

Place d'un traitement combiné par radiofréquence et radiothérapie thoracique dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules

Clémentine Debiton-Morin

▶ **To cite this version:**

Clémentine Debiton-Morin. Place d'un traitement combiné par radiofréquence et radiothérapie thoracique dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01093091

HAL Id: dumas-01093091

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01093091

Submitted on 10 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

Année 2014-2015

THÈSE

pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 Novembre 2014

Par le Médecin Lieutenant Clémentine DEBITON - MORIN

Née le 15 Octobre 1986 à Ambert (63)

DES de Pneumologie

Place d'un traitement combiné par radiofréquence et radiothérapie thoracique dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules.

Membres du Jury :

Madame le Professeur Chantal RAHERISON	Président du Jury
Monsieur le Professeur François LAURENT	Membre du Jury
Monsieur le Professeur Jacques JOUGON	Membre du Jury
Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE	Membre du Jury
Monsieur le Docteur François CHOMY	Directeur de thèse

A mon président de jury

Madame le Professeur Chantal RAHERISON,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier ; Pneumologie.

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci aussi de m'avoir accueilli dans votre service et formé tout au long de mon internat

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur François CHOMY,

Docteur en médecine ; Oncologie.

Merci de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet de thèse et pour m'avoir accompagné tout au long de ce travail.

A mon rapporteur

Monsieur le Professeur Christophe TERIITEHAU

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier ; Imagerie médicale.

Merci, Monsieur l'ancien, d'avoir accepté de relire et d'apporter votre jugement sur ce sujet que vous connaissez bien.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur François LAURENT

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier ; Imagerie médicale.

Merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse, et, à travers toutes les RCP auxquelles j'ai pu participer en votre présence, de m'avoir apporté votre savoir en imagerie thoracique.

Monsieur le Professeur Jacques JOUGON

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier ; Chirurgie thoracique.

Merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE

Praticien Hospitalier ; Radiothérapie.

Merci pour votre enseignement, votre gentillesse et votre soutien au cours des 6 derniers mois. Merci aussi d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A l'Ecole du Val-de-Grâce

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur François PONS,

Directeur de l'Ecole du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Officier de la Légion d'honneur
Commandeur de l'Ordre National du Mérite.

A Monsieur le Médecin Général Jean-Bertrand NOTTET,

Directeur adjoint de l'Ecole du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Officier de la Légion d'honneur
Commandeur de l'Ordre National du Mérite.
Chevalier des Palmes académiques.

Merci à tous les médecins qui m'ont soutenu au cours de mon cursus :

Docteur Alain Cuguillière, pour votre disponibilité, votre accueil et votre patience durant ma première année d'internat, et votre soutien tout le long de mon cursus. Merci pour la confiance que vous m'accordez en m'accueillant dans votre service pour les deux prochaines années.

Docteur Yvan Salles, pour votre bonne humeur, votre réconfort dans les moments difficiles de début (et de fin) d'internat, ainsi que tous vos bons conseils. J'espère avoir la joie de retravailler avec vous un jour.

Docteur Marie-Line Quinquenel, pour votre gentillesse, toutes les connaissances que vous m'avez apporté, et vos conseils avisés en toute circonstance. J'ai beaucoup appris, à vos côtés, et ce n'est pas fini…

Rémi, Hélène, Elise, Elodie, pour avoir rendu mes semestres au CHU moins difficiles.

Monsieur le Médecin Général Chevalier, et vos adjoints…, pour votre sympathie, votre accueil, et le partage de vos expériences en tant que médecins militaires.

Docteur Jean Palussière, pour votre bienveillance, votre aide précieuse, et votre soutien au long de ce travail et lors mon passage à l'institut.

Merci à mes co-internes :

Anaïs, premier semestre d'internat, premières larmes, nous avons finalement tenu jusqu'au bout !

Claire, Léo, Thomas, Maxence, Guillaume, et tous les autres, pour la cohésion et la bonne ambiance entre nous dans les bons comme dans les mauvais jours.

Aux radiothérapeutes : **Pauline**, la « super-interne » avec qui j'ai eu la chance de travailler une année, **Malak** que j'ai eu le plaisir de rencontrer, **Clément** le Mahorais, et le Docteur **Maxime Bobin** ; pour tous les bons moments au cours de ce semestre passé en votre compagnie. Sans oublier **Claudia Pouypoudat**, mon acolyte des 6 derniers mois, pour nos longues discussions à refaire le monde plutôt que ma thèse...

Merci aux équipes médicales et paramédicales des services qui m'ont accueilli :

Les services de pneumologie, réanimation, et la cardio-team de Robert-Picqué ; pour votre accueil, votre aide, votre bonne humeur et votre gentillesse. A tous les bons moments passés avec vous, et tous ceux à venir.

