Positons au Fluoro-Desoxy-Glucose

V20 : Volume recevant 20 Gy

VEMS : Volume Expiratoire Maximal seconde

Résumé

Introduction

La radiothérapie stéréotaxique est le traitement de référence des patients atteints de carcinome bronchique de stade précoce inopérable. Cette étude vise à décrire la survie globale, le contrôle local et la toxicité de ce traitement et à évaluer les différences dosimétriques engendrées par les algorithmes de calcul de la dose de type A et de type B.

Patients et méthodes

Les patients traités par CyberKnife® au Centre Oscar Lambret entre août 2007 et avril 2013 pour un carcinome bronchique de stade précoce ont été inclus. Les dosimétries ont été calculées avec un algorithme de type A (Ray Tracing, RT) et de type B (Monte Carlo, MC) et comparées.

Résultats

Une population de 205 patients pour 214 lésions a été étudiée. L'âge médian était de 70 ans (46-92). La survie globale à 1 et 2 ans était de 94% et 86% respectivement. Le contrôle local à 1 et 2 ans était de 93% et 79% respectivement. La taille du GTV a été retrouvée comme facteur pronostique de survie globale (HR=1.026, $p<0.001$). La prescription sur la D95 du PTV en RT n'est pas un bon reflet de la dose reçue par la tumeur (D50 du GTV en MC) ($r=0,116$) pour les petites lésions.

Conclusion

Cette technique permet d'excellents taux de contrôle local et de survie globale. La prescription sur la D95 en algorithme de type A ne rend pas bien compte de la dose réellement reçue par la tumeur, particulièrement pour les petites lésions.

Contexte et objectifs de l'étude

Epidémiologie des carcinomes bronchiques

Le cancer du poumon se situe au quatrième rang des cancers, tous sexes confondus avec 39 500 nouveaux cas estimés en 2011. Il représente chez l'homme 27 500 nouveaux cas par an (13 % de tous les nouveaux cas de cancer) et 2000 nouveaux cas par an chez la femme (soit près de 8 % tous cancers confondus).¹ L'âge moyen au diagnostic en 2005 était de 65 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme.

D'après les données épidémiologiques récoltées entre 2000 et 2007 par le SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) du National Cancer Institute des Etats-Unis, environ 50% des patients sont déjà métastatiques au diagnostic.² Vingt pour cent des patients présentent un stade localement avancé et environ 17% un stade localisé (figure 1).

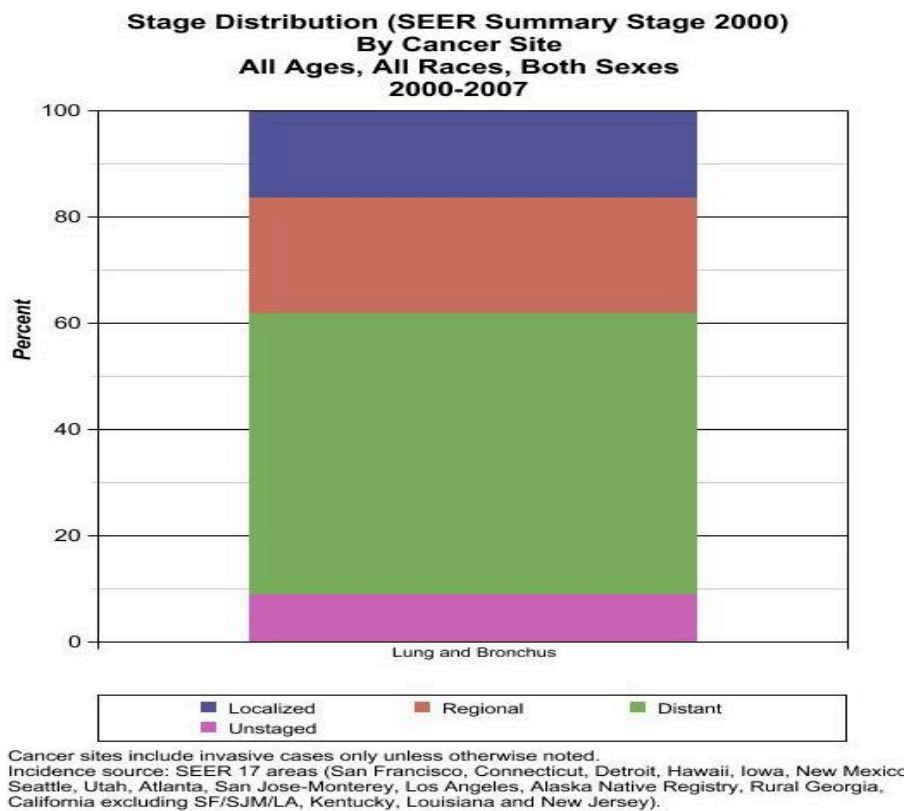


Figure 1 - Répartition des stades au diagnostic de cancer du poumon

On observe les meilleurs taux de survie pour les stades précoces, avec une survie relative à 5 ans de 52.6% pour les patients non-métastatiques, et de 3,5 % pour les patients métastatiques (tableau 1).

	T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4
N0	IA (60 mois)		IB (43 mois)	IIA (34 mois)	IIB (18 mois)	IIIA (14 mois)
N1	IIA (34 mois)		IIA (34 mois)	IIB (18 mois)	IIIA (14 mois)	IIIB (10 mois)
N2	IIIA (14 mois)		IIIA (14 mois)		IIIA (14 mois)	IIIB (10 mois)
N3	IIIB (10 mois)		IIIB (10 mois)		IIIB (10 mois)	IIIB (10 mois)

Tableau 1 – Survie en fonction du stade au diagnostic

De même, au sein de la population des patients non-métastatiques, on distingue une différence significative sur la survie globale, en fonction du diamètre tumoral qui passe de 53 % à 5 ans pour les tumeurs T1 (moins de 2 cm) à 29 % pour les tumeurs T3 (figure 2).

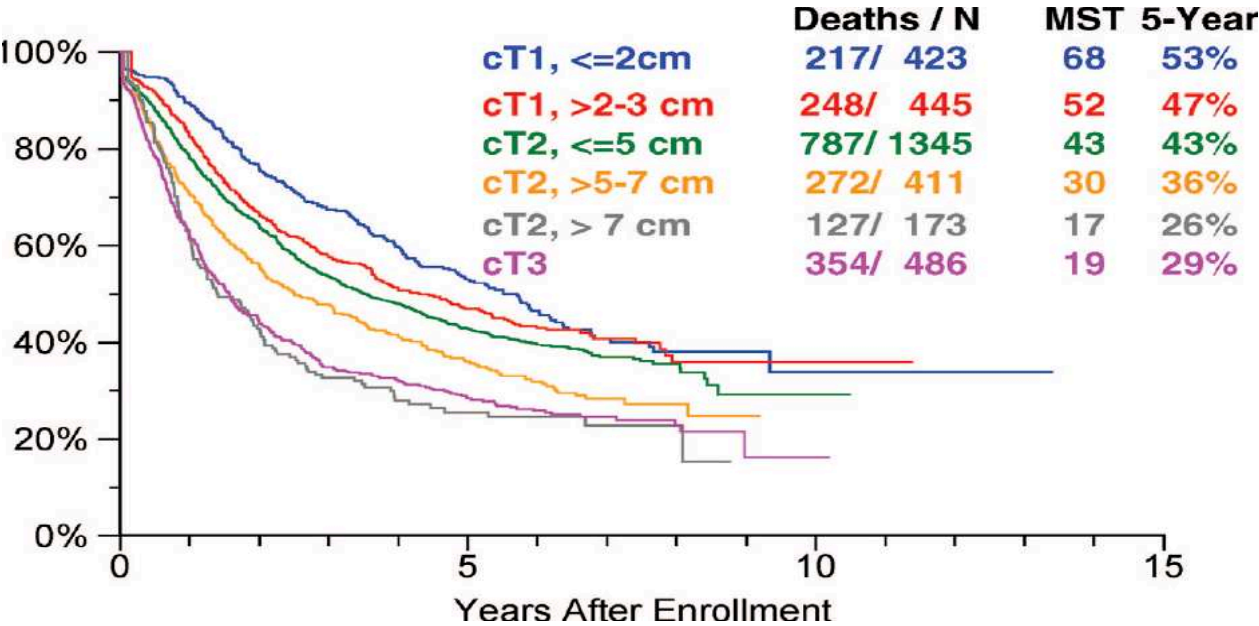


Figure 2 – Courbes de survie Kaplan-Meier en fonction du stade T au diagnostic

Les carcinomes bronchiques inopérables

Seuls 30% des patients sont opérables au diagnostic. Les 70% de patients non opérables sont soit non résécables (environ 50 % des patients de stade III) ou atteints de carcinome bronchique de stade précoce théoriquement opérable (T1, T2 N0) mais présentant de telles comorbidités qu'ils ne peuvent être opérés (entre 10 et 20 % des patients).³ Les principaux motifs incluent :

- Lobectomie impossible :
 - VEMS préopératoire < 80% (American College of Chest Physicians Guidelines)
 - VEMS post-opératoire prévisible <49%
- BPCO Grade 3
- FEVG <40%
- Obésité (BMI>30)
- Contre-indication à l'anesthésie.

L'épidémiologie des carcinomes bronchiques, qui touche des patients fumeurs souvent atteints de broncho-pneumopathie obstructive, de pathologies cardiaques ou vasculaires, constitue un véritable enjeu de santé publique.

Historiquement, ces patients inopérables relevaient d'une observation ou d'une radiothérapie externe conformationnelle (lorsque celle-ci était réalisable). La balistique de cette technique ne permettait pas toujours d'atteindre des doses de radiothérapie suffisante pour traiter les patients. Une étude publiée par *McGarry et coll.* en 2002 a notamment mis en évidence cette inefficacité en comparant la survie de patients traités par chirurgie (traitement de référence lorsqu'il est réalisable) et des patients traités par radiothérapie conformationnelle ou non-traités (figure 3).⁴

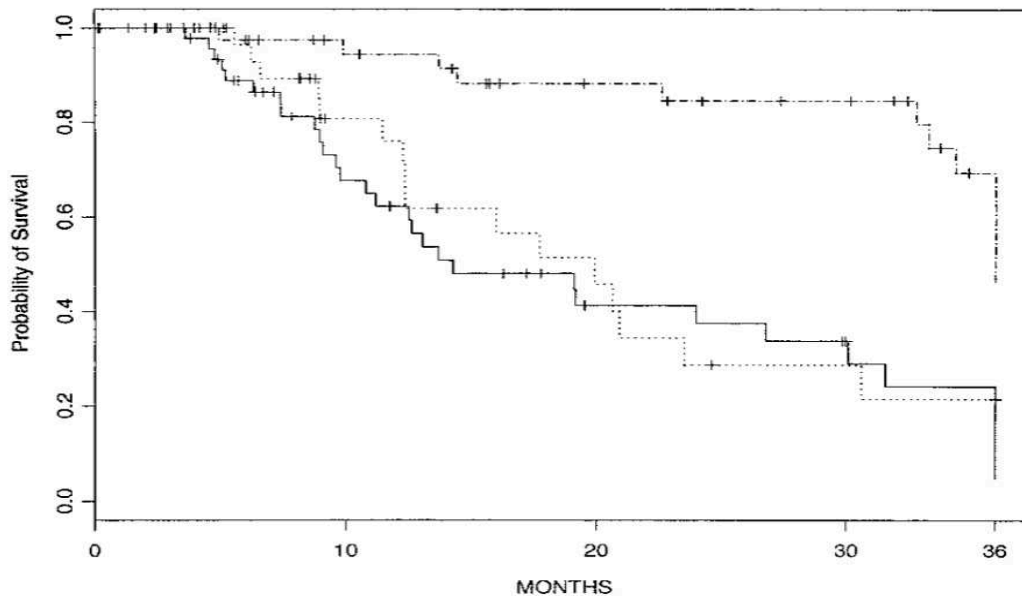


Figure 3 – Courbes de survie Kaplan-Meier de patients atteints de carcinomes bronchiques de stade précoce traités par chirurgie (trait cassé), radiothérapie (pointillé) ou non-traités (trait plein).

La radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique permet de délivrer une forte dose dans un volume précis, avec une décroissance de dose très rapide en dehors de ce volume, c'est-à-dire avec un haut indice de conformalité. Le but est de limiter au maximum la dose reçue par les tissus sains, notamment en diminuant la marge de sécurité habituellement admise. On a d'abord réservé cette technique aux localisations intracrâniennes. Elle nécessitait l'utilisation d'un cadre de stéréotaxie (cadre rigide fixé dans l'os sous anesthésie locale), afin de s'assurer du repositionnement précis du patient et de la rigidité la plus complète possible de la tête pendant l'irradiation. L'apparition du Body Frame, commercialisé par Elekta (Elekta Oncology Systems[®], Stockholm, Suède) (cadre de fixation non invasif), couplé à diverses méthodes de contention (réduction des mouvements ou asservissement respiratoire) a permis le développement de la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne, en levant ces deux

obstacles. Tout en gardant la même précision s'offrait la possibilité de repositionner très précisément le patient sur plusieurs séances, ouvrant la voie à une dose par fraction plus importante.

De nombreuses études, pour la plupart rétrospectives et portant sur des effectifs réduits, sur l'utilisation de cette technique concernant le traitement de patients atteints de carcinome bronchique de stade précoce, ont été publiées et ont confirmé l'intérêt de cette technique.⁵ Depuis la première étude de radiothérapie stéréotaxique extracrânienne publiée par *Blomgren et coll.* il y a presque vingt ans,⁶ le nombre de publications dans ce domaine a connu une croissance exponentielle.

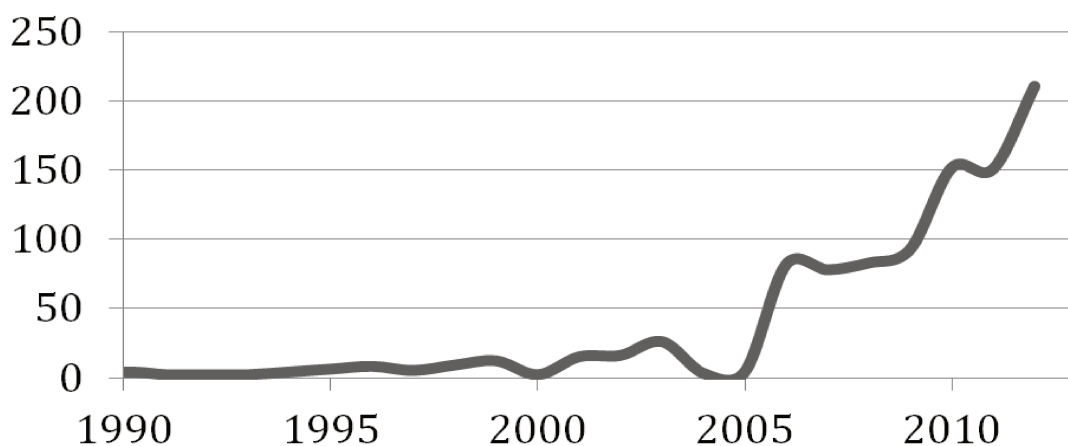


Figure 4 – Evolution du nombre de publications indexés sur MedLine concernant la radiothérapie stéréotaxique de cancer pulmonaire

En 2006, la Haute Autorité en santé (HAS) a acté le service médical rendu (SMR) par la radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs bronchopulmonaires primitives.⁷ Plusieurs équipements conçus ou non pour la radiothérapie stéréotaxique sont actuellement disponibles :

- Accélérateur classique avec collimateur micromultilames intégré (Novalis[®], Synergy[®], TrueBeam STX[®]) avec imagerie par rayons X RX ou collimateur micromultilames additionnel et/ou collimateur cylindrique,
- CyberKnife[®] (Accuray, Sunnyvale, Californie, Etats-Unis) accélérateur linéaire fixé sur un bras robotisé, avec système orthogonal de rayons X, permettant de suivre la cible en temps réel. Le système de localisation optique permet l'asservissement à la respiration et/ou aux mouvements physiologiques.
- Tomotherapy[®] (Accuray, Sunnyvale, Californie, Etats-Unis), Vero[®] (BrainLab, Munich, Allemagne & Mitsubishi, Tokyo, Japon),
- Accélérateurs plus conventionnels permettant les plans multifaisceaux ou la RCMI rotationnelle.

Fin 2011, 4% des accélérateurs en France étaient dédiés à la radiothérapie stéréotaxique sur les 172 centres de radiothérapie en activité.⁸

Le CyberKnife[®]

En 2007, l'INCA (Institut Nationale du Cancer) a lancé un appel à projet pour implanter 3 équipements de radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife[®] en France. Le Centre Oscar Lambret de Lille a été retenu pour accueillir l'un des 3 premiers CyberKnife[®] implantés en France (les 2 autres sites étant Nancy et Nice). Cette machine a été développée par J. Adler au Stanford University Medical Center en 1990. Le premier traitement a été réalisé en 1994 et a finalement été approuvé par la FDA en 2001. Le CyberKnife[®] se compose d'un accélérateur linéaire miniaturisé (120 kg) de haute énergie (6 MV), fixé sur un bras robotisé disposant de 6 degrés de

liberté (3 translations et 3 rotations) et de plus de 101 positions permettant chacune 12 incidences pour les faisceaux d'irradiation, soit 1212 incidences possibles. Le CyberKnife® est équipé d'un collimateur de type Iris dont le diamètre s'échelonne de 0,5 à 6 cm. La précision du repositionnement du bras est de l'ordre de 0,2 mm. Le système dispose d'une méthode de suivi permettant un repositionnement du robot en fonction des mouvements du patient. Ce suivi s'effectue à l'aide de 2 tubes à rayons X, fixés au plafond de chaque coté, avec un angle de 45° par rapport à l'horizontale. Deux détecteurs au silicium amorphe sont intégrés au sol. A intervalles réguliers, des clichés radiologiques sont pris et une fusion d'image est alors réalisée entre ces clichés et les DRR (Digitally Reconstructed Radiograph - images numériques reconstruites).

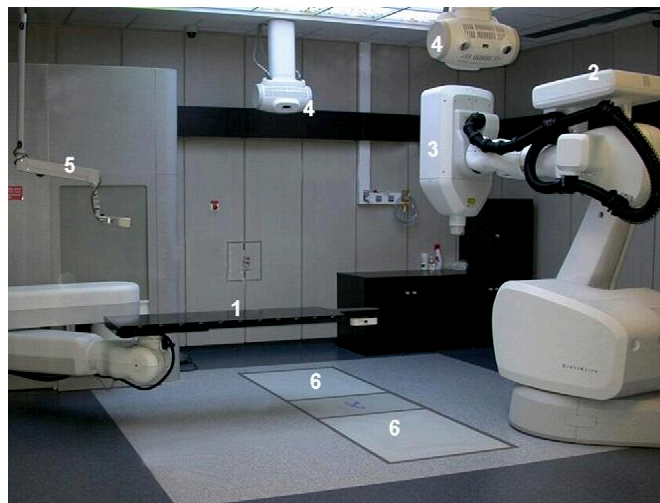


Figure 5 - Architecture du CyberKnife® : Table de traitement (1) ; Bras robotisé (2) ; Accélérateur (3) ; Tubes à rayons X (4) ; Camera Synchrony (5) et Détecteurs de silicium amorphe (6).

En parallèle, des diodes électro-luminescentes disposées sur la poitrine du patient et dont la position est enregistrée par une caméra 3D permettent de suivre la respiration du patient. Un logiciel dédié (Synchrony®) effectue ensuite une corrélation entre le déplacement des diodes et le déplacement du volume cible repéré sur les

clichés radiologiques réalisés par le système d'imagerie.⁹ On peut donc, si nécessaire, réaliser le traitement avec suivi de la cible durant la séance.

La haute précision du faisceau permet de délivrer la dose maximale sur la tumeur, tout en limitant celle des organes avoisinants. Cela permet de s'affranchir en partie de la dose limite aux tissus sains et donc d'administrer de très fortes doses par fraction (entre 12 et 20 Gy). Le CyberKnife[®] offre donc la possibilité de réaliser un traitement « radio-ablatif » sur des tumeurs pulmonaires inférieures à 6 cm, chez des patients sans atteinte ganglionnaire, ou à distance.

Algorithmes de calcul de la dose

Les algorithmes prenant en compte le phénomène de transport des électrons au sein de milieux hétérogènes (Monte Carlo, type B) et ceux ne prenant pas en compte ce phénomène (Ray Tracing, type A) engendrent des différences dosimétriques qui ont déjà été décrites.¹⁰ Le CyberKnife[®] produisant des photons de 6 MV et n'ayant pas de filtre égalisateur, les électrons secondaires peuvent parcourir jusque 4 cm. Il est donc primordial de tenir compte de leur déplacement latéral dans un milieu hétérogène comme le poumon afin de calculer la dose réellement délivrée.

Plusieurs études ont décrit les implications cliniques du calcul de la dose par les algorithmes de type B.^{11,12} Cependant, les différences entre les algorithmes de type A et les algorithmes de type B pour des cibles de petite taille, où la pénombre est importante, dépend de plusieurs facteurs tels que la densité pulmonaire, la taille du faisceau, la position et la taille de la cible. La meilleure façon d'adapter la façon de prescrire le traitement en Monte Carlo, algorithme de type B, n'a pas encore été bien décrite.

Objectifs

Le principal objectif de cette étude était de décrire les résultats cliniques de cette technique de traitement sur une large série de patients :

- Contrôle local,
- Survie globale,
- Survie spécifique,
- Toxicité.

Dans un second temps, nous avons voulu caractériser les différences dosimétriques engendrées par les deux algorithmes de calcul de la dose que nous avons utilisés :

- Ray Tracing jusqu'en janvier 2011,
- Monte Carlo par la suite.

Nous avons désarchivé et recalculé toutes les dosimétries en Ray Tracing et Monte Carlo afin de pouvoir les comparer.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur tous les patients atteints de carcinomes bronchiques primitifs inopérables traités entre août 2007 et avril 2013 au Centre Oscar Lambret. Les objectifs principaux ont été d'évaluer l'efficacité du traitement sur la survie globale, le contrôle local et la toxicité, et d'en définir les facteurs pronostiques. L'objectif secondaire de l'étude a été de comparer les algorithmes de calcul de la dose de type A (Ray Tracing) et de type B (Monte Carlo) et donc les modalités de prescription de la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire.

Patients

Les critères de sélection étaient : une lésion pulmonaire unique, T1 ou T2, de plus de 15 mm, de moins de 60 mm, N0, M0. Le bilan d'extension initial devait comporter un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste ainsi qu'une tomographie par émission de positon (TEP) au fluorodesoxyglucose-18 (FDG-18). S'il était impossible d'obtenir une preuve histologique du cancer, le traitement était proposé pour des lésions considérées comme évolutives, c'est-à-dire ayant augmenté de volume sur deux scanners successifs et fixant de façon isolée au TEP scanner.

Les patients devaient avoir un Performance Status (PS) inférieur à deux, être inopérables ou avoir refusé la chirurgie. Des antécédents de pneumectomie et de radiothérapie contro-latérale étaient acceptés. Les patients ne recevaient pas de chimiothérapie durant leur traitement par CyberKnife®. Tous les dossiers des patients ont été discutés en réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Techniques de traitement

Il existe actuellement trois modalités de traitement : deux d'entre elles réalisent le traitement avec un suivi de la cible en temps réel durant la séance (fiduciels et XSight Lung), et une troisième modalité administre le traitement sans suivi de la cible (réalisation d'un ITV).

Traitement avec suivi de la cible (tracking)

Synchrony avec fiduciels

Une ou plusieurs fiduciels (grains d'or) sont implantés dans ou à proximité de la région tumorale environ une semaine avant la simulation. Les fiduciels sont utilisées pour localiser et traquer la tumeur. Un modèle de corrélation est ensuite créé entre l'emplacement détecté des fiduciels et les marqueurs optiques placés sur le patient. Le bras robotique suit ce modèle afin que l'accélérateur linéaire irradie avec précision la cible mobile. Il existe cependant plusieurs inconvénients à ce mode de traitement. L'implantation transthoracique de fiduciels a un taux de pneumothorax rapporté de 13 à 38 %.¹³ Dans une population généralement déjà fragile (patient âgé, ayant souvent de lourdes comorbidités vasculaires et surtout pulmonaires), le risque de pneumothorax est à prendre en considération avant d'entreprendre un traitement par CyberKnife®. Certains patients pouvaient donc être récusés sur le seul risque lié à l'implantation de fiduciels. Même si d'autres techniques d'implantation de fiduciels sont envisageables, avec notamment la bronchoscopie avec navigation électromagnétique¹⁴, la faible disponibilité de ces techniques limite leur usage.

Dans le cas où l'implantation des fiduciels est réalisée sans complication, le résultat n'est pas encore assuré : les fiduciels doivent en effet être implantées avec précision

afin que le Synchrony puisse localiser et traquer la tumeur. De même, un fiduciel peut également migrer après son implantation et entraîner une erreur de repérage et de traque à chaque séance. Enfin, la nécessité d'implanter des fiduciels allonge le temps global de traitement.

Xsight Lung Tracking (XLT) System

Ce mode de traitement permet une localisation et un suivi de la tumeur en corrélant le motif d'intensité dans la région tumorale sur les DRRs générés lors de la simulation et les radiographies acquises durant le traitement. Ce procédé permet de s'affranchir du besoin d'implanter des fiduciels et permet donc de réaliser une radiothérapie stéréotaxique avec suivi en temps réel de façon non invasive.

Les lésions pulmonaires supérieures à 15 mm et localisées en périphérie du parenchyme pulmonaire ou dans les apex sont visibles sur les clichés réalisés par le système d'imagerie du CyberKnife®. De même, le marqueur externe est suivi en permanence par la caméra infrarouge 3D du CyberKnife®. Un modèle est généré en faisant correspondre les positions en 3D de la tumeur mesurées à différents temps du cycle respiratoire du patient. On peut donc estimer la position de la tumeur par la position du marqueur externe en utilisant le modèle de respiration créé. Ce modèle est vérifié et mis à jour régulièrement durant le traitement en réalisant de nouvelles images (figure 6). Des essais réalisés sur fantôme anthropomorphique en mouvement ont permis de déterminer que la précision de l'Xsight Lung est de moins 1,5 mm.¹⁵ Le bras robotisé déplace ensuite la section accélératrice en même temps que la tumeur.

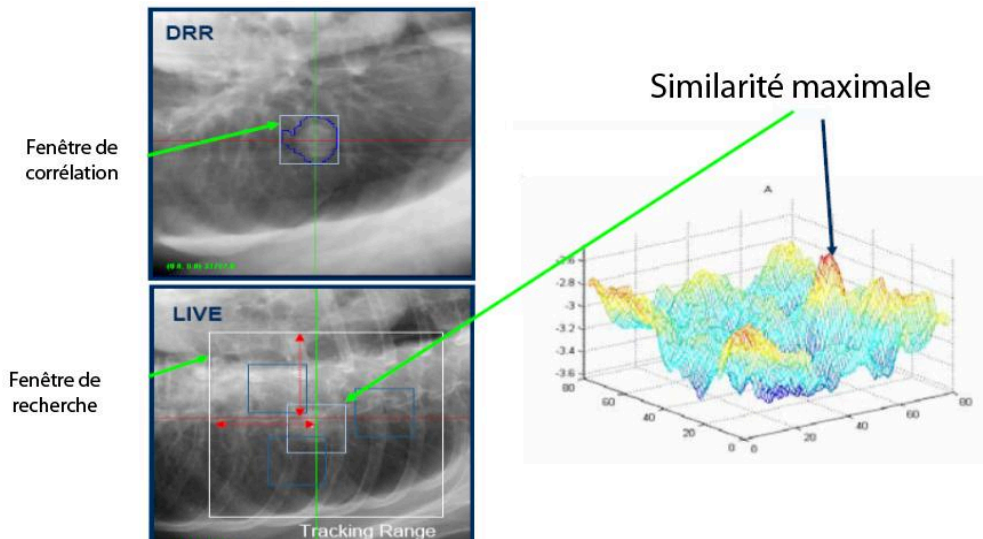


Figure 6 - Création du modèle de corrélation : En haut à gauche : une DRR, en bas à gauche, une image acquise durant le traitement, à droite, le modèle retrouve la similarité maximale pour déterminer la position de la tumeur à un moment du cycle respiratoire.

Afin que la tumeur puisse être détectée et suivie par l'Xsight Lung, il est important de respecter des caractéristiques précises : la tumeur doit mesurer 15 mm ou plus, placée en périphérie ou à l'apex. Une attention particulière doit également être portée sur la projection de la tumeur sur les vertèbres. Si celle-ci se fait à 45°, il existe alors un risque que la lésion ne soit pas détectable. Il peut parfois être nécessaire de surélever le patient sur un des deux côtés, afin de contourner ce problème (figure 7).

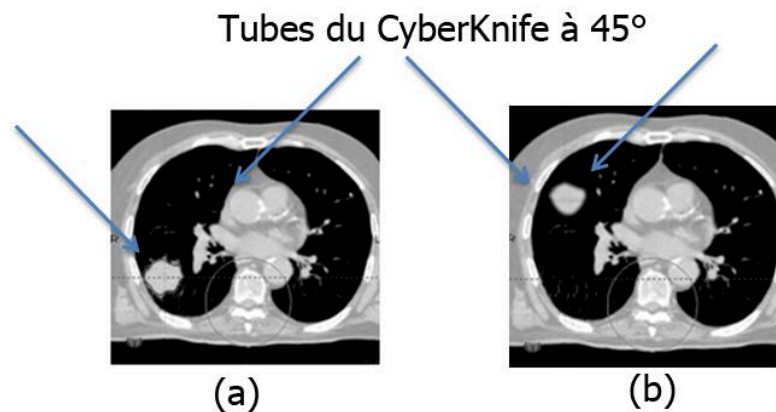


Figure 7 - (a) La détection et le tracking de la tumeur sont possibles. (b) La détection de la tumeur est compromise par sa projection à 45° sur la vertèbre.

Une sous-modalité de l'XSight Lung appelé 1-View permet de n'utiliser qu'une seule des deux vues à 45° afin de créer le modèle de corrélation du mouvement de la tumeur.

Au total, lorsque le suivi tumoral est utilisé (avec fiduciels ou avec XSight Lung), le déroulement complet de la séance comporte donc :

- Alignement du patient vérifié en utilisant le mode XSight Spine (recalage sur le rachis),
- Création du modèle de respiration du patient,
- Tracking en temps réel de la tumeur.

Traitement sans suivi de la cible

Cette modalité de traitement nécessite la détection et l'alignement du patient sur le rachis en utilisant le mode XSight Spine. Le CyberKnife® traite ensuite un volume (ITV, Internal Target Volume) non mobile, qui comprend la cible à tout moment de la respiration du patient. L'ITV est défini sur un scanner 4D, en fusionnant les scanners réalisés à différents temps du cycle respiratoire du patient (figure 8). On utilise ce mode lorsque l'implantation de fiduciel s'avère trop risquée ou impossible et lorsque nous ne pouvons pas utiliser l'XSight Lung. Dans ce mode, on ne crée aucun modèle de respiration du patient et la séance de traitement est réalisée sans suivi.

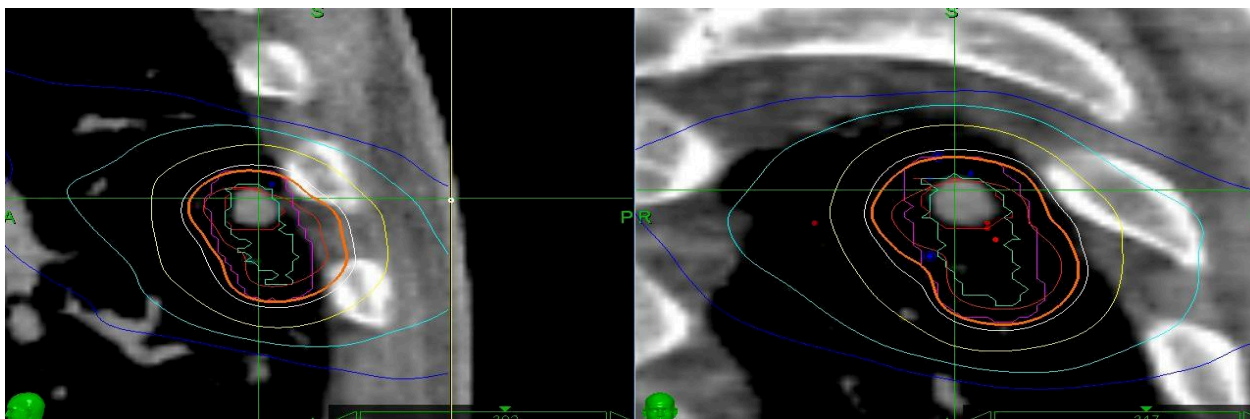


Figure 8 – Exemples de délimitation d'ITV. Le volume tient compte du mouvement de la tumeur lié à la respiration

Planification du traitement

Calcul de la dose

Deux algorithmes de calcul de la dose sont disponibles sur Multiplan[®]. L'algorithme Monte Carlo prend en compte le phénomène de transport des électrons dans les milieux non-homogènes, contrairement au Ray Tracing.¹⁰ Les implications cliniques des différences dosimétriques ainsi engendrées ont été décrites sur des séries de patients réduites.^{11,12}

Planning du traitement

Lorsqu'il était prévu d'utiliser les modes de traitement avec suivi de la cible, nous réalisons en fin d'expiration un scanner thoracique injecté avec reconstruction en coupe millimétrique. Le Volume Tumoral Macroscopique (GTV, Growth Tumor Volume) était ensuite contourné en fenêtre pulmonaire sur Oncentra Masterplan[®] à l'aide d'une tablette/écran tactile Wacom[®]. Lorsque l'utilisation du suivi de la cible durant le traitement n'était pas possible, nous effectuons un scanner 4D en plus du scanner en fin d'expiration. Les scanners correspondants aux différentes phases de la respiration étaient ensuite exportés sur Oncentra Masterplan[®]. Un ITV était ensuite

réalisé sur ces scanners fusionnés, afin d'inclure la tumeur dans ce volume à tout moment du cycle. Les organes à risque systématiquement contourés étaient : moelle épinière, poumon droit et gauche, cœur, œsophage. Une dosimétrie était ensuite réalisée sur Multiplan[®]. Une marge de 3 mm était appliquée soit sur le GTV soit sur l'ITV pour obtenir le volume de planification (PTV, Planning Target Volume).

Prescription

D'août 2007 à janvier 2011, nous avons réalisé les prescriptions sur la D95 (dose reçue par 95 %) du PTV calculée avec l'algorithme Ray Tracing (type A) de la façon suivante :

- Tumeurs périphériques (située à plus de 2 cm de l'arbre bronchique) : 3 séances de 20 Gy
- Tumeurs centrales : 5 x 12 Gy

A partir de janvier 2011, la prescription était réalisée sur la D50 (dose reçue par 50%) du GTV calculée avec l'algorithme Monte Carlo (type B) de la façon suivante :

- Tumeurs périphériques (diamètre < 3 cm) : 3 x 18 Gy
- Tumeurs périphériques (diamètre > 3 cm) Lésion cible : 3 x 20 Gy
- Tumeurs centrales : 5 x 11 Gy

Le nombre de séances pouvait être augmenté jusqu'à 6 lorsque le radiothérapeute le jugeait nécessaire afin de diminuer la dose par séance.

Pour cette étude, les traitements des 205 patients ont été recalculés en Ray Tracing et en Monte Carlo en gardant le nombre d'unité moniteur constant afin de comparer ces algorithmes (Multiplan[®] v.9.0, 1% d'incertitude, résolution de 1x1x1 mm).

Nous avons relevé les données suivantes :

- Ray Tracing :
 - D95 du PTV en Ray Tracing,
- Monte Carlo :
 - D50, la D98 du GTV
 - D_{moyenne} (dose moyenne) et V20 (volume pulmonaire recevant 20 Gy) des poumons

Réalisation du traitement

La totalité des séances était effectuée en une à deux semaines, en fonction du fractionnement choisi. Aucune corticothérapie prophylactique n'était administrée. Les patients étaient placés en décubitus dorsal bras sur le côté, sur un matelas en mousse ou thermoformé. Ils portaient une veste épousant leur forme avec l'émetteur du système Synchrony® attaché sur le thorax sur la région d'amplitude respiratoire maximale.

Evaluation de la réponse thérapeutique et de la toxicité

Les patients ont été suivis cliniquement, et un scanner était systématiquement réalisé à 3 et 6 mois de la fin du traitement, puis tous les 6 mois. Une TEP était également demandée à 6 mois. Les critères RECIST n'étant pas adaptés à l'évaluation de la réponse thérapeutique après radiothérapie stéréotaxique pulmonaire,¹⁶⁻¹⁹ nous avons utilisé les critères spécifiques bien décrits dans la littérature (figure 9).¹⁹

Les toxicités ont été évaluées en utilisant la quatrième version du la CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0).