Aux services du 3éme étage de Bergonié, et de pneumologie à Haut-Lévêque, pour m'avoir toujours accueillie avec bienveillance et supporté au cours des stages.

Au service de radiothérapie de l'hôpital Haut-Lévêque, dernier service de mon internat, il semblerait que j'ai gardé le meilleur pour la fin…

Merci à mes parents, pour m'avoir épaulée et encouragée au cours de ce long chemin que sont les études de médecine. Vous avez su m'écouter, me consoler dans les moments difficiles, personnels ou professionnels. Merci pour votre disponibilité et votre soutien inconditionnel malgré la distance kilométrique qui nous sépare.

Merci à mes grands-mères, depuis le début vous m'avez toujours soutenue, poussée, encouragée. A Mamie qui m'a même accompagné au Val de Grâce un matin de juillet 2004. Merci pour votre optimisme permanent.

Merci à ma famille ; mon frère, mes tantes, mes cousines, les MORIN, pour la bienveillance que vous me montrez au quotidien, les bouffées d'air frais lors de nos retrouvailles, et votre soutien sans faille. A **Géraldine** pour la relecture de ce travail qui a tant de chose en commun avec son univers…

Merci à mes « vieilles » amies,
Laure, Shirley, Laetitia, Caroline, pour tous les moments intenses partagés à la Boâte. Malgré notre éloignement géographique, nos querelles, nous apprécions toujours autant nous revoir. C'est la fin d'une époque, une nouvelle vie s'ouvre devant nous, en France ou par-delà les mers, j'espère que nous continuerons de partager des moments aussi forts que ceux vécus ensemble ses 10 dernières années.
Mes copines d'Ambert, de la maternelle au lycée vous avez su rester fidèles et me comprendre malgré votre absence de lien avec le milieu militaire ou de la santé. Même après plusieurs années rien a changé, notre complicité est toujours aussi forte, et, j'en suis sûre, le restera.

Enfin, **Merci à François**, mon mari, pour l'équilibre et la force que tu m'apportes chaque jour. Tu as toujours su me consoler, me raisonner, m'apaiser, m'écouter, me rassurer, me faire rire… J'admire ta passion tant par la médecine d'unité que la toxicologie et la réanimation. Quel que soit la voie que tu prendras, je suis déjà fière de toi.

Table des matières

Table des matières 7
Abréviations 9
Index des figures et tableaux 10
Index des Annexes 13
Introduction 14
I. Prise en charge des cancers bronchiques. 15
1. Epidémiologie 15
2. Traitements de référence 17
2a. Classification TNM 17
2b. Stades des CBNPC 19
2c. Référentiel : Guide INCa 2011 20
3. Limites du référentiel 24
3a. Dans la prise en charge des stades I et II 24
3b. Dans la prise en charge des cancers stade III 26
3c. Dans la prise en charge des stades IV 26
II. La radiofréquence pulmonaire en oncologie thoracique. 28
1. Définition 28
1a. Modalités de réalisation de l'ablathermie par radiofréquence 28
1b. Complications 33
2. Indications / Contre-indications 35
3. Place de la radiofréquence dans la prise en charge des lésions pulmonaires secondaires 36
4. Place de la radiofréquence dans la prise en charge des tumeurs bronchiques localisées 37
5. Place de la radiofréquence dans la prise en charge des tumeurs bronchiques à un stade évolué 38
III. La radiothérapie thoracique pour les cancers bronchiques. 40
1. Grands principes de radiothérapie 40
1a. Radiobiologie 40
1b. Déroulement du traitement : 41
1c. Contraintes de doses : 45

1d. Effets secondaires : 48
2. Dans les pathologies localisées 48
2a. Indications/contre-indications 49
2b. Résultats 51
3. Dans les pathologies à un stade avancé 52
3a. Dans les stades localement évolués (stades III) 53
3b. Dans les stades métastatiques (stades IV) 54
IV. Etude 56
1. Objectifs 56
2. Patients & méthodes 56
2a. Patients 56
2b. Recueil de données 57
2c. Analyse statistique 62
3a. Patients 63
3b. Traitements 76
3c. Suivi des patients 80
4. Discussion 87
4a. Patients 87
4b. Traitement par radiofréquence 90
4c. Survie 94
4d. Limites 98
Conclusion 100
Bibliographie 101
Annexes 110
Serment Médical 118

Abréviations

18FDG : 18-fluoro-déoxy-glucose

ADP : adénopathie

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ATCD : antécédents

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (groupe comprenant les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules)

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

CI : Contre-indication

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

DLCO : capacité de diffusion pulmonaire par le monoxyde de carbone

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires

ES : Erreur Standard

GTV : Gross Tumor Volum

IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCA: Institut National du Cancer

HDV : Histogramme dose volume

OAR : Organes à risque

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PS : Performance Statue

PTV : Prevision Target Volum

RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RF : Radiofréquence

RT : Radiothérapie

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

TKI : Tyrosine-Kinase inhibiteur

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VEMS : Volume Expiratoire Maximal à la première Seconde

Index des figures et tableaux

Figure 1 : Système d'introduction coaxiale et aiguilles de Leveen avec électrodes déployables de type « parapluie » (Boston scientific 2009).