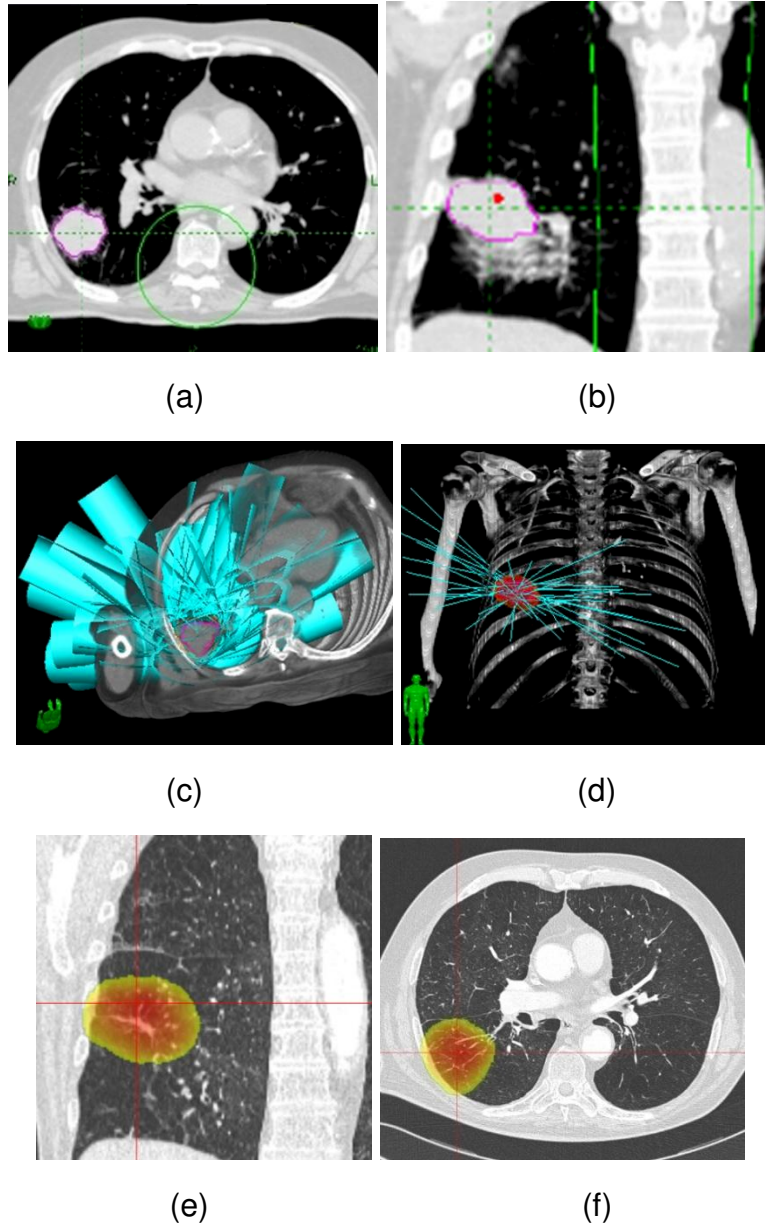


Figure 9 - TDM de la simulation en coupe axiale (a) et (b). Faisceaux de traitement (c) et (d). TDM après traitement avec isodoses (e) et (f).

Méthodologie statistique

L'unité de méthodologie et de biostatistique du Centre Oscar Lambret a procédé à l'analyse statistique. Les caractéristiques des patients sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles ; médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types pour les variables continues.

Pour les variables qualitatives, le test du khi 2 a été utilisé si l'effectif théorique dans chaque groupe était supérieur ou égal à 5. Dans les autres cas, on a eu recours au test de Fisher exact. Pour les variables quantitatives, le test de Student a été employé après test de l'égalité des variances. Pour les groupes dont l'effectif est inférieur ou égal à 30, la normalité a été testée par le test de Shapiro-wilk. En cas de non normalité, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé s'il n'y avait que 2 catégories, sinon le test de Kruskal-wallis a été utilisé. Pour les comparaisons dosimétriques, des nuages de points ont été construits pour illustrer les corrélations entre les variables D50 du GTV en MC, D98 du GTV en MC, D95 du PTV en Ray Tracing. Les corrélations ont été calculées avec le coefficient de Pearson en cas de normalité des variables. Dans le cas contraire, les corrélations ont été calculées avec le coefficient de Spearman.

Survie globale, spécifique et sans récurrence ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, en tenant compte des délais depuis la date de fin de radiothérapie. La survie globale a été calculée en considérant le temps jusqu'au décès, les patients en vie sont censurés à la date des dernières nouvelles. La survie spécifique a été calculée en considérant le temps jusqu'au décès lié au cancer, les patients en vie sont censurés à la date des dernières nouvelles et les patients décédés d'autre cause sont censurés à la date du décès. La survie sans récurrence a été calculée en

considérant le temps jusqu'à la récurrence ou jusqu'au décès, les patients vivants sans récurrence sont censurés à la date des dernières nouvelles. Nous résumons ces critères dans le tableau 2.

Critères de survie	Evènement et délai pris en compte		Censure et délai pris en compte	
Survie globale	Décès de toute cause	Délai jusqu'au décès	Patients en vie	Délai jusqu'aux dernières nouvelles
Survie spécifique	Décès du cancer	Délai jusqu'au décès du cancer	Patients en vie ou décès d'autre cause	Délai jusqu'aux dernières nouvelles ou décès d'autre cause
Survie sans récurrence	Récurrence ou décès de toute cause	Délai jusqu'au 1 ^{er} évènement : récurrence ou décès	Patients en vie sans récurrence	Délai jusqu'aux dernières nouvelles
Survie sans récurrence locale	Récurrence locale ou décès de toute cause	Délai jusqu'au 1 ^{er} évènement : récurrence locale ou décès	Patients en vie sans récurrence locale	Délai jusqu'aux dernières nouvelles
Survie sans récurrence à distance	Récurrence à distance ou décès de toute cause	Délai jusqu'au 1 ^{er} évènement : récurrence à distance ou décès	Patients en vie sans récurrence à distance	Délai jusqu'aux dernières nouvelles

Tableau 2 – Critères utilisés pour le calcul des survies

Nous avons exploré l'association entre la survie et les caractéristiques des patients à l'aide du test du logrank et du test de Cox en univariée, puis en analyse multivariée. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0.05$.

Le logiciel utilisé était Stata v11.2 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP).

Résultats

Caractéristiques des patients

La population étudiée concerne 205 patients et 214 lésions entre août 2007 et avril 2013 (respectivement 197 / 7 / 1 patients avec 1 / 2 / 3 lésions). 84,4 % (n= 173) des patients étaient des hommes (tableau 3).

Caractéristiques (N=205)	n	%
Sexe		
H	173	84.4%
F	32	15.6%
Age (années)		
Médiane (extrêmes)	70	(46-92)
Moyenne (écart-type)	69	(10)
Raison de l'inopérabilité		
VEMS	163	79.5%
Antécédent cardio-vasculaires	17	8.3%
Refus	12	5.9%
Autre comorbidité majeure	5	2.4%
Age	5	2.4%
Obésité	1	0.5%
Démence / psy	1	0.5%
Choc anaphylactique	1	0.5%
Traitement antérieur		
Non	155	75.6%
Lobectomie	29	14.1%
Radiothérapie	13	6.3%
Pneumectomie controlatérale	8	3.9%
Pacemaker		
Non	198	96.6%
Oui	7	3.4%

Tableau 3 – Caractéristiques des patients traités

L'âge médian au moment du traitement était de 70 ans (46-92 ans). 79,5 % des patients n'ont pas pu être opérés en raison de leur insuffisance respiratoire (79,5 %,

n = 163). 8,3 % (n=17) d'entre eux présentaient des antécédents cardio-vasculaires incompatibles avec une chirurgie. 75,6 % des patients (n=155) étaient traités pour un premier carcinome bronchique. Parmi les autres patients, 14,1 % d'entre eux avaient déjà été traités par lobectomie pour un précédent cancer du poumon (n = 29), 3,9 % par pneumectomie controlatérale et 6,3 % par radiothérapie (n = 13). 7 patients avaient un pacemaker en raison de troubles du rythme cardiaque. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 3. L'histologie n'était pas disponible pour 53,3 % des patients. 25,2 % des patients présentaient un adénocarcinome et 14,5 % un carcinome épidermoïde. Nous présentons les caractéristiques par lésion dans le tableau 4.

Caractéristiques (N=214)	N	%
Anatomopathologie		
Pas d histologie	114	53.3%
Adénocarcinome	54	25.2%
Carcinome épidermoïde	31	14.5%
Carcinome à grandes cellules	10	4.7%
Carcinome peu différencié	3	1.4%
Carcinome neuro-endocrine	1	0.5%
Broncho-alvéolaire	1	0.5%
Latéralité		
Gauche	92	43.0%
Droite	122	57.0%
Localisation		
Lobe supérieur	118	55.1%
Lobe inférieur	64	29.9%
Lingula	12	5.6%
Lobe moyen	10	4.7%
Apex	7	3.3%
Hile	3	1.4%

Tableau 4 – Caractéristiques des lésions traitées

Caractéristiques des traitements réalisés

Au total, 214 lésions ont été traitées en 818 séances. 55,6 % des lésions ont été traités sans suivi de la cible (n = 119) et 95 lésions (44,6 %) avec un suivi de la cible, dont 75 en XSight Lung (35 %). 56,5 % des traitements ont été calculés initialement avec l'algorithme de type A (Ray Tracing).

La majorité des traitements (48,8 %, n=103) a été réalisée en 3 séances de 20 Gy (Ray Tracing) ou 18 Gy (Monte Carlo). Ces caractéristiques sont résumées en tableau 5.

Caractéristiques (N=214)	n	%
Tracking		
XSight lung	75	35.0%
XSight spine	119	55.6%
Synchrony	9	4.2%
1 View-A ou B	11	5.1%
Algorithme de calcul de dose initial		
Ray-Tracing	121	56.5%
Monte-Carlo	93	43.5%
Nombre de séances		
3	103	48.8%
4	41	19.4%
5	57	27.0%
6	10	4.7%

Tableau 5 – Caractéristiques des traitements réalisés

La dose par fraction médiane prescrite était de 15 Gy (4 – 20). La dose totale médiane était de 60 Gy (16 – 60). Le diamètre médian des lésions était de 22 mm (15 – 60). Le GTV médian était de 5418 mm³. Les traitements ont été réalisés avec un nombre médian de faisceaux de 58 (20 – 207) avec 41 nœuds (17 – 88). La durée médiane des séances était de 37 minutes (15 – 134).

La V20 médiane aux poumons était de 2,5 Gy (0 – 25) et la dose moyenne aux poumons était de 0,3 Gy (0,05 – 1,22). Nous présentons les données techniques et dosimétriques dans le tableau 6.

Caractéristiques (N=214)	Médiane	Min	Max	Moyenne	Écart-type
Nombre de séances réalisées	4	3	6	4	1
Dose par fraction (Gy)	15	4	20	15	4
Dose totale (Gy)	60	16	60	56	7.5
Diamètre lésion	22	15	60	25	10
GTV (mm3)	5418	268	115426	12617	16645
PTV (mm3)	15861	2659	149674	26583	26301
ITV (mm3)	6725	802	100110	13971	17904
Nombre de faisceaux de traitement	58	20	207	71	38
Nombre de nœuds de traitement	41	17	88	42	12
D95 PTV en Ray Tracing (cGy)	5949	3484	8726	5791	624
D98 GTV en Monte Carlo (cGy)	4978	3011	6716	4900	565
D50 GTV en Monte Carlo (cGy)	5511	3262	6696	5533	497
V20Gy poumons (%)	2.5	0	25	3	3.2
D_{moy} poumons (cGy)	295	52	1218	343	199
Durée moyenne des séances (min)	37	15	134	44	23

Tableau 6 – Caractéristiques techniques et dosimétriques des traitements réalisés

Survie et contrôle local

Cinquante et un patients ont récidivé (25%) sur le plan local (4%, n=8), métastatique (20%, n=42) ou local et métastatique (0.5%, n=1). Vingt-quatre patients sont décédés (12%), dont douze décès liés au cancer (6%).

Le taux de contrôle local est de 95.6% (IC 95% : 91.8-98.0%). Le taux de réponse objective est de 76.6% (IC 95% : 70.2-82.2%). Nous présentons l'évaluation de la réponse au traitement dans le tableau 7.

Caractéristiques (N=205)	n	%
Contrôle local		
Réponse complète	143	69.8%
Réponse partielle	14	6.8%
Stabilité	39	19.0%
Progression	9	4.6%
Récidive distale		
Non	162	79.0%
Métastase	35	17.1%
ADP médiastinale	7	3.4%
Nodules pulmonaires	1	0.5%
Récidive locale ou à distance		
Non	154	75.1%
Oui	51	24.9%
Décès	24	11.7%
Décès lié au carcinome bronchique	12	5.9%

Tableau 7 – Évaluation de la réponse au traitement

Analyse de survie

Le suivi médian est de 15 mois (3-58mois). Les différents taux sont donnés dans le tableau 8.

	Survie globale	Survie spécifique	Survie sans récurrence	Survie sans récurrence locale	Survie sans récurrence à distance
Nombre d'évènements	24	12	61	33	53
Taux de survie					
A 12 mois	94.3% (89.2-97.0%)	98.1% (94.1-99.4%)	83.9% (77.4-88.6%)	92.6% (87.3-95.7%)	85.4% (79.0-90.0%)
A 18 mois	91.6% (85.5-95.2%)	96.3% (91.1-98.5%)	73.3% (65.0-79.9%)	88.0% (81.2-92.5%)	75.6% (67.4-82.0%)
A 24 mois	86.2% (77.8-91.6%)	91.9% (83.7-96.1%)	62.6% (52.8-70.9%)	78.8% (69.2-85.7%)	68.3% (58.8-76.0%)

Tableau 8 – Taux de survies à 12, 18 et 24 mois

Survie globale

Vingt-quatre patients sont décédés (12%). Les taux de survie globale à 1 et 2 ans sont de 94% et 86% respectivement.

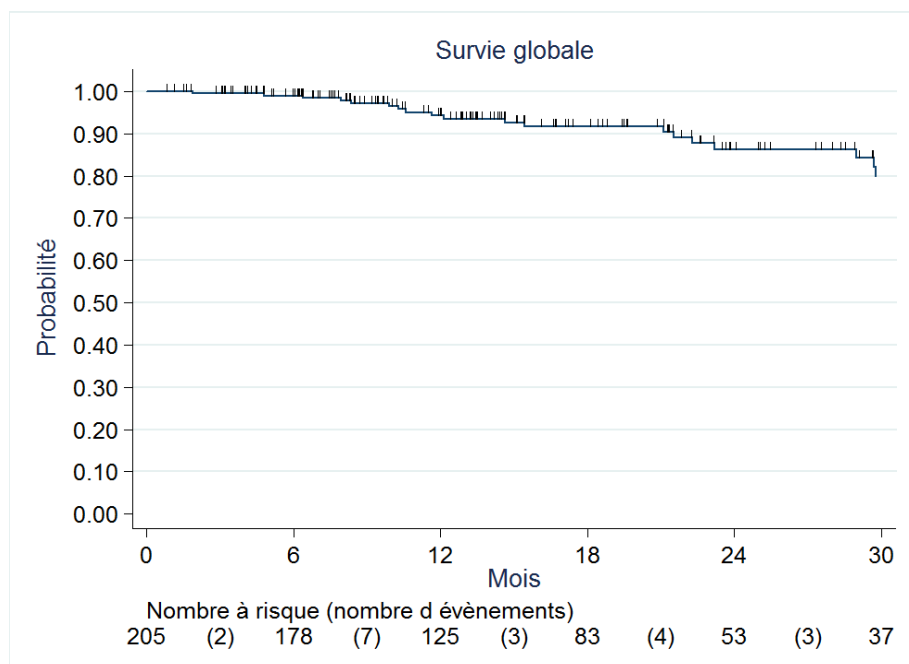


Figure 10 – Courbe Kaplan-Meier de la survie globale

Survie spécifique

Douze patients sont décédés de cancer bronchique (6%). Les taux de survie spécifiques à un et deux ans sont de 98% et 92% respectivement.

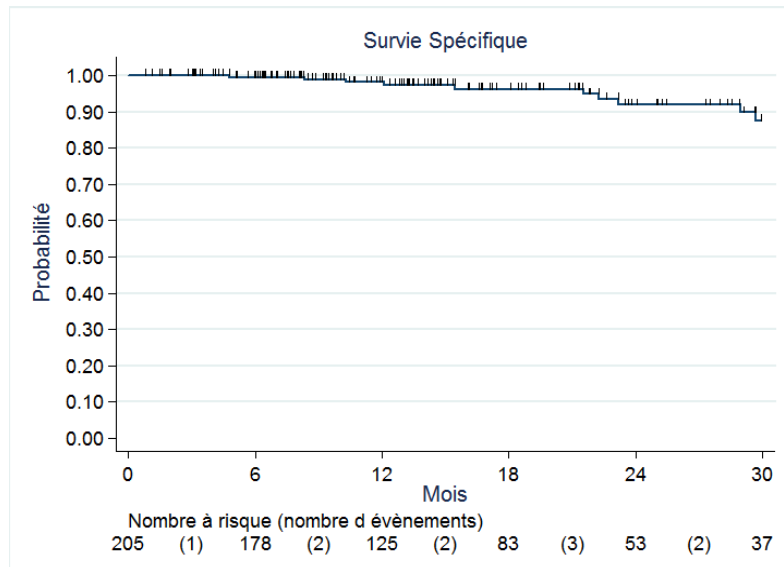


Figure 11 – Courbe Kaplan-Meier de la survie spécifique

Survie sans récurrence

Soixante et un patients ont eu une récurrence ou sont décédés (30%). Les taux de survie sans récurrence à un et deux ans sont de 84% et 63% respectivement.

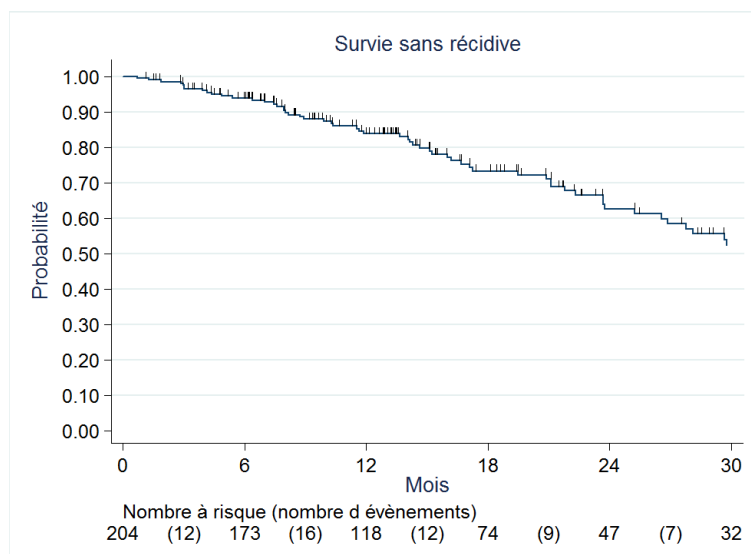


Figure 12 – Courbe Kaplan-Meier de la survie sans récurrence

Survie sans récurrence locale

Trente-trois patients ont eu une récurrence locale ou sont décédés (16%). Les taux de survie sans récurrence locale à un et deux ans sont de 93% et 79% respectivement.

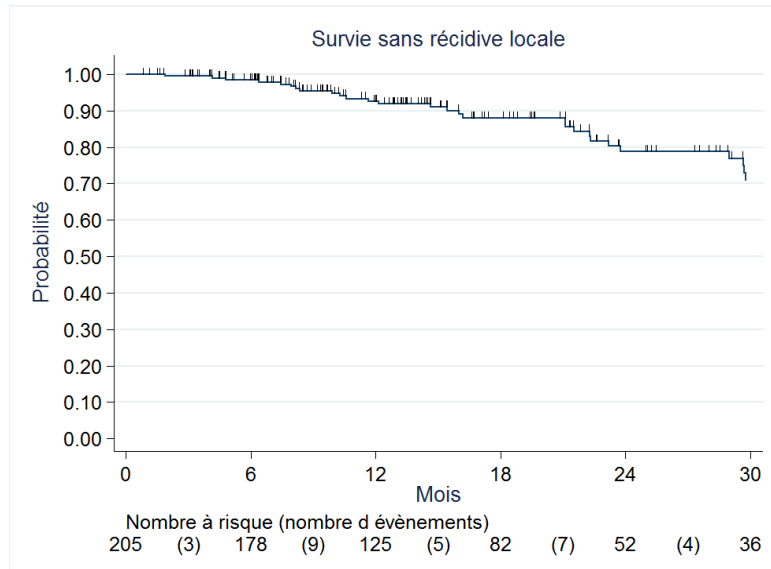


Figure 13 – Courbe Kaplan-Meier de la survie sans récurrence locale

Survie sans récurrence à distance

Cinquante-trois patients ont eu une récurrence à distance ou sont décédés (26%). Les taux de survie sans récurrence à distance à un et deux ans sont de 85% et 68% respectivement.

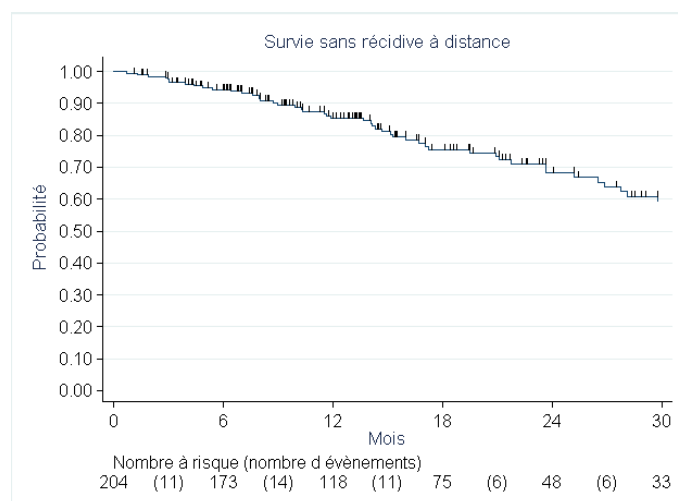


Figure 14 – Courbe Kaplan-Meier de la survie sans récurrence à distance

Analyse univariée de la survie et du contrôle local

L'association entre la survie et les caractéristiques des patients est étudiée à l'aide du test du log-rank. Le diamètre de la lésion est significativement lié à la survie globale ($p=0,002$), la survie spécifique ($p=0,003$) et la survie sans récurrence ($p=0,008$). Un diamètre plus important est un facteur pronostique péjoratif pour tous les critères de survie testés.

La dose totale reçue est également un facteur pronostique de la survie spécifique ($p=0,003$) et de la survie sans récurrence ($p=0,001$), mais pas de la survie globale ($p=0,07$). Une dose totale plus importante est associée à une meilleure survie spécifique et un meilleur contrôle local. De même, une dose par fraction plus importante est associée à une meilleure survie sans récurrence ($p=0,035$), sans récurrence locale ($p=0,008$) et survie spécifique ($p=0,015$). Enfin, le nombre de séances réalisé est significatif pour le contrôle local ($p=0,048$). Un nombre de séances plus important est associé à une moins bonne survie sans récurrence locale.

L'âge, le sexe, l'existence et la nature d'un traitement pour un précédent cancer pulmonaire ainsi que l'anatomopathologie ne sont pas des facteurs pronostiques dans cette série. Sur le plan technique, la réalisation ou non d'un suivi tumoral, le nombre de faisceaux et de nœuds de traitement, la durée totale de la radiothérapie et la durée des séances ne sont pas non plus des facteurs pronostiques. Nous présentons l'ensemble des résultats dans le tableau 9.

p-values Test du logrank	Survie globale	Survie spécifique	Survie sans récidive	Survie sans récidive locale	Survie sans récidive à distance
Sexe (homme vs femme)	0.616	0.951	0.955	0.785	0.814
Age	0.656	0.901	0.462	0.799	0.434
Raison inopérabilité (VEMS vs autres)	0.902	0.758	0.580	0.732	0.955
Traitement antérieur (oui vs non) (chirurgie vs RT vs non)	0.691 0.583	0.147 0.085	0.621 0.802	0.932 0.553	0.701 0.900
Pacemaker (oui vs non)	0.330	0.027	0.490	0.565	0.389
Anatomopathologie (adénocarcinome vs carcinome épidermoïde vs autres vs pas d'histologie)	0.666	0.152	0.312	0.165	0.684
Latéralité (gauche vs droite)	0.685	0.362	0.992	0.813	0.570
Localisation (lobe sup et apex vs lobe moyen lingula et hile vs lobe inf)	0.383	0.340	0.054	0.481	0.011
Tracking (Non vs Oui)	0.186	0.185	0.582	0.523	0.708
Nombre de séances	0.470	0.342	0.455	0.048	0.920
Dose par fraction (Gy)	0.110	0.015	0.035	0.008	0.133
Dose totale (Gy)	0.070	0.003	0.001	0.028	0.005
Diamètre lésion (mm)	0.002	0.003	0.008	0.001	0.022
Nombre de faisceaux de traitement	0.382	0.315	0.953	0.311	0.976
Nombre de nœuds de traitement	0.879	0.870	0.815	0.626	0.746
Durée radiothérapie (j)	0.306	0.963	0.251	0.220	0.291
Durée moyenne des séances (min)	0.072	0.316	0.792	0.206	0.642

Tableau 9 - Facteurs pronostiques de survie et de contrôle local

Analyse multivariée de la survie et du contrôle local

Pour l'analyse multivariée, la méthode pas à pas a été utilisée avec un seuil de probabilité de 0.05. Les variables les plus pertinentes ont d'abord été testées (âge, raison d'inopérabilité, GTV, méthode de tracking, dose par fraction, dose totale, traitement antérieur, dose moyenne reçue par les poumons), puis toutes les variables du modèle ont été testées (âge, raison d'inopérabilité, GTV, tracking, nombre de faisceaux, dose par fraction, dose totale, dose moyenne reçue par les poumons, traitement antérieur, durée de la radiothérapie, diamètre de la lésion, durée moyenne des séances, localisation). Pour la variable raison d'inopérabilité, les modalités sont l'insuffisance respiratoire (VEMS : Volume Expiratoire Maximal seconde) versus les autres modalités. Pour la variable tracking, les modalités sont Xsight spine versus les autres modalités.

Survie globale

Pour le modèle ne testant que les variables les plus pertinentes, on retrouve comme facteur pronostique de survie globale la taille du GTV avec un Hazard Ratio=1.026, $p < 0.001$, IC95% [1.01-1.041] : plus le GTV augmente, plus le risque de décès augmente.

Survie sans récurrence

Pour le modèle complet, on retrouve comme facteur pronostique de survie sans récurrence le diamètre avec un Hazard Ratio=1.030, $p = 0.007$, IC95% [1.000 - 1.060] (plus le diamètre augmente, plus le risque de récurrence ou de décès augmente)

et la dose totale avec un Hazard Ratio=0.952, $p=0.002$, IC95% [0.924-0.982] (plus la dose totale augmente, plus le risque de récurrence ou de décès diminue).

Pour le modèle ne testant que les variables les plus pertinentes, on ne retrouve comme facteur pronostique de survie sans récurrence que la dose totale avec un Hazard Ratio=0.947, $p<0.001$, IC95% [0.919-0.976] (plus la dose totale augmente, plus le risque d'événements (récurrence ou décès) diminue).

Survie sans récurrence locale

Pour le modèle ne testant que les variables les plus pertinentes, on ne retrouve comme facteur pronostique de survie sans récurrence locale que le GTV avec un Hazard Ratio=1.02, $p=0.002$, IC95% [1.008-1.036] (plus le GTV augmente, plus le risque d'événements (décès ou récurrence locale) augmente).

Pour le modèle complet, on retrouve comme facteur pronostique de survie sans récurrence locale le diamètre avec un Hazard Ratio=1.160, $p=0.006$, IC95% [1.0427 - 1.2895] (plus le diamètre augmente, plus le risque d'événements augmente) et la dose totale avec un Hazard Ratio=0.924, $p=0.011$, IC95% [0.870-0.982] (plus la dose totale augmente, plus le risque d'événement diminue).

Survie sans récurrence à distance

Pour le modèle ne testant que les variables les plus pertinentes, on ne retrouve comme facteur pronostique de survie sans récurrence à distance que la dose totale avec un Hazard Ratio=0.947, $p=0.001$, IC95% [0.916-0.978] (plus la dose totale augmente, plus le risque d'événement (décès ou récurrence à distance) diminue).

Pour le modèle complet, on retrouve comme facteur pronostique de survie sans récurrence à distance la dose totale avec un Hazard Ratio=0.933, $p<0.001$, IC95% [0.898 -0.969].

Survie spécifique

Pour le modèle ne testant que les variables les plus pertinentes, on ne retrouve comme facteur pronostique de survie spécifique que la dose totale avec un Hazard Ratio=0.916, $p<0.001$, IC95% [0.876-0.957] (plus la dose totale augmente, plus le risque de décès par carcinome bronchique diminue).

Pour le modèle complet, on retrouve comme facteur pronostique de survie spécifique la dose totale avec un Hazard Ratio=0.915, $p<0.001$, IC95% [0.875-0.957] (plus la dose totale augmente, plus le risque d'évènement (décès de carcinome bronchique) diminue).

Au total, la taille de la lésion et la dose totale réalisée sont retrouvées comme principaux facteurs pronostiques de la survie et du contrôle local.

Analyse de la survie en fonction de la dose prescrite et de l'algorithme utilisé

L'algorithme initialement utilisé et donc le protocole de prescription de la dose ne sont pas des facteurs pronostiques de la survie ou du contrôle local. De même, ni la D95 en Ray Tracing, ni la D98 ou la D50 en Monte Carlo ne sont significativement liées avec la survie ou le contrôle local. Nous présentons les résultats en tableau 10.

p-values Test du logrank	Survie globale	Survie spécifique	Survie sans récidive	Survie sans récidive locale	Survie sans récidive à distance
Algorithme d'origine (RT vs MC)	0.785	0.934	0.762	0.740	0.957
D95 du GTV en Ray Tracing	0.896	0.058	0.051	0.202	0.055
D50 du GTV en Monte Carlo	0.900	0.950	0.566	0.579	0.339
D98 du GTV en Monte Carlo	0.135	0.748	0.650	0.977	0.546

Tableau 10 - Analyse spécifique sur les algorithmes de calcul de la dose et la survie

Toxicité

Descriptif

Soixante-treize patients ont présenté une toxicité (36%). Le type de toxicité le plus fréquent était la fibrose pulmonaire (27%). Nous présentons les toxicités dans le tableau 11.

Caractéristiques (N=205)	n	%
Toxicité		
Aucune	132	64.4%
Fibrose pulmonaire	56	27.3%
Pneumopathie radique	14	6.8%
Fracture de côte	2	1.0%
Douleur costale	1	0.5%

Tableau 11 - Toxicités du traitement

Analyse univariée de la toxicité

Pour les variables qualitatives, le test du khi 2 a été utilisé si l'effectif théorique dans chaque groupe était supérieur ou égal à 5. Sinon, le test de Fisher exact a été utilisé. Pour les variables quantitatives, le test de student a été utilisé après test de l'égalité des variances. Pour les groupes dont l'effectif était inférieur ou égal à 30, la normalité a été testée par le test de Shapiro-Wilk. En cas de non normalité, le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé s'il n'y avait que 2 catégories, sinon le test de Kruskal-Wallis a été utilisé.

Dans un premier temps, une analyse univariée de la toxicité globale a été réalisée, comprenant les pneumopathies radiques (< 6 mois) et les fibroses pulmonaires (>6 mois). Le fait de réaliser un plus petit nombre de séances est un facteur de risque de toxicité globale ($p=0.018$), tout comme les fortes doses par fraction ($p=0.011$). Les autres facteurs testés n'étaient pas significatifs (tableau 12).

Toxicité globale				
Caractéristiques	N	Médiane (min-max)	Moyenne (Ecart-type)	p-value
Age (années)				
Oui	73	69 (50-92)	68.96 (8.85)	0.989
Non	132	70 (46-87)	68.94 (10.56)	
Nombre de séances réalisées	73	3 (3-6)	3.67 (0.91)	0.018
Oui	129	4 (3-6)	4.01 (0.99)	
Dose par fraction (Gy)				
Oui	73	18 (8-20)	16.31 (3.71)	0.011
Non	132	15 (4-20)	14.81 (4.12)	
Dose totale (Gy)				
Oui	73	60 (45-80)	56.0 (5.2)	0.385
Non	129	60 (16-80)	56.0 (8.4)	

Caractéristiques	N	Médiane (min-max)	Moyenne (Ecart-type)	p-value
Nombre de faisceaux de traitement	73	55 (20-207)	67.3 (38.4)	0.298
Oui	132	64 (22-203)	73.3 (39.1)	
Non				
Nombre de nœuds de traitement	73	40 (21-88)	41.5 (11.5)	0.758
Oui	131	41 (17-81)	42.0 (12.0)	
Non				
V20Gy poumons (%)				0.879
Oui	60	1.9 (0-14.3)	3.6 (3.3)	
Non	118	2.7 (0-24.9)	3.5 (3.2)	
D_{moyenne} poumons (Gy)				0.907
Oui	60	254 (52-912)	340 (212)	
Non	118	307 (58-1218)	344 (193)	
Étalement (j)				0.058
Oui	73	9 (5-29)	10.2 (4.0)	
Non	132	10 (5-77)	11.7 (7.1)	
Durée moyenne des séances (min)				0.851
Oui	68	35 (14.7-111.2)	44.8 (23.8)	
Non	119	39 (17.7-134)	44.1 (22.3)	

Tableau 12 – Analyse univariée de la toxicité globale

Pour la fibrose pulmonaire, aucun facteur pronostique n'a été identifié (tableau 13).

Fibrose pulmonaire							
	N	médiane	min	max	Moyenne	Écart-type	p-value
Age							0.938
Non	149	70	46	92	69	10	
Oui	56	69	50	85	68	8	
Dose par fraction							0.092
Non	149	15	4	20	15	4	
Oui	56	18	8	20	16	3	

	N	médiane	min	max	Moyenne	Écart-type	p-value
Nombre de séances réalisées							
Non	146	4	3	6	3.9	1	0.164
Oui	56	3	3	6	3.7	0	
Nombre de faisceaux de traitement							
Non	149	62	20	203	72	38	0.380
Oui	56	52	24	207	67	40	
Diamètre lésion							
Non	149	23	0	60	25	10	0.277
Oui	56	20	8	56	23	10	
Nombre de nœuds de traitement							
Non	148	41	17	81	42	12	0.817
Oui	56	40	23	88	42	12	
Étalement (j)							
Non	149	10	5	77	11	6	0.109
Oui	56	9	5	29	10	4	
Dose totale (Gy)							
Non	146	60	16	80	56	8	0.394
Oui	56	57	45	80	56	5	
V20Gy poumons (%)							
Non	132	2	0	24	3	3	0.879
Oui	46	1	0	14	3	3	
D_{moyenne} poumons (cGy)							
Non	132	306	58	1218	348	193	0.498
Oui	46	238	52	912	325	218	
Durée moyenne des séances (min)							
non	136	39	17	134	46	23	0.071
oui	51	32	14	98	39	19	

Tableau 13 – Analyse univariée pour la fibrose pulmonaire

Pour la pneumopathie radique (tableau 14), une durée moyenne des séances allongée apparaît comme un facteur de risque de pneumopathie radique ($p=0.001$).

Pneumopathie radique							
	N	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type	p-value
Age							
Non	191	70	46	87	68	10	0.442
Oui	14	71	55	92	70	9	
Dose par fraction							
Non	191	15	4	20	15	4	0.168
Oui	14	18	11	20	16	3	
Nombre de séances réalisées							
Non	188	4	3	6	4	1	0.211
Oui	14	3	3	5	3	0	
Nombre de faisceaux de traitement							
Non	191	58	22	207	71	39	0.994
Oui	14	58	20	123	71	35	
Diamètre lésion							
Non	191	22	0	60	24	10	0.978
Oui	14	21	12	43	24	9	
Nombre de noeuds de traitement							
Non	190	41	17	88	41	12	0.728
Oui	14	42	27	59	42	9	
Etagement (j)							
Non	191	10	5	77	11	6	0.433**
Oui	14	8	7	22	10	4	
Dose totale (Gy)							
Non	188	60	16	80	56	7	0.478**
Oui	14	60	45	60	57	4	
V20Gy poumons (%)							
Non	166	2	0	24	3	3	0.495
Oui	12	4	1	8	4	2	

	N	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type	p-value
moyenne poumons (cGy)							
Non	166	289	52	1218	398	191	0.311
Oui	12	378	162	694	338	200	
Durée moyenne des séances (min)							
Non	173	35	14	134	42	21	0.001
Oui	14	63	23	111	62	26	

Tableau 14 – Analyse univariée pour la pneumopathie radique

Analyse multivariée de la toxicité

Pour l'analyse multivariée, la méthode pas à pas a été utilisée avec un seuil de probabilité de 0.05. Les variables les plus pertinentes ont été testées (âge, raison d'inopérabilité, GTV, méthode de tracking, dose par fraction, dose totale, traitement antérieur, dose moyenne reçue par les poumons).

Pour la variable raison d'inopérabilité, les modalités sont l'insuffisance respiratoire (VEMS) versus les autres modalités. Pour la variable tracking, les modalités sont Xsight spine versus les autres modalités.

Toxicité générale

Pour le modèle ne testant que les variables les plus pertinentes, on retrouve comme facteur pronostique de toxicité la dose par fraction avec un Odds Ratio=1.119, $p=0.009$, IC95%[1.028-1.218]. Pour le modèle complet, nous retrouvons le même facteur pronostique.

Pneumopathie radique

Il n'y a pas suffisamment d'évènements pour faire une analyse multivariée.

Fibrose pulmonaire

Concernant le modèle ne testant que les variables les plus pertinentes, nous retrouvons comme facteur pronostique de toxicité la dose par fraction avec un Odds Ratio=1.109, $p=0.027$, IC95% [1.012-1.216].

Comparaison dosimétrique

Selon que la dosimétrie soit calculée en Ray Tracing, algorithme de type A ne prenant pas en compte les hétérogénéités de milieux, ou en Monte Carlo (algorithme de type B), les résultats peuvent différer (figure 15). Ceci crée des incertitudes de calcul que nous avons voulues mettre en évidence dans notre étude.