Figure 2 : Générateur RF 3000 (Boston scientific 2009).

Figure 3 : Reconstructions multi-planaires scanographiques montrant la bonne position de l'aiguille de Leveen (Teriitehau et al. 2013).

Figure 4 : Suivi scanographique après ablathermie – un cas d'ablation complète (Hiraki et al. 2011).

Figure 5 : Accélérateur de particules. Service de radiothérapie Hopital Haut-Leveque à Pessac.

Figure 6 : Scanner de centrage et simulation de traitement dans le cadre d'une radiothérapie conformationnelle (3 faisceaux).

Figure 7 : Simulation de traitement dans le cadre d'une radiothérapie stéréotaxique (7 faisceaux).

Figure 8 : Histogramme dose/volume (HDV).

Figure 9 : Répartition selon l'histologie des CBNPC traités, n=29.

Figure 10 : Répartition des patients selon leur stade TNM, n=29.

Figure 11 : Traitements associés aux traitements locaux radiothérapie-radiofréquence.

Figure 12 : Répartition des 29 patients selon la séquence thérapeutique reçue.

Figure 13 : Reconstruction 3D, scanner de centrage, et simulation de traitement (3 faisceaux) d'un patient T1bN3 avec une lésion primitive distale.

Figure 14 : Histogramme dose/volume d'un patient traité par radio-chimiothérapie médiastinale d'un CBNPC classé T1bN3M0.

Figure 15 : Histogramme dose/volume et scanner de centrage (champs placés) d'un patient traité par radio-chimiothérapie CBNPC classé T3N3M0.

Figure 16 : Complications de la radiofréquence ; 25 événements chez 19 patients.

Figure 17 : Survie sans progression tous groupes confondus.

Figure 18 : Survie globale tous groupes confondus.

Tableau 1 : Cancer du poumon non à petites cellules – Fréquence et survie par stade (INCa 2010).

Tableau 2 : Stadification des CBNPC (Detterbeck et al. 2009).

Tableau 3 : Stade III : résécabilité tumorale selon le stade cTNM. (INCa 2010).

Tableau 4 : Répartition des patients du groupe traitement concomitant selon leur stade TNM, les traitements reçus et leurs localisations.

Tableau 5 : Caractéristiques tumorales, traitements reçus et sites de traitement pour les patients traités par radiofréquence pour nouveau cancer bronchique après ATCD d'irradiation thoracique, n=10.

Tableau 6 : Stades TNM, traitements reçus et sites de traitement pour les patients pris en charge dans le cadre d'un traitement de clôture, n=6.

Tableau 7 : Descriptif stade et traitements des 8 patients traités localement dans le cadre d'un rattrapage, n=8.

Tableau 8 : Descriptif traitement par radiofréquence, n=29.

Tableau 9 : Descriptif radiothérapie : zone traitée, conditions de traitement et doses reçues, n=29.

Tableau 10 : Descriptif des rechutes après réalisation des 2 traitements, n=17/29.

Tableau 11 : Descriptif des décès après réalisation du traitement combiné, n=10/29.

Tableau 12 : Descriptif des traitements reçus par les patients dans les 4 groupes.

Tableau 13 : Résumé des taux de complications de la radiofréquence retrouvés dans la littérature.

Index des Annexes

Annexe 1 : Score de performance (PS) selon l'OMS.

Annexe 2 : TNM Classification of Malignant Tumors (Detterbeck et al. 2009).

Annexe 3 : Staging ganglionnaire dans les CBNPC **(**Rusch et al. 2009).

Annexe 4 : Modalités thérapeutiques d'un cancer du poumon non à petites cellules selon son stade (INCa 2010).

Annexe 5 : Stade IIIA : résécabilité des tumeurs N2 (INCa 2010).

Annexe 6 : Effets secondaires et radiosensibilité des organes à risque (Cancérologie pour le Praticien 1986).

Annexe 7 : Tableau regroupant les doses de tolérance (HDV, dose maximale, dose moyenne) ayant fait l'objet d'un consensus fort ou relatif en 2007 (SFRO 2007).

Annexe 8 : Definition of multiple primary lung cancers. (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2013).

Annexe 9 : Common Terminology Criteria for Adverse Event (Trotti et al. 2003).

Annexe 10 : Caractéristiques démographiques des patients inclus, n=29.

Annexe 11 : Descriptif patients lors de la prise en charge de la lésion actuelle, n=29.