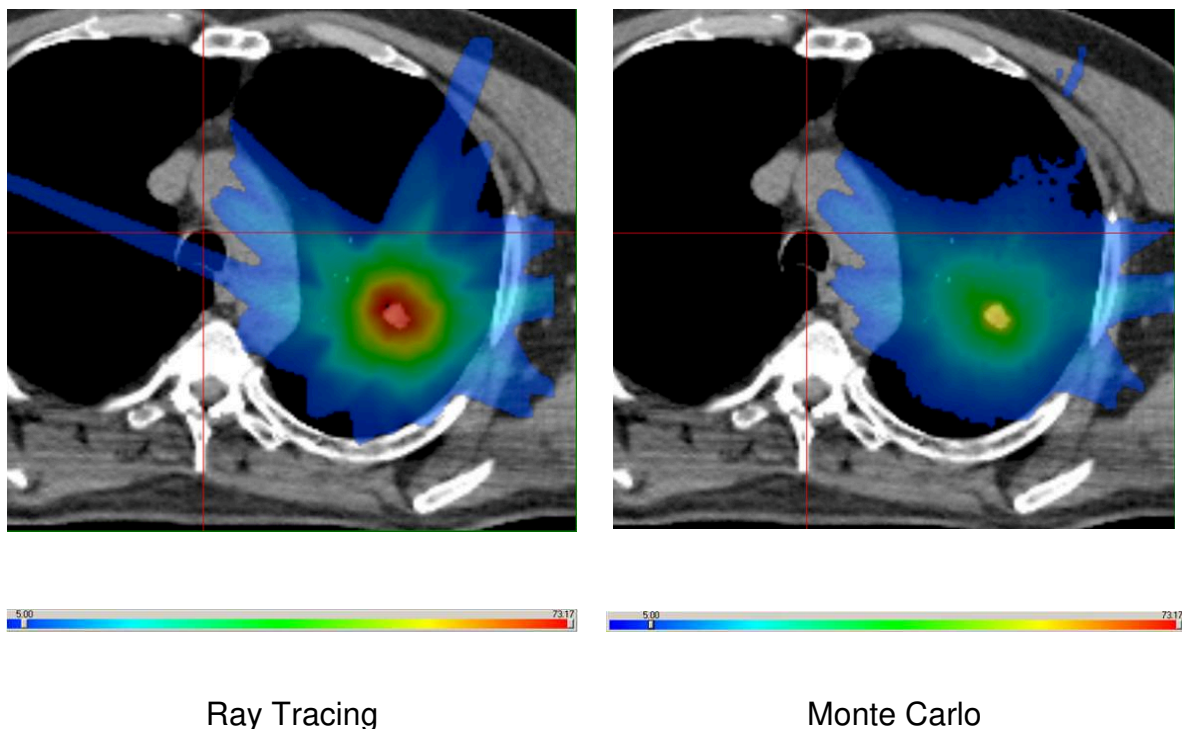


Figure 15 – Comparaison d’une même dosimétrie calculée en Ray Tracing et en Monte Carlo

Corrélations entre la D95 du PTV en Ray Tracing et la prescription en Monte Carlo

Les variables D50 du GTV en MC, la D98 du GTV en MC, D95 du PTV en RT n'étant pas distribuées selon une loi normale, nous avons calculé les corrélations avec la méthode de Spearman.

Le test de nullité du coefficient de corrélation permet de savoir si les variables sont significativement corrélées. La valeur du coefficient de corrélation représente la force de l'association entre les variables. Elle est nulle si le coefficient est égal à zéro et d'autant plus forte que le coefficient s'approche de 1 ou -1.

Coefficient de corrélation de Spearman (ρ)	D95 du PTV en RT	D98 du GTV en MC	D50 du GTV en MC
D95 du PTV en RT	1.000		
D98 du GTV en MC	0.216 ($p=0.004$)	1.000	
D50 du GTV en MC	0.246 ($p=0.001$)	0.858 ($p<0.001$)	1.000

Tableau 15 – Corrélations entre la D95 du PTV en Ray Tracing et la D98 et D50 du GTV en Monte Carlo

Il existe une bonne corrélation entre la D50 du GTV en MC et la D98 du GTV en MC (figure 16), car le coefficient de corrélation est proche de 1 ($\rho=0.858$). La D95 du PTV en Ray Tracing et la D98 du GTV en MC sont significativement corrélées (figure 17) mais la corrélation entre ces 2 variables est faible (coefficient de 0.216). Le résultat est similaire pour la D95 du PTV en RT et la D50 du GTV en MC (figure 18, coefficient de 0.246).

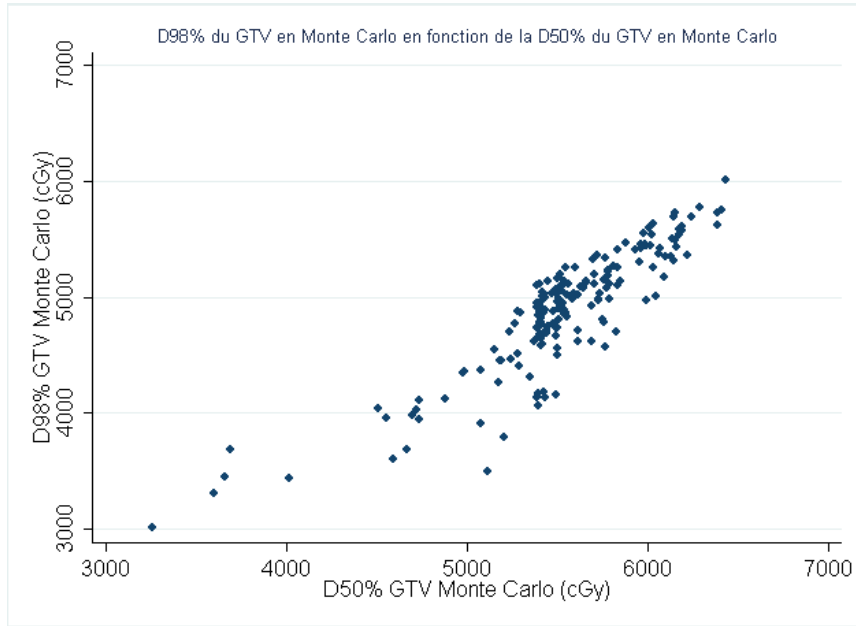


Figure 16 - Dose à 98% du PTV en fonction de la dose à 50% du GTV en Monte Carlo

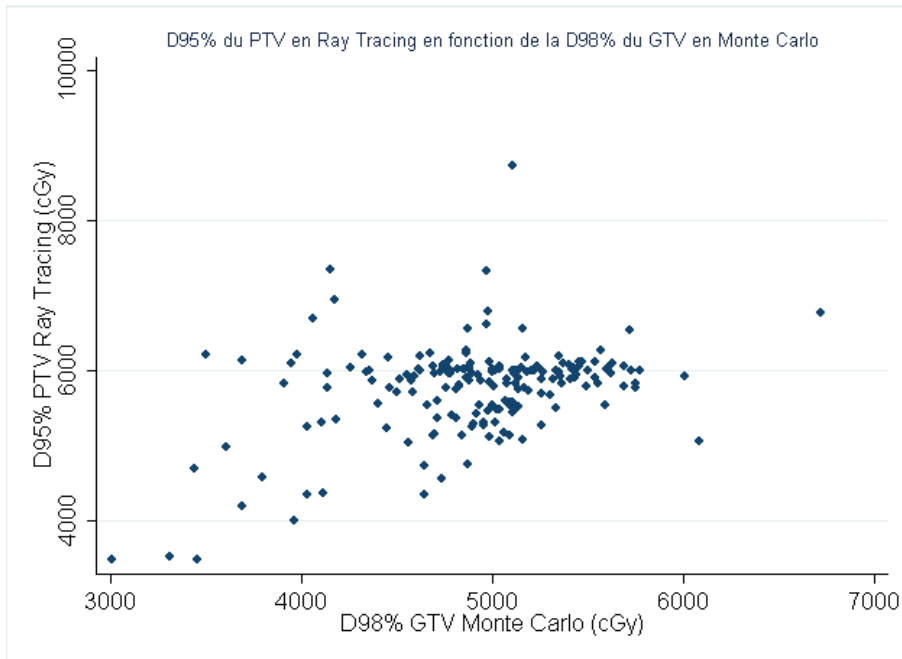


Figure 17 - Dose à 95% du PTV en Ray Tracing en fonction de la dose à 98% du GTV en Monte Carlo

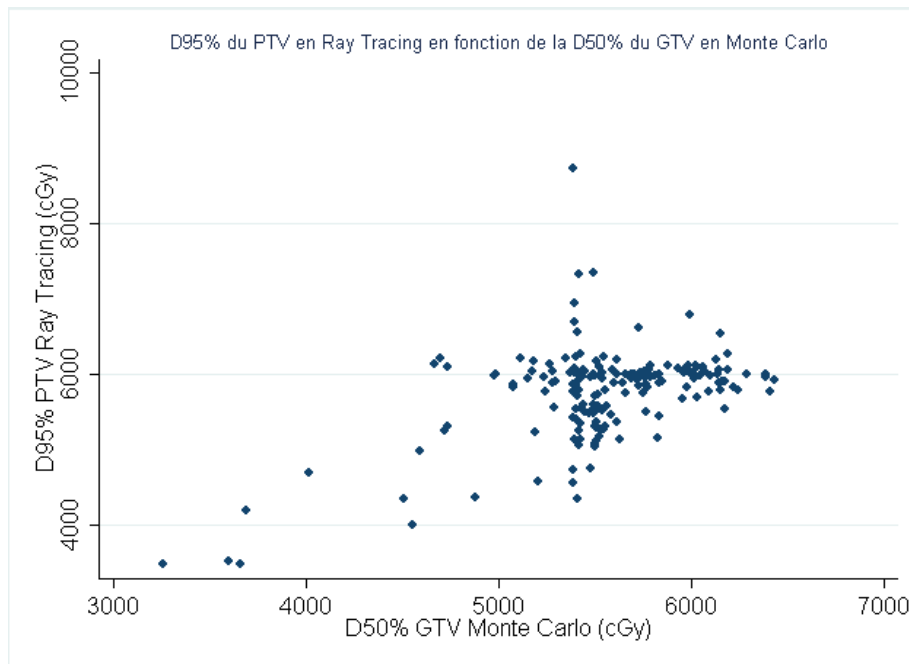


Figure 18 - Dose à 95% du PTV en Ray Tracing en fonction de la dose à 50% du GTV en Monte Carlo

Corrélations entre la D95 du PTV en Ray Tracing et la prescription en Monte Carlo en fonction de la taille du GTV et du PTV

Les coefficients de corrélation entre la D95 du PTV en Ray Tracing et la D98 du GTV en MC, et entre la D95 du PTV en RT et la D50 du GTV en MC sont très mauvais (proches de 0) pour les petites lésions, alors qu'ils sont beaucoup plus élevés pour les grandes lésions (figure 19). Les variables ne sont pas significativement corrélées entre elles lorsqu'il s'agit de petites lésions. Elles le sont en revanche lorsqu'il s'agit de grandes lésions ($p < 0.001$, tableau 16).

PTV inférieur à la médiane			
Coefficient de corrélation de Spearman	D95 du PTV en RT	D98 du GTV en MC	D50 du GTV en MC
D95 du PTV en RT	1.000		
D98 du GTV en MC	0.096 (p=0.381)	1.000	
D50 du GTV en MC	0.116 (p=0.286)	0.819 (p<0.001)	1.000

PTV supérieur à la médiane			
Coefficient de corrélation de Spearman	D95 du PTV en RT	D98 du GTV en MC	D50 du GTV en MC
D95 du PTV en RT	1.000		
D98 du GTV en MC	0.535 (p<0.001)	1.000	
D50 du GTV en MC	0.618 (p<0.001)	0.860 (p<0.001)	1.000

Tableau 16 - Corrélations entre la D95 du PTV en Ray Tracing et la D98 et D50 du GTV en Monte Carlo en fonction de la taille du PTV

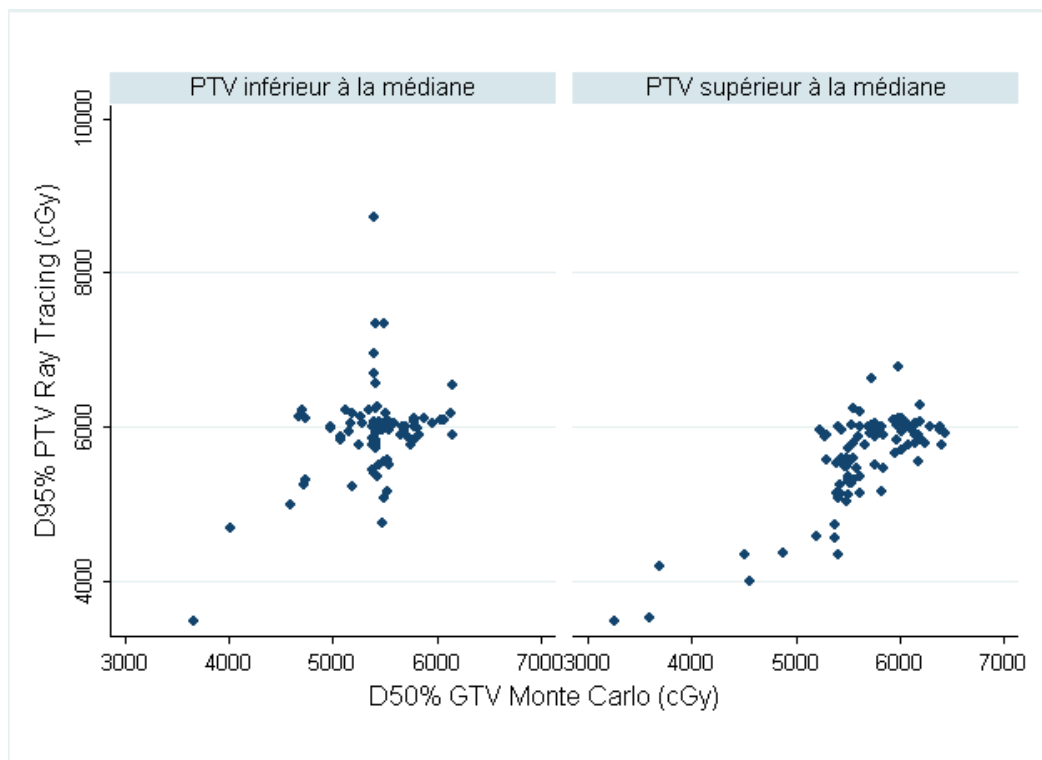


Figure 19 - Dose à 95% du PTV en Ray Tracing en fonction de la dose à 50% du GTV en Monte Carlo selon la taille du PTV

Corrélations entre la D95 du PTV en Ray Tracing et la prescription en Monte Carlo en fonction de la localisation de la tumeur

Pour les lésions périphériques, les coefficients de corrélation entre la D95 du PTV en Ray Tracing et la D50 du GTV en MC sont très mauvais (proches de 0) et les variables sont non significativement corrélées. Pour les lésions centrales, les coefficients de corrélation sont meilleurs et les variables sont significativement corrélées ($p < 0.001$, tableau 17, figure 20).

Lésion centrale			
Coefficient de corrélation de Spearman (p)	D95 du PTV en RT	D98 du GTV en MC	D50 du GTV en MC
D95 du PTV en RT	1.000		
D98 du GTV en MC	0.454 ($p < 0.001$)	1.000	
D50 du GTV en MC	0.529 ($p < 0.001$)	0.874 ($p < 0.001$)	1.000

Lésion périphérique			
Coefficient de corrélation de Spearman (p)	D95 du PTV en RT	D98 du GTV en MC	D50 du GTV en MC
D95 du PTV en RT	1.000		
D98 du GTV en MC	-0.086 ($p = 0.45$)	1.000	
D50 du GTV en MC	-0.064 ($p = 0.57$)	0.800 ($p < 0.001$)	1.000

Tableau 17 - Corrélations entre la D95 du PTV en Ray Tracing et la D98 et D50 du GTV en Monte Carlo en fonction de la localisation centrale ou périphérique de la tumeur

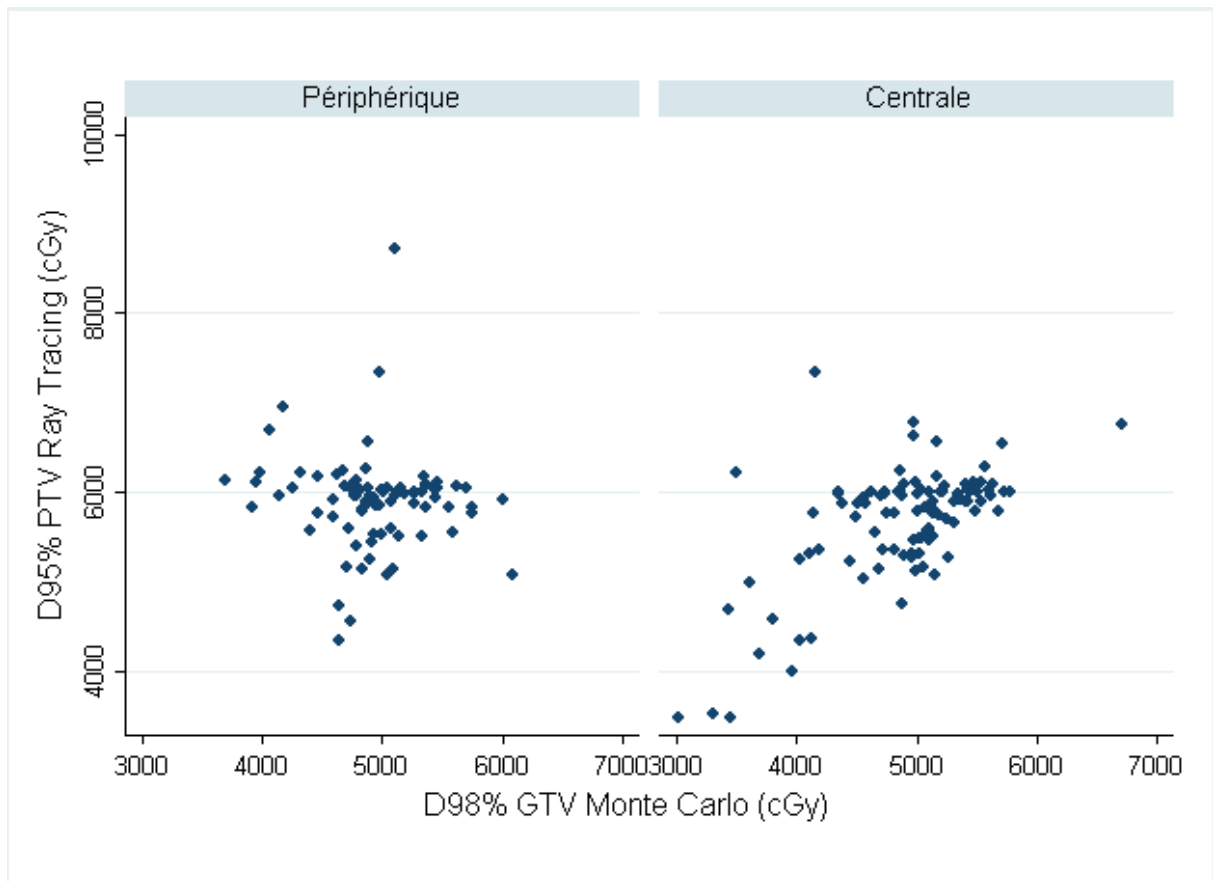


Figure 20 - Dose à 95% du PTV en Ray Tracing en fonction de la dose à 50% du GTV en Monte Carlo selon la localisation centrale ou périphérique de la lésion

Discussion

La radiothérapie stéréotaxique des carcinomes pulmonaires

La radiothérapie stéréotaxique prend actuellement une part grandissante dans le traitement des tumeurs pulmonaires. Un rapport publié par l'HAS en 2006 avait jugé comme suffisant le service attendu des actes de radiothérapie extracrânienne en condition stéréotaxique pour les tumeurs bronchopulmonaires primitives et les métastases pulmonaires à croissance lente avec tumeur primitive contrôlée.⁷ Le principe de la radiothérapie stéréotaxique diffère de la radiothérapie conformationnelle par la très grande précision qu'elle permet. En multipliant le nombre des faisceaux de traitements (jusqu'à 150 dans certains plans de traitement), souvent non coplanaires et non-isocentriques, la conformalité du traitement est grandement améliorée.²⁰ Il est possible d'augmenter la dose par fraction, la dose totale, et donc la dose biologique équivalente, permettant d'atteindre des doses dites « ablatives » et de rentrer dans le domaine de la radiochirurgie extracrânienne. Ce traitement, pour les patients inopérables atteints de carcinomes pulmonaires, est réservé aux stades précoces, T1 ou T2, de moins de 6 cm, sans métastases ganglionnaires ou à distance. De nombreuses études (tableau 17), se sont intéressées à l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour le traitement de cancers bronchiques au stade T1 ou T2.²¹ La majorité d'entre elles rapportent d'excellents taux de réponse.²² La première série publiée est celle de Blomgren qui retrouvait un taux de contrôle local de 80% à 38 mois.⁶ Les nombreuses études publiées par la suite ont souligné les difficultés de l'évaluation de la réponse et de la toxicité de ce traitement. Plus récemment, les enjeux de prescription de la dose, d'algorithmes de calcul et de radiobiologie des fortes doses ont émergé comme des questions centrales. Nous allons maintenant discuter de ces différents éléments.

Auteur	Année	Type	Pts	Op (%)	Homme (%)	Age (min-max)	Hist. (%)	Taille (mm)	Cent (%)	Dose	BED ₁₀	Suivi (mois)	Survie globale 2 ans - 3 ans
Etude présentée	2014	R	205	0	84.4%	70 (46-92)	46.7	22 (15-60)	48.8	3x20Gy/5x12Gy	180	15 (3-58)	86.2 - /
Bollineni, et coll. ²³	2012	R	132		72	75 (46-90)		25 (9-70)		60/3-8		17 (3-40)	71.5 - /
Clarke, et coll. ²⁴	2012	R	82	/	48.8	71.5	74.4			20Gy × 3; 18Gy × 3; 12Gy × 4; 10Gy × 5; 7.5Gy × 8	180; 151; 105; 105; 100	24	/ - /
Grills, et coll. ²⁵	2012	R	505	/	52	74 (42-94)	64	/	/		>100	19	60 - /
Hamamoto, et coll. ²⁶	2012	R	128	/	/	/	/	/	/	12Gy × 4 (IA); 12Gy × 5 (IB)	105.6; 132	18 (1-60)	/ - /
Nuyttens, et coll. ²⁷	2012	R	39	/	/	73 (34-88)	59	41	100	6Gy × 5; 9,10,12Gy × 5	> 100	23 (1-54)	62 - /
Senthi, et coll. ²⁸	2012	R	676	31.0	61	73 (47-92)	35	27 (9-107)		20Gy × 3; 12Gy × 5; 7.5Gy × 8	180; 132; 105	32.9 (14.9-50.9)	67 - /
Takeda, et coll. ²⁹	2012	R	115	27.0	78	78 (55-89)	100	28 (5-62)	30	40-50/5	100 (80%); 80 (20%)	20.2 (6-58.8)	84 - /
Bongers, et coll. ³⁰	2011	R	500	25.2	58.2	74 (42-92)	36.4			20Gy × 3; 12Gy × 5; 7.5Gy × 8	180; 132; 105	33 (13-86)	/ - 53
Haasbeek, et coll. ³¹	2011	R	209	28.0	58	74 (47-90)	100	34.2 (11-80)		20Gy × 3; 12Gy × 5; 7.5Gy × 8	180; 132; 105	32.8	/ - 57.7
Matsuo, et coll. ³²	2011	R	101	36.6	73.0	77 (62-87)	100.0	/	/	12Gy × 4	105.6	31.4 (4.2-118)	/ - 56.8
Nath, et coll. ³³	2011	R	58	0.0	63.0	79 (60-88)	100.0	22	28.0	10Gy × 5; 12Gy × 4; 13Gy × 4	100,105.6,119.6	17 (4-42)	52 - /
Shibamoto, et coll. ³⁴	2012	R	180	33.0	68.3	77 (29-89)	100	12-50	19.4	44,48,52/4	92 (2.2%); 102 (68.9); 120 (28.9)	36	/ - 69
Zhang, et coll. ³⁵	2011	R	68	/	55.9	72.5 (55-91)	100	17.5 (5-38)	17.6	12.5Gy × 4	112	31 (6-71)	69 – 59
Baba, et coll. ³⁶	2010	R	124	32.3	67.7	77 (29-89)	91.9	/	23.4	11Gy × 4 (<1.5cm); 12Gy × 4 (1.5-3cm); 13Gy × 4 (>3cm)	92.4;105.6;119.6	26 (7-66)	/ - 79
Bradley, et coll. ³⁷	2010	P	91	9.9	47.4	71 (31-93)	86.3	/	8.8	18Gy × 3	151.2	18 (6-42)	75 - 48
Bral, et coll. ³⁸	2010	P	40	/	82.5	73 (54-86)	100.0	/	42.5	15Gy × 4 (c); 20Gy × 3 (p)	150;180	16 (5-33)	52 - /
Burdick, et coll. ³⁹	2010	R	72	/	52.4	74 (44-89)	68.1	25 (10-60)	/	20Gy × 3; 10Gy × 5; 5Gy × 10	180;100;75	36	61.3 - /
Dunlap, et coll. ⁴⁰	2010	R	40	7.5	/	73 (54-87)	100.0	23 (9-50)	0.0	42-60/3-5FX	150	12.5 (2-35)	55 - /
Lanni, et coll. ⁴¹	2010	R	45	/	41.2	76 (63-90)	100.0	/	/	12Gy × 4 (IA); 12Gy × 5 (IB)	105.6; 132	36	/ - 71
Ricardi, et coll. ⁴²	2010	P	62	9.7	83.9	73 (53-83)	100.0	/	0.0	15Gy × 3	112.5	28 (9-60.7)	/ - 57.1
Timmerman, et coll. ⁴³	2010	P	59	0.0	37.5	72 (48-89)	100.0	/	0.0	18Gy × 3	151.2	34.4 (4.8-49.9)	/ - 55.8
Van Der Voort Van Zyp, et coll. ⁴⁴	2010	P	39	15.4	/	77 (55-87)	/	/	15.4	20Gy × 3	180	17	62 - /

Auteur	Année	Type	Pts	Op (%)	Homme (%)	Age (min-max)	Hist. (%)	Taille (mm)	Cent (%)	Dose	BED ₁₀	Suivi (mois)	Survie globale 2 ans - 3 ans
Fakiris, et coll. ⁴⁵	2009	P	70	/	/	/	/	/	/	20Gy × 3 (IA); 22Gy × 3 (IB)	180; 211.2	50.2	62 - /
Inoue, et coll. ⁴⁶	2009	R	115	37.4	75.6	77 (50-92)	0.0	20 (5-54)	/	30-70Gy/2-7Fx	106 (56-141)	14 (1-142)	/ - 67.9
Kopek, et coll. ⁴⁷	2009	R	88	0.0	50.0	72 (47-88)	100.0	/	/	15/22.5Gy × 3	112.5; 219.5	44 (1.6-96.5)	/ - 49
McCammon, et coll. ⁴⁸	2009	R	165	/	/	/	/	/	/	20Gy × 3	180	8.2 (1.4-44.4)	/ - /
Song, et coll. ⁴⁹	2009	R	32	3.1	81.1	72 (58-89)	100	/	28.1	20Gy × 3; 12Gy × 4; 10Gy × 4	180;105.6;80	26.5	38.5 - /
Stephans, et coll. ⁵⁰	2009	R	56	0.0	52.4	72 (49-89)	/	/	/	10Gy × 5	100	19.8	54 - /
Casamassima, et coll. ⁵¹	2008	R	58	0.0	77.8	69	/	/	/	8~26Gy × 1~4		13.8 (1.3-49.4)	48 - 38.5
Baumann, et coll. ⁵²	2006	P	57	7.0	44.4	75 (59-87)	/	/	0.0	15Gy × 3	112.5	35 (4-47)	66 - /
Fritz P, et coll. ⁵³	2008	R	40	0.0	80.0	74 (59-82)	100.0	55 (17-100)	/	30Gy × 1	120	20 (6-61.5)	63 - /
Lagerwaard, et coll. ⁵⁴	2008	R	206	18.9	56.5	73	31.0	/	12.3	20Gy × 3 (IA); 12Gy × 5 (IB); 7.5Gy × 8 (c)	~132	12	64 - /
Salazar, et coll. ⁵⁵	2008	R	60	/	/	/	/	/	/	13Gy × 4	119.6	38 (2-84)	69 - /
Koto, et coll. ⁵⁶	2007	P	31	35.5	80.8	77 (60-83)	100	25 (10-48)	/	15Gy × 3; 7.5Gy × 8	112.5;105	32 (4-87)	/ - 71.7
Onishi H, et coll. ⁵⁷	2007	R	257	38.5	/	74 (39-92)	/	/	/	4.4~35/1-14FX	117 (100-180)	38 (2-128)	81 - /
Nyman, et coll. ⁵⁸	2006	R	45	/	56.5	74 (58-84)	80.0	35 (20-60)	0.0	15Gy × 3	112.5	43 (24-74)	71 - 55
Uematsu, et coll. ⁵⁹	2001	R	50	58.0	69.7	71 (54-86)	100.0	32 (8-50)	/	50-60Gy/5-10Fx	~100	36 (22-36)	/ - 76

Tableau 17 – 37 études publiées sur la radiothérapie stéréotaxique de primitifs pulmonaires. Type : R (rétrospectif) ou P (Prospectif) ; Pts : Patients ; Op (%) : Pourcentage de patients operable ; Hist. (%) : Pourcentage de confirmation anatomopathologique ; Cent (%) : Pourcentage de lésions centrales ; / : Donnée non-rapporté

Différences avec la radiothérapie conformationnelle

Pour la radiothérapie conventionnelle, les pneumopathies induites sont habituellement décrites comme des réactions précoces ou tardives.^{60,61}

Les réactions précoces se produisent entre 1 et 6 mois après le traitement. La fibrose apparaît sur un parenchyme pulmonaire ayant présenté une réaction de pneumopathie radique et se déclare entre 12 et 24 mois après la radiothérapie. Ces manifestations sont dans la plupart des cas asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement spécifique. Les modifications scannographiques touchent le champ de traitement et ne respectent pas les limites anatomiques. Des condensations et les opacités en verre dépoli, un infiltrat dans la zone traitée avec ou sans effacement des contours vasculaires ou bronchiques caractérisent la phase initiale. Elle peut également se manifester par des nodules et des condensations focales ou un épanchement pleural. Ces images peuvent régresser progressivement ou mener à une fibrose pulmonaire dans les cas les plus sévères.

La fibrose pulmonaire se caractérise par une zone bien définie de perte de volume, de cicatrice linéaire, d'épaississement septal, d'opacités et de bronchectasies réalisant un tableau de pneumopathie interstitielle. Une déviation du médiastin peut également être retrouvée.

D'une part, la distribution de dose qui caractérise la SBRT est radicalement différente de celle que l'on retrouve dans un traitement par radiothérapie conformationnelle standard⁶². Par conséquent, les pneumopathies induites par la SBRT n'ont pas le même mode de présentation : nous ne retrouvons pas la forme linéaire des pneumopathies créées par la radiothérapie conformationnelle, bien délimitée entre le tissu irradié et non irradié. Dans le cadre d'une SBRT, les régions de faible dose sont

plus grandes et irrégulières, puisque les faisceaux de traitement et leurs angles sont plus nombreux. A l'inverse la zone de forte dose est uniforme et de taille plus petite.

Ainsi, la forme des lésions induites par la SBRT se conforme plus précisément au PTV initial et n'a pas de forme linéaire. On retrouve le plus souvent une forme sphérique, ce qui peut-être expliqué par la grande conformalité et homogénéité de la dose.

D'autre part, la chronologie d'apparition des anomalies est différente : la plupart des changements apparaissent moins de 3 mois après le traitement. Cette période de latence n'est pas retrouvée lorsqu'on effectue une radiothérapie conformationnelle puisque la majorité des modifications se produisent dans les premières semaines après le traitement.^{63,64} Cette différence pourrait s'expliquer par la radiobiologie des fortes doses par fraction.^{65,66,67}

Evaluation de la réponse thérapeutique après traitement

Les critères d'évaluation de la réponse et les changements scannographiques induits par la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire diffèrent significativement de ceux induits par la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.⁶⁸ De nombreuses difficultés se posent au radiologue qui doit juger de l'évolution d'un carcinome pulmonaire traité par SBRT chez un patient. En effet, différencier une évolution de la maladie d'une réponse peut souvent se révéler difficile étant donné ces caractéristiques radiologiques spécifiques. Cependant, la connaissance de quelques signes radiologiques clairement décrits permet de répondre à la majorité des questions. Nous exposerons ici tout d'abord les signes en rapport avec une toxicité

du traitement, ceux à rattacher à une évolution de la maladie, puis les signes plaident en faveur d'une réponse thérapeutique.

Signes radiologiques en rapport avec une toxicité du traitement

Toxicité précoce

Le principe de la stéréotaxie consiste en une multiplication des incidences des faisceaux de photons convergents vers la cible créant ainsi un fort gradient de dose entre les organes à risque adjacents et la tumeur à traiter. Cette spécificité, qui la différencie de la radiothérapie conformationnelle standard, crée des changements radiographiques spécifiques.

Les changements induits par la SBRT ont été classés en cinq catégories.^{18,69} On retrouve :

1. Condensation diffuse : augmentation diffuse et homogène de l'atténuation du parenchyme pulmonaire qui masque les vaisseaux et les parois bronchiques et remplit totalement le champ d'irradiation. Un bronchogramme aérien peut être mis en évidence dans la zone traitée.
2. Opacité en verre dépoli diffuse : augmentation de la densité parenchymateuse, préservant cette fois les contours vasculaires et bronchiques présents dans la zone traitée.
3. Condensation hétérogène en « patch » et opacité en verre dépoli : zones hétérogènes en mosaïque d'augmentation de la densité qui ne remplit plus totalement la zone traitée.

4. Opacité en verre dépoli en mosaïque : zones en patch d'augmentation de l'atténuation et densité tissulaire normale retrouvée autour de la tumeur, ne remplissant pas totalement la zone traitée.

5. Absence de réaction : pas d'augmentation de la densité parenchymateuse dans la zone traitée.

Toxicité tardive

Les aspects de fibrose pulmonaire induits par la SBRT ont été classés en 4 catégories.^{18,70} Nous retrouvons :

1. Images conventionnelles modifiées : condensation, perte de volume, bronchectasies similaires mais moins étendues que dans la radiothérapie conformationnelle conventionnelle.

2. Image de type masse : condensation focale, limitée autour de la tumeur.

3. Image cicatricielle : Opacité linéaire situé dans la région de la tumeur associée à une perte de volume pulmonaire.

4. Absence de traduction radiologique : Il n'y a pas d'augmentation de la densité dans le champ de traitement.

Dans une étude de *Trovo et coll.* un taux de 74 à 76% des patients traités présentait des images compatibles avec une fibrose pulmonaire.⁶² Après 12 mois ces images se stabilisaient dans la plupart des cas.

Diagnostic différentiel entre récurrence et changements radiologiques induits par la radiothérapie stéréotaxique

Les principaux signes de récurrence décrits dans le cadre d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sont : remplissage des bronchectasies induites par la radiothérapie, apparition d'une convexité au niveau des limites de la masse,^{71,17} mais nous ne pouvons pas toujours nous appuyer sur ces signes lorsqu'une SBRT a été réalisée.^{72,32} De même, les critères RECIST pourraient parfois ne plus être exploitables puisqu'une augmentation de condensation du parenchyme pulmonaire n'est pas toujours corrélée à une progression lorsqu'une SBRT a été réalisée. Il est donc nécessaire de décrire les signes permettant de différencier une poursuite évolutive ou une récurrence d'une toxicité attendue de la SBRT.⁷³

Deux études se sont intéressées à l'évolution des images retrouvées après une SBRT et aux signes devant faire évoquer une récurrence. *Matsuo et coll.* ont ainsi suivi quarante tumeurs pulmonaires (trente primitifs et dix métastases) traitées par SBRT.³² Pour les 43% de patients en réponse partielle, le diamètre minimal médian était retrouvé à huit mois du traitement. Le taux de réponse complète (disparition de la tumeur) était de 20%. Jusqu'à 57% des patients présentaient des réactions de pneumopathie radique telles qu'il n'était pas possible de les évaluer. Seule l'augmentation de la condensation après 12 mois était retrouvée comme facteur statistiquement significatif de récurrence ($p=0,001$). Les autres facteurs explorés mais non significatifs étaient la disparition des bronchectasies dans le volume traité, le taux de pneumopathie radique, les modifications avant 12 mois et la conformalité de la dose.

Cependant, une seconde étude de *Kato et coll.* réalisée sur vingt-sept patients traités par SBRT pour des carcinomes pulmonaires de stade précoce a retrouvé cinq récurrences et a donc montré l'importance de la disparition de ces bronchectasies comme signe de récurrence.⁷⁴ Parmi les patients ayant développé une récurrence, les trois patients qui avaient présenté un bronchogramme aérien après la SBRT ont tous présenté un effacement de ce bronchogramme. De plus les patients ayant récidivé ont tous présenté un épanchement pleural et une augmentation du diamètre de la condensation 12 mois ou plus après la SBRT.

Au total, les principaux signes devant faire évoquer une récurrence plutôt qu'une pneumopathie radique sont :

- Localisation : continuité avec la lésion tumorale traitée,
- Distribution : modifications des contours de la fibrose,
- Signes radiologiques :
 - o Disparition des bronchectasies initialement retrouvées,
 - o Apparition d'un épanchement pleural,
- Chronologie :
 - o Des modifications sont possibles entre six et neuf mois.
 - o Après douze mois, nous ne devons plus retrouver d'augmentation de taille ou de modification des contours.

Relation entre les modifications scannographiques et l'emphysème pulmonaire

Les indications actuelles de radiothérapie stéréotaxique pour des lésions pulmonaires concernent les patients inopérables. Ces patients sont majoritairement des patients âgés ou présentant d'importantes comorbidités pulmonaires telles que de l'emphysème à un stade avancé.^{75,76}

Il est donc important de savoir le type de réactions parenchymateuses induites par la SBRT pour ce type de patients afin d'une part de pouvoir statuer sur la réponse et d'autre part, de pouvoir sélectionner les patients pouvant bénéficier du traitement sans attendre de toxicité accrue. Le rôle de l'emphysème pulmonaire dans la réaction du tissu pulmonaire à la SBRT a été exploré par *Kimura et coll.*⁶⁹

Dans leur étude, dix-huit des quarante-sept patients (cinquante-deux lésions) traités présentaient un emphysème (quasi exclusivement des hommes, n=17). Le volume expiratoire était plus faible chez les patients sans emphysème (FEV₁>70% chez dix-neuf patients sans emphysème contre six chez les patients sans emphysème). Le pourcentage de patient avec un emphysème était plus faible parmi ceux présentant une condensation diffuse (p=0,0108) ou des images conventionnelles modifiées (p=0,0288). De plus, les patients avec un emphysème présentaient plus de réactions de type cicatricielle (p=0,00038) ou sans augmentation de densité (p=0,00044).

Rôle de la TEP au FDG dans la surveillance post-thérapeutique

Le rôle de la TEP au FDG dans l'évaluation initiale et l'évaluation de la réponse au traitement après radiothérapie conformationnelle est bien défini.⁷⁷ Une augmentation de la SUV (Standard Uptake Value) est corrélée à une augmentation de l'activité

métabolique de la tumeur et donc au risque d'une éventuelle récurrence. Cependant, dans le cas de la radiothérapie stéréotaxique, une augmentation de la SUV peut également être rapportée à une réaction inflammatoire parenchymateuse normale.⁷⁸ Plusieurs études ont mis en évidence qu'une SUV stable ou en diminution était signe de réponse tumorale.⁷⁸⁻⁸² Une augmentation transitoire de la SUV peut être constatée dans les six premiers mois après le traitement, sans dépasser une SUV max de 5.^{83,84} Par ailleurs, l'étude d'Henderson a également montré que les tumeurs avec une SUV basse avant traitement présentaient une augmentation transitoire de la SUV deux semaines après le traitement, tandis que les tumeurs avec une SUV initiale élevée présentaient plutôt une diminution de la SUV.⁸⁰

Au total, le rôle de la TEP dans la surveillance post-thérapeutique reste controversé car les études explorant cette question sont peu nombreuses. De plus, au sein de ces études, le taux de récurrence reste très faible (vingt-quatre récurrences dans les douze études publiées à ce jour), le suivi est hétérogène et les stratégies de surveillance par TEP diffèrent significativement.⁷³ Seule une étude a exploré les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) d'un seuil de SUVmax dans la prédiction de la récurrence tumorale. Les auteurs ont utilisé un seuil de SUVmax = 5 à 6 mois du traitement qui a montré une sensibilité de 100%, une spécificité de 91%, une VPP de 50% et une VPN de 100%.⁸⁵

Actuellement, nous ne pouvons recommander l'utilisation de la TEP au FDG pour la surveillance post-thérapeutique en routine. Elle doit être réservée aux cas de doute de récurrence sur le scanner thoracique.

Proposition d'un protocole de surveillance

Les réactions de pneumopathies radiques sont fréquentes à trois et six mois et même si elles n'ont dans la majorité des cas aucune conséquence clinique, elles rendent l'évaluation de la réponse difficile. Ces réactions sont spontanément résolutive et ne nécessitent souvent aucun traitement. Des corticoïdes sont cependant parfois nécessaires pour les cas les plus graves. Jusqu'à 10% des patients présenteront une pneumopathie radique après SBRT,⁸⁶ il est donc primordial de surveiller précocement et sur le long terme ces patients, d'une part pour détecter les cas les plus sévères nécessitant un traitement et d'autre part afin de distinguer une réponse, d'une pneumopathie radique ou d'une progression.

Deux recommandations pouvant éventuellement s'appliquer aux patients traités par SBRT. La première a été publiée par l'American College of Chest Physicians (ACCP) en 2007 et concerne la surveillance des patients atteints de cancer du poumon, et non à petites cellules traités de façon curative.⁸⁷ L'ACCP recommande pour cette population une surveillance à la recherche de complications du traitement pendant trois à six mois ainsi qu'un dépistage des récurrences par scanner ou radiographie de thorax tous les six pendant deux ans, puis annuellement. L'European Society for Medical Oncology (ESMO) a également publié des recommandations en 2009.⁸⁸ L'ESMO rappelle que la surveillance des patients traités reste controversée et propose un examen d'imagerie tous les 3 à 6 mois pendant deux ans, puis tous les six à douze mois par la suite. Ce protocole de suivi pourrait être adapté pour patients traités par SBRT. Une surveillance rapprochée adéquate pourrait comporter : scanner thoraco-abdomino-pelvien à un, trois, six, neuf et douze mois, puis tous les six mois.

Plusieurs centres utilisent également le PET au FDG afin de dépister une récurrence, bien qu'il n'y ait à ce jour pas un niveau de preuve suffisant pour son utilisation dans la surveillance. Pour que cette approche soit considérée comme valide, un PET au FDG devrait être réalisé avant le traitement, puis à six mois, puis tous les six mois en alternance avec le scanner pendant 2 ans, puis tous les ans. La réalisation d'un PET au FDG avant six mois risquerait de retrouver une prise du FDG anormale au niveau de la zone traitée sans permettre de trancher entre une progression ou une pneumopathie radique.

Il pourrait également être intéressant de réaliser une fusion entre le scanner de réévaluation et la dosimétrie du traitement réalisé afin de déterminer si les zones touchées par les modifications d'atténuation correspondent au champ traité.

Modification des fonctions respiratoires après radiothérapie stéréotaxique pulmonaire

Il ne semble pas y avoir d'impact de la radiothérapie stéréotaxique sur les fonctions pulmonaires des patients traités. En effet, *Stephans et coll.* ont publié une étude portant sur cent-trente quatre patients évaluant les modifications des épreuves fonctionnelles respiratoires après stéréotaxie pulmonaire.⁸⁹ Ainsi le VEMS diminuait de façon non significative de 0,05 litre (de -0,98 à +1,29, $p=0,22$). De même la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) moyenne diminuait de façon non significative de 2,59% (de -37% à +33%, $p=0,27$). Il n'y avait pas de différence significative de variation du VEMS entre les patients traités pour des tumeurs centrales ou périphériques ($p=0,55$).

Une autre étude a analysé plus récemment les fonctions respiratoires des patients inclus dans l'essai du RTOG 0236.⁹⁰ Chez les cinquante-cinq patients traités selon

un schéma de trois séances de 18 Gy, aucune modification significative des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) n'a été mise en évidence au bout de deux ans de suivi.

Prescription de la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire : les algorithmes de calcul de la dose

Le RTOG 0915 recommande l'utilisation d'un algorithme de type B en prescrivant sur la D60 ou D90 du PTV. Pourtant, même si plusieurs articles se sont récemment intéressés aux différences entre les algorithmes de type A et ceux de type B, aucun n'a clairement souligné le fait que la prescription sur le PTV n'est pas la méthodologie la plus reproductible.⁹¹⁻⁹⁶

Le Ray Tracing surestime la dose car il ne tient pas compte de l'absence d'équilibre électronique, ni de la pénombre, ni du « rebuild-up » ou de la dispersion. Dans la marge utilisée pour passer du GTV au PTV, cette différence est encore plus importante car l'absence d'équilibre électronique y est encore plus marquée. Plus la lésion est petite ou plus le faisceau est petit et plus cette différence existe.⁹⁷

Ainsi, le protocole standard décrit dans les publications de stéréotaxie pulmonaire par CyberKnife® n'est pas adapté puisque la prescription y est faite sur le PTV.^{98,99}

La différence entre les doses réellement reçues par la cible calculée en fonction des deux algorithmes peut varier significativement, comme le montre les nuages de points générés dans cette étude (figures 16 à 20). Les corrélations entre la D50 du GTV en Monte Carlo et la D95 du PTV sont insuffisantes, particulièrement pour les petites lésions périphériques. Il est cependant difficile de définir un protocole de prescription idéal. Une revue systématique récente des publications consacrées à la

radiothérapie stéréotaxique pulmonaire a identifié quarante-cinq études avec vingt-deux méthodes différentes de prescrire la dose.²¹ On observe donc une très grande hétérogénéité avec des doses prescrites allant de 15 à 72,5 Gy en une à douze fractions. Les taux de contrôle locaux de ces études sont pourtant tous excellents, ce qui a amené certains auteurs à s'interroger sur la dose minimale suffisante. Les recommandations publiées par les investigateurs de l'essai ROSEL (depuis fermé faute d'inclusion) ont ainsi proposé l'utilisation de critères dosimétriques en fonction de la taille de la lésion, mais toujours en prescrivant sur le PTV.¹⁰⁰ Trois niveaux de doses prescrites sur le PTV ont été proposés par *Van der Voort van Zyp et coll.*¹⁰¹ :

- 48 Gy pour les tumeurs avec un diamètre inférieur à 3 cm
- 51 Gy pour les tumeurs de 3 à 5 cm de diamètre
- 54 Gy pour les tumeurs avec un diamètre supérieur à 5 cm

Ces niveaux de doses ne tiennent cependant pas compte du caractère périphérique ou central de la lésion et sont toujours prescrits sur le PTV.

Puisque le PTV inclut une zone d'incertitude importante, l'équipe de physique médicale du service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret a proposé de prescrire directement sur la D50 du GTV, plus représentative de la dose reçue par la tumeur. L'absence de différence de contrôle local ou de survie entre le groupe de patients traités sur la D95 du PTV (n=121 patients, 56,5 %) et celui traité sur la D50 du GTV (n=93 patients, 43,5 %) montre que cette méthodologie n'a pas occasionné de diminution de l'efficacité du traitement.

Nous proposons donc la méthode de prescription suivante : calcul de la dose en Monte Carlo, sur la D50 du GTV :

- Tumeurs périphériques (diamètre < 3 cm) : 3 x 18 Gy
- Tumeurs périphériques (diamètre > 3 cm) Lésion cible : 3 x 20 Gy
- Tumeurs centrales : 5 x 11 Gy

Cette méthode nous paraît être celle qui traduit au mieux l'impact biologique de l'irradiation.

Au final, la dosimétrie est ensuite réalisée de cette façon :

- Création d'un plan de traitement en Ray Tracing sur la D95 du PTV
- Nouveau calcul et adaptation pour prescrire sur la D50 du GTV en Monte Carlo

Cette méthodologie nous permet un enregistrement prospectif des données.

Effets radiobiologiques des très fortes doses par fraction

Les « 4R » de la radiothérapie

On caractérise classiquement la sensibilité tumorale aux rayonnements ionisants par quatre facteurs (figure 21). Pour chacun de ces facteurs, les très fortes doses présentent des spécificités que nous détaillerons dans un premier temps. Au-delà de ces « 4R », l'hypofractionnement induit également des phénomènes vasculaires et immunologiques que nous exposerons dans une seconde partie.

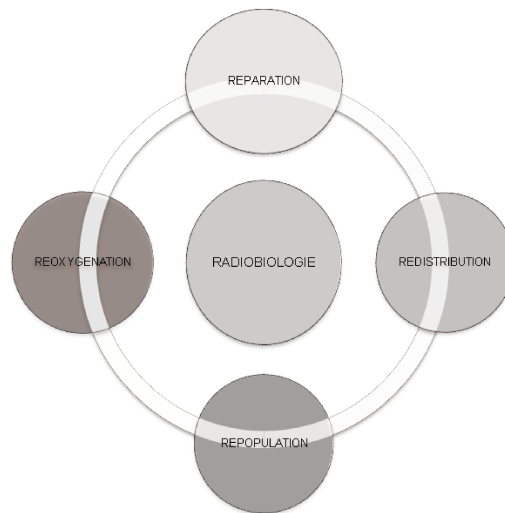


Figure 21 – Les 4 R de la radiobiologie

Le premier « R », la réparation des dommages sub-létaux induits par l'irradiation, conditionne la survie des cellules irradiées. Cette réparation se produit à l'issue des séances lors d'un fractionnement standard. Dans une irradiation réalisée par CyberKnife[®], qui peut durer de trente minutes à une heure, la réparation des lésions peut se faire durant la séance de traitement, diminuant ainsi l'efficacité biologique.¹⁰² Certains auteurs considèrent au contraire que la réparation en cours de traitement favorise l'accessibilité des molécules d'ADN (Acide désoxyribonucléique) déroulées aux radicaux libres.

Le second « R », la repopulation tumorale, correspond à une prolifération des cellules tumorales qui intervient trois à quatre semaines après le début du traitement. Dans le contexte d'un étalement conventionnel sur cinq semaines, ce phénomène peut conditionner la radiosensibilité. Mais la radiothérapie stéréotaxique étant réalisée en général en trois séances, on peut considérer que la repopulation n'intervient pas entre deux séances et joue donc un rôle négligeable sur la sensibilité tumorale.

La redistribution correspond au phénomène qui se produit entre 1 et 5 Gy, au cours duquel les cellules s'arrêtent dans une phase de leur division afin de réparer leur ADN, puis repartent selon une distribution équivalente à celle dans laquelle elles étaient avant l'irradiation. Après une irradiation à forte dose, les cellules ne reprennent pas leur cycle et il n'y a donc pas de redistribution.^{103,104} Le principal processus de mort cellulaire après une telle irradiation serait donc une apoptose ou une nécrose et non pas une mort mitotique.

Le dernier « R », la réoxygénation, correspond au phénomène qui touche les cellules hypoxiques après une irradiation : la mort des cellules normoxiques facilite la diffusion de l'oxygène vers les cellules hypoxiques, ce qui pourrait restaurer leur radiosensibilité.¹⁰⁵ Ce phénomène joue probablement un rôle mineur dans l'effet biologique des fortes doses par fraction en raison du faible nombre de séances réalisées et de l'hétérogénéité tumorale probablement faible dans ces tumeurs de petit volume.

Vasculogénèse

Le rôle de l'endothélium tumoral dans la réponse tumorale aux fortes doses par fraction a été mis en évidence au début des années 2000.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Ces travaux ont ainsi démontré l'importance de la voie de la sphingomyélinase : les fortes doses induisent en effet la translocation de la sphingomyélinase dans la membrane plasmique des cellules endothéliales, qui est ensuite hydrolysé en sphingomyéline, générant des céramides. Ces molécules sont des messagers de l'apoptose qui entraînent la mort de cellules endothéliales. Ces phénomènes ont été observés pour des doses de 10 à 20 Gy.

Immunité

En biologie, on a récemment mis en évidence le rôle de l'immunité.^{109,110} La mort cellulaire tumorale radio-induite libère des « damage-associated molecular patterns » (DAMPs) qui ont un effet de maturation sur les cellules dendritiques présentatrices d'antigène,¹¹¹ de recrutement sur les lymphocytes T-reg¹¹²⁻¹¹⁴ et les lymphocytes LT-CD8. Des cytokines pro-inflammatoires sont également libérées et peuvent agir à distance du site irradiés.¹¹⁵ Sur le plan clinique, une publication a notamment illustré cet effet « à distance » d'une irradiation locale, appelé « effet abscopal » chez un patient atteint d'un mélanome métastatique.¹¹⁶ L'ensemble de ces phénomènes reste encore mal expliqué et fait l'objet de nombreuses recherches et discussions.

A terme, le développement des immunothérapies¹¹⁷ par anticorps anti-CTLA-4 (Ipilimumab)¹¹⁸ ou anti-PD-1 (Nivolumab)¹¹⁹ pourrait constituer une voie de développement intéressante pour la création d'approche combinatoire.

L'efficacité locale de la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire est excellente, mais la survie globale reste médiocre, montrant que l'enjeu pour ces patients repose désormais sur la prévention des rechutes à distance et non plus vraiment sur la récurrence locale. En ce sens, l'intérêt de traitements systémiques, concomitants ou plus probablement adjuvants, restent à évaluer dans cette population.

Modèle de survie cellulaire

Ces spécificités, et le fait que le modèle linéaire-quadratique ait été calculé pour des fractions entre 1 et 8 Gy, poussent certains auteurs à considérer que le modèle LQ n'est pas adapté au calcul de l'équivalence de dose.^{120,121} Des nouveaux modèles sont donc régulièrement proposés.¹²² D'autres équipes considèrent au contraire que

le modèle reste valable dans ce contexte.^{123,124} Cette question n'est actuellement pas tranchée, mais on peut cependant relever que la quasi-totalité des publications de recherche clinique sur la radiothérapie stéréotaxique continue à utiliser le modèle LQ pour calculer les équivalences de dose.²¹

Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique pulmonaire présente d'excellents taux de contrôle locaux qui sont désormais bien documentés dans la littérature. Dans notre série, les facteurs pronostiques d'efficacité sont la taille de la lésion et la dose totale administrée.

La prescription sur la D95 en algorithme de type A ne rend pas bien compte de la dose réellement reçue par la tumeur, particulièrement pour les petites lésions et les lésions périphériques. Il est donc préférable d'adopter un mode de prescription différent, que nous proposons sur la D50 du GTV avec un calcul de la dose en algorithme de type B.

La survie globale des patients traités selon cette technique est comparable à celle retrouvée chez les patients opérés, ce qui reste cependant médiocre. L'enjeu désormais pour cette population de patients repose sur l'amélioration de cette survie, au-delà du contrôle local. Une réflexion sur les traitements concomitants ou adjuvants doit être menée afin de diminuer le risque d'évolution métastatique dans cette population. Les liens étroits existant entre les très fortes doses par fraction et la réponse immunitaire laissent penser que des approches innovantes, combinant par exemple radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie (anti PD1, anti PD-L1 ou anti CTLA-4), pourrait être une voie prometteuse.

Bibliographie

1. Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2010. (2010). at <http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/6035-la-situation-du-cancer-en-france-en-2010>
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Lung and Bronchus Cancer. at <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>>
3. Bibault, J. E. *et al.* Stereotactic radiotherapy for lung cancer: Non-invasive real-time tumor tracking. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol.* **14**, 690–697 (2010).
4. McGarry, R. C., Song, G., des Rosiers, P. & Timmerman, R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* **121**, 1155–1158 (2002).
5. Soldà, F. *et al.* Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **109**, 1–7 (2013).
6. Blomgren, H., Lax, I., Näslund, I. & Svanström, R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator: clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* **34**, 861–870 (1995).
7. Haute Autorité de Santé. Radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques. (2006). at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498752/fr/radiotherapie-extracranienne-en-conditions-stereotaxiques>

8. Chauvet, B. *et al.* [White paper on radiation oncology in France. Twelve proposals to improve a major cancer treatment. Société française de radiothérapie oncologique]. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol.* **17 Suppl 1**, S2–72 (2013).
9. Sayeh, S., Wang, J., Main, W., Kilby, W. & Maurer, C. in *Treating Tumors that Move with Respiration* 15–29 (Urschel, Harold C., 2007).
10. AAPM. Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams - Report of Task Group No. 65 of the Radiation Therapy Committee of the American Association of Physicists in Medicine. (2004). at https://www.aapm.org/pubs/reports/rpt_85.pdf
11. Reynaert, N. *et al.* Monte Carlo treatment planning for photon and electron beams. *Radiat. Phys. Chem.* **76**, 643–686 (2007).
12. Chetty, I. J. *et al.* Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med. Phys.* **34**, 4818 (2007).
13. Yousefi, S. *et al.* Complications of Thoracic Computed Tomography–Guided Fiducial Placement for the Purpose of Stereotactic Body Radiation Therapy. *Clin Lung Cancer* **8**, 252–256 (2007).
14. Anantham, D. *et al.* Electromagnetic Navigation Bronchoscopy-Guided Fiducial Placement for Robotic Stereotactic Radiosurgery of Lung Tumors. *Chest* **132**, 930–935 (2007).
15. Fu, D. *et al.* Fiducial-free Lung Tumor Tracking for CyberKnife Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **72**, S608–S609 (2008).

16. Aoki, T. *et al.* Evaluation of lung injury after three-dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT appearance. *Radiology* **230**, 101–108 (2004).
17. Bourgouin, P., Cousineau, G., Lemire, P., Delvecchio, P. & Hébert, G. Differentiation of radiation-induced fibrosis from recurrent pulmonary neoplasm by CT. *Can. Assoc. Radiol. J. J. Assoc. Can. Radiol.* **38**, 23–26 (1987).
18. Bradley, J. Radiographic response and clinical toxicity following SBRT for stage I lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **2**, S118–124 (2007).
19. Bibault, J.-E., Ceugnart, L., Prevost, B., Mirabel, X. & Lartigau, E. CT appearance of pulmonary carcinomas after stereotactic radiation therapy. *Diagn. Interv. Imaging* **94**, 255–262 (2013).
20. Ewing, M. M. *et al.* Conformality study for stereotactic radiosurgery of the lung. *Med. Dosim. Off. J. Am. Assoc. Med. Dosim.* **36**, 14–20 (2011).
21. Soldà, F. *et al.* Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **109**, 1–7 (2013).
22. Zheng, X. *et al.* Survival Outcome After Stereotactic Body Radiation Therapy and Surgery for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2014). doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.055
23. Bollineni, V. R., Widder, J., Pruijm, J., Langendijk, J. A. & Wiegman, E. M. Residual ¹⁸F-FDG-PET uptake 12 weeks after stereotactic ablative radiotherapy for

stage I non-small-cell lung cancer predicts local control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, e551–555 (2012).

24. Clarke, K. *et al.* Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): is FDG-PET a predictor of outcome? *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **104**, 62–66 (2012).

25. Grills, I. S. *et al.* A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **7**, 1382–1393 (2012).

26. Hamamoto, Y. *et al.* Factors affecting the local control of stereotactic body radiotherapy for lung tumors including primary lung cancer and metastatic lung tumors. *Jpn. J. Radiol.* **30**, 430–434 (2012).

27. Nuyttens, J. J. *et al.* Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **102**, 383–387 (2012).

28. Senti, S., Lagerwaard, F. J., Haasbeek, C. J. A., Slotman, B. J. & Senan, S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* **13**, 802–809 (2012).

29. Takeda, A. *et al.* Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for solitary pulmonary nodules clinically diagnosed as lung cancer with no pathological confirmation: comparison with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst. Neth.* **77**, 77–82 (2012).

30. Bongers, E. M., Haasbeek, C. J. A., Lagerwaard, F. J., Slotman, B. J. & Senan, S. Incidence and risk factors for chest wall toxicity after risk-adapted stereotactic radiotherapy for early-stage lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **6**, 2052–2057 (2011).
31. Haasbeek, C. J. A., Lagerwaard, F. J., Slotman, B. J. & Senan, S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **6**, 2036–2043 (2011).
32. Matsuo, Y. *et al.* Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *Int. J. Clin. Oncol. Jpn. Soc. Clin. Oncol.* **12**, 356–362 (2007).
33. Nath, S. K. *et al.* Locoregional and distant failure following image-guided stereotactic body radiation for early-stage primary lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **99**, 12–17 (2011).
34. Shibamoto, Y. *et al.* Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *Cancer* **118**, 2078–2084 (2012).
35. Zhang, J. *et al.* Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **81**, e305–316 (2011).
36. Baba, F. *et al.* Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* **5**, 81 (2010).

37. Bradley, J. D. *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **77**, 1146–1150 (2010).
38. Bral, S. *et al.* Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **80**, 1343–1349 (2011).
39. Burdick, M. J. *et al.* Maximum Standardized Uptake Value From Staging FDG-PET/CT Does not Predict Treatment Outcome for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* **78**, 1033–1039 (2010).
40. Dunlap, N. E. *et al.* Size matters: a comparison of T1 and T2 peripheral non-small-cell lung cancers treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **140**, 583–589 (2010).
41. Lanni, T. B., Grills, I. S., Kestin, L. L. & Robertson, J. M. Stereotactic radiotherapy reduces treatment cost while improving overall survival and local control over standard fractionated radiation therapy for medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* **34**, 494–498 (2011).
42. Ricardi, U. *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer Amst. Neth.* **68**, 72–77 (2010).
43. Timmerman, R. *et al.* Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **303**, 1070–1076 (2010).

44. Van der Voort van Zyp, N. C. *et al.* Quality of life after stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **77**, 31–37 (2010).
45. Fakiris, A. J. *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75**, 677–682 (2009).
46. Inoue, T. *et al.* Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **75**, 683–687 (2009).
47. Kopek, N. *et al.* Co-morbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **93**, 402–407 (2009).
48. McCammon, R. *et al.* Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **73**, 112–118 (2009).
49. Song, S. Y. *et al.* Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer Amst. Neth.* **66**, 89–93 (2009).
50. Stephans, K. L. *et al.* A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **4**, 976–982 (2009).

51. Casamassima, F. *et al.* Relevance of biologically equivalent dose values in outcome evaluation of stereotactic radiotherapy for lung nodules. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71**, 145–151 (2008).
52. Baumann, P. *et al.* Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **45**, 787–795 (2006).
53. Fritz, P. *et al.* Stereotactic, high single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) using four-dimensional CT scans for treatment planning. *Lung Cancer Amst. Neth.* **60**, 193–199 (2008).
54. Lagerwaard, F. J., Haasbeek, C. J. A., Smit, E. F., Slotman, B. J. & Senan, S. Outcomes of Risk-Adapted Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70**, 685–692 (2008).
55. Salazar, O. M. *et al.* Once-weekly, high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **72**, 707–715 (2008).
56. Koto, M. *et al.* A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **85**, 429–434 (2007).
57. Onishi, H. *et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **2**, S94–100 (2007).

58. Nyman, J., Johansson, K.-A. & Hultén, U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer--mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer Amst. Neth.* **51**, 97–103 (2006).
59. Uematsu, M. *et al.* Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **51**, 666–670 (2001).
60. Lartigau, E. *et al.* Extracranial Stereotactic Radiotherapy: Preliminary Results with the CyberKnife. *Onkologie* **32**, 209–215 (2009).
61. Mehta, V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63**, 5–24 (2005).
62. Trovo, M., Linda, A., El Naqa, I., Javidan-Nejad, C. & Bradley, J. Early and late lung radiographic injury following stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Lung Cancer Amst. Neth.* **69**, 77–85 (2010).
63. Ikezoe, J. *et al.* CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *Am J Roentgenol* **150**, 765–770 (1988).
64. Choi, Y. W. *et al.* Effects of Radiation Therapy on the Lung: Radiologic Appearances and Differential Diagnosis. *Radiographics* **24**, 985–997 (2004).
65. Jones, B., Dale, R. G., Finst, P. & Khaksar, S. J. Biological equivalent dose assessment of the consequences of hypofractionated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **47**, 1379–1384 (2000).

66. Milano, M. T., Constine, L. S. & Okunieff, P. Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* **3**, 36 (2008).
67. Chi, A. *et al.* Stereotactic Body Radiation Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: Linking Radiobiological Modeling and Clinical Outcome. *Am. J. Clin. Oncol.* (2010). doi:10.1097/COC.0b013e3181df4b3f
68. Koenig, T. R. *et al.* Radiation Injury of the Lung After Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy. *Am J Roentgenol* **178**, 1383–1388 (2002).
69. Kimura, T. *et al.* CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **66**, 483–491 (2006).
70. Takeda, T. *et al.* Radiation Injury After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Peripheral Small Lung Tumors: Serial Changes on CT. *Am J Roentgenol* **182**, 1123–1128 (2004).
71. Libshitz, H. I. & Sheppard, D. G. Filling in of radiation therapy-induced bronchiectatic change: a reliable sign of locally recurrent lung cancer. *Radiology* **210**, 25–27 (1999).
72. Takeda, A. *et al.* Possible Misinterpretation of Demarcated Solid Patterns of Radiation Fibrosis on CT Scans as Tumor Recurrence in Patients Receiving Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **70**, 1057–1065 (2008).

73. Huang, K. *et al.* Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)--can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **102**, 335–342 (2012).
74. Kato, S. *et al.* Computed tomography appearances of local recurrence after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung carcinoma. *Jpn. J. Radiol.* **28**, 259–265 (2010).
75. Palma, D. *et al.* Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 5153–5159 (2010).
76. Van der Voort van Zyp, N. C. *et al.* Stereotactic body radiotherapy using real-time tumor tracking in octogenarians with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst. Neth.* **69**, 296–301 (2010).
77. Choi, N. C. *et al.* Dose-response relationship between probability of pathologic tumor control and glucose metabolic rate measured with FDG PET after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **54**, 1024–1035 (2002).
78. Hoopes, D. J. *et al.* FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **56**, 229–234 (2007).
79. Dahele, M. *et al.* Early Metabolic Response Evaluation After Stereotactic Radiotherapy for Lung Cancer: Pilot Experience with 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* (2010). doi:10.1016/j.clon.2010.11.009

80. Henderson, M. A. *et al.* A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76**, 789–795 (2010).
81. Matsuo, Y. *et al.* Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **97**, 200–204 (2010).
82. Mohammed, N. *et al.* Radiographic and metabolic response rates following image-guided stereotactic radiotherapy for lung tumors. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **99**, 18–22 (2011).
83. Vahdat, S. *et al.* CyberKnife radiosurgery for inoperable stage IA non-small cell lung cancer: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography serial tumor response assessment. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol* **3**, 6 (2010).
84. Ishimori, T. *et al.* 18F-FDG and 11C-methionine PET for evaluation of treatment response of lung cancer after stereotactic radiotherapy. *Ann. Nucl. Med.* **18**, 669–674 (2004).
85. Zhang, X. *et al.* Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, 1558–1565 (2012).
86. Borst, G. R. *et al.* Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **91**, 307–313 (2009).

87. Rubins, J., Unger, M. & Colice, G. L. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* **132**, 355S–367S (2007).
88. D’Addario, G., Felip, E. & On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **20**, iv68–iv70 (2009).
89. Stephans, K. L. *et al.* Comprehensive analysis of pulmonary function Test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **4**, 838–844 (2009).
90. Stanic, S. *et al.* No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early- stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **88**, 1092–1099 (2014).
91. Takahashi, W. *et al.* Evaluation of heterogeneity dose distributions for Stereotactic Radiotherapy (SRT): comparison of commercially available Monte Carlo dose calculation with other algorithms. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* **7**, 20 (2012).
92. Sikora, M., Muzik, J., Söhn, M., Weinmann, M. & Alber, M. Monte Carlo vs. pencil beam based optimization of stereotactic lung IMRT. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* **4**, 64 (2009).
93. Schuring, D. & Hurkmans, C. W. Developing and evaluating stereotactic lung RT trials: what we should know about the influence of inhomogeneity corrections on dose. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* **3**, 21 (2008).

94. Zhuang, T. *et al.* Dose calculation differences between Monte Carlo and pencil beam depend on the tumor locations and volumes for lung stereotactic body radiation therapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys. Am. Coll. Med. Phys.* **14**, 4011 (2013).
95. Chetty, I. J. *et al.* Correlation of dose computed using different algorithms with local control following stereotactic ablative radiotherapy (SABR)-based treatment of non-small-cell lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **109**, 498–504 (2013).
96. Latifi, K. *et al.* Study of 201 non-small cell lung cancer patients given stereotactic ablative radiation therapy shows local control dependence on dose calculation algorithm. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **88**, 1108–1113 (2014).
97. Das, I. J., Ding, G. X. & Ahnesjö, A. Small fields: Nonequilibrium radiation dosimetry. *Med. Phys.* **35**, 206 (2008).
98. Nuyttens, J. J. *et al.* Lung tumor tracking during stereotactic radiotherapy treatment with the CyberKnife: Marker placement and early results. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **45**, 961–5 (2006).
99. Collins, B. T. *et al.* Radical stereotactic radiosurgery with real-time tumor motion tracking in the treatment of small peripheral lung tumors. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* **2**, 39 (2007).
100. Hurkmans, C. W. *et al.* Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* **4**, 1 (2009).

101. Van der Voort van Zyp, N. C. *et al.* Clinical introduction of Monte Carlo treatment planning: a different prescription dose for non-small cell lung cancer according to tumor location and size. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **96**, 55–60 (2010).
102. Fowler, J. F., Welsh, J. S. & Howard, S. P. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **59**, 242–249 (2004).
103. Rothkamm, K., Krüger, I., Thompson, L. H. & Löbrich, M. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 5706–5715 (2003).
104. Park, H., Lyons, J. C., Griffin, R. J., Lim, B. U. & Song, C. W. Apoptosis and cell cycle progression in an acidic environment after irradiation. *Radiat. Res.* **153**, 295–304 (2000).
105. Clement, J. J., Tanaka, N. & Song, C. W. Tumor reoxygenation and postirradiation vascular changes. *Radiology* **127**, 799–803 (1978).
106. Paris, F. *et al.* Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* **293**, 293–297 (2001).
107. Garcia-Barros, M. *et al.* Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* **300**, 1155–1159 (2003).
108. Fuks, Z. & Kolesnick, R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell* **8**, 89–91 (2005).
109. Finkelstein, S. E. *et al.* The confluence of stereotactic ablative radiotherapy and tumor immunology. *Clin. Dev. Immunol.* **2011**, 439752 (2011).

110. Golden, E. B. & Formenti, S. C. Is tumor (R)ejection by the immune system the '5th R' of radiobiology? *Oncoimmunology* **3**, e28133 (2014).
111. Schaue, D., Ratican, J. A., Iwamoto, K. S. & McBride, W. H. Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, 1306–1310 (2012).
112. Schaue, D. *et al.* T-cell responses to survivin in cancer patients undergoing radiation therapy. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **14**, 4883–4890 (2008).
113. Liao, Y.-P., Wang, C.-C., Schaue, D., Iwamoto, K. S. & McBride, W. H. Local irradiation of murine melanoma affects the development of tumour-specific immunity. *Immunology* **128**, e797–804 (2009).
114. Kachikwu, E. L. *et al.* Radiation enhances regulatory T cell representation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **81**, 1128–1135 (2011).
115. Schaue, D., Kachikwu, E. L. & McBride, W. H. Cytokines in radiobiological responses: a review. *Radiat. Res.* **178**, 505–523 (2012).
116. Postow, M. A. *et al.* Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N. Engl. J. Med.* **366**, 925–931 (2012).
117. Sundar, R., Soong, R., Cho, B.-C., Brahmer, J. R. & Soo, R. A. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst. Neth.* (2014). doi:10.1016/j.lungcan.2014.05.005
118. Garber, K. Industry makes strides in melanoma. *Nat. Biotechnol.* **28**, 763–764 (2010).

119. Taube, J. M. *et al.* Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* (2014). doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-3271
120. Kirkpatrick, J. P., Meyer, J. J. & Marks, L. B. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin. Radiat. Oncol.* **18**, 240–243 (2008).
121. Kirkpatrick, J. P., Brenner, D. J. & Orton, C. G. Point/Counterpoint. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Med. Phys.* **36**, 3381–3384 (2009).
122. Guerrero, M. & Li, X. A. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* **49**, 4825–4835 (2004).
123. Brenner, D. J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin. Radiat. Oncol.* **18**, 234–239 (2008).
124. Brown, J. M., Carlson, D. J. & Brenner, D. J. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **88**, 254–262 (2014).

AUTEUR : Nom : Bibault

Prénom : Jean-Emmanuel

Date de Soutenance : 14 Octobre 2014

Titre de la Thèse : Traitement des carcinomes bronchiques de stade précoce par radiothérapie stéréotaxique robotique : résultats cliniques et comparaison dosimétrique de deux algorithmes de calcul

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : *Oncologie radiothérapie*

DES + spécialité : *Oncologie option radiothérapie*

Mots-clés : radiothérapie stéréotaxique ; carcinome bronchique non à petites cellules ; algorithme dosimétrique

Résumé :

La radiothérapie stéréotaxique est le traitement de référence des patients atteints de carcinome bronchique de stade précoce inopérable. Cette étude vise à décrire la survie globale, le contrôle local et la toxicité de ce traitement et à évaluer les différences dosimétriques engendrées par les algorithmes de calcul de la dose de type A et de type B.

Les patients traités par CyberKnife® au Centre Oscar Lambret entre août 2007 et avril 2013 pour un carcinome bronchique de stade précoce ont été inclus. Les dosimétries ont été calculées avec un algorithme de type A (Ray Tracing, RT) et de type B (Monte Carlo, MC) et comparées.

Une population de 205 patients pour 214 lésions a été étudiée. L'âge médian était de 70 ans (46-92). La survie globale à 1 et 2 ans était de 94% et 86% respectivement. Le contrôle local à 1 et 2 ans était de 93% et 79% respectivement. La taille du GTV a été retrouvée comme facteur pronostique de survie globale (HR=1.026, p<0.001). La prescription sur la D95 du PTV en RT n'est pas un bon reflet de la dose reçue par la tumeur (D50 du GTV en MC) (r=0,116) pour les petites lésions.

Cette technique permet d'excellents taux de contrôle local et de survie globale. La prescription sur la D95 en algorithme de type A ne rend pas bien compte de la dose réellement reçue par la tumeur, particulièrement pour les petites lésions.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Eric Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe Giraud

Monsieur le Professeur Eric Deutsch

Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Xavier Mirabel