Annexe 12 : Patients aux antécédents de néoplasie pulmonaire : stade, histologie et traitements reçus, n=14/29.

Introduction

Le cancer pulmonaire représente la troisième cause de cancer en Europe mais la première cause en terme de mortalité par cancer (1). Si le traitement du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) à un stade avancé demeure un défi, les résultats pour les CBNPC au stade précoce sont encourageants avec des survies globales à cinq ans de 59 à 68 % pour les patients opérés au stade I, et 40 à 50% au stade II (2).

La chirurgie des CBNPC (lobectomie ou pneumonectomie) est un des seuls traitements à intention réellement curative, pourtant, moins de 25 % des patients sont candidats à une intervention chirurgicale, le plus souvent en raison d'une maladie trop évoluée localement ou de contre-indications opératoires et/ou anesthésiques (3). Ces dernières années, les progrès ont permis de développer des traitements locaux efficaces offrant une alternative aux patients non candidats aux techniques « conventionnelles ». Ces traitements locaux comprennent : la résection chirurgicale atypique, la radiothérapie stéréotaxique et l'ablathermie (4). Le rôle des options thérapeutiques non chirurgicales chez des patients qui sont atteints de maladies contre-indiquant la chirurgie, ou qui refusent l'intervention, à fait l'objet de plusieurs études qui ont montré l'efficacité de ces traitements sur les lésions pulmonaires à un stade localisé (5).

Aucune de ces études n'a décrit l'intérêt de cumuler plusieurs de ces techniques chez un même malade lors de séquences thérapeutiques différentes. Pourtant, du fait du vieillissement de la population et du nombre croissant de fumeurs, de plus en plus de patients vont présenter plusieurs cancers au cours de leur vie et auront donc potentiellement recours à plusieurs de ces traitements.

De même, chez les patients présentant un cancer bronchique à un stade localement avancé pour qui un traitement conventionnel curatif par chirurgie ou radio-chimiothérapie n'est pas accessible en totalité, la combinaison, lors d'une même séquence thérapeutique, de 2 traitements locaux pourrait apporter un bénéfice et permettre une prise en charge optimale à des patients jusque-là « sous traités ».

Enfin, lors de la prise en charge de patients initialement métastatiques, l'adjonction de traitements locaux au traitement général pourrait apporter, grâce à un contrôle local de la maladie, une augmentation de la survie sans progression et de la qualité de vie.

Par ce travail nous allons tenter de faire un état des lieux des indications et des bénéfices apportés à combiner un traitement par radiothérapie thoracique et une radiofréquence pulmonaire dans la prise en charge des CBNPC.

I. Prise en charge des cancers bronchiques.

1. Epidémiologie

Dans le monde 1.000.000 de personnes meurent chaque année de cancers bronchiques. Ce nombre continue d'augmenter d'environ 0.5% par an en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation de la population mondiale, et de l'adoption croissante de comportements à risque, en particulier le tabagisme, dans les pays en voie de développement économique (6). Sur la base des estimations GLOBOCAN en 2008, on estime à environ 12,7 millions de cas de cancer dans le monde en 2008 et 7,6 millions de décès par cancer cette même année (7).

En France, on estime à plus de 30 000 nouveaux cas par an de cancer du poumon, ce qui le place au quatrième rang des cancers les plus fréquents en France (8). Depuis la fin des années 1980, le cancer bronchique est devenu la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième cause chez la femme (derrière les cancers du sein). L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans et près de 85 % de ces cancers sont des formes dites « non à petites cellules » (9). Un quart seulement de ces tumeurs sont diagnostiquées précocement (10).

De nombreux facteurs favorisants de cancer du poumon ont été identifiés :

- Les facteurs externes, avec en premier lieu le tabagisme, actif ou passif, avec la fumée de cigarette, de pipe, ou de cigare. L'exposition professionnelle à des agents

tels que l'amiante, le nickel, le chrome, le fer, et arsenic (11). L'exposition aux rayonnements comme le gaz de radon dans les habitations et les mines. La pollution de l'air intérieur et extérieur.

- Les prédispositions génétiques, avec un risque de cancer bronchique 2 à 3 fois plus élevé chez les parents au 1er degrés de sujets atteints de cancers bronchiques (12).

Malgré l'identification de cette constellation de facteurs de risque bien établis, l'épidémie mondiale de cancer du poumon est principalement liée par un seul facteur : la cigarette.

Le taux de survie relative à cinq ans pour le cancer du poumon aux Etats-Unis pour la période de 2001 à 2007 est de 16,3% (13). En France, la survie à 5 ans est estimée à 14% sur cette même période tout stade confondu, 9% à 10 ans (14). Ce taux varie considérablement selon le stade au moment du diagnostic : entre 40 à 80% pour les stades localisés (1), 52% à 24% pour des maladies à un stade localement avancé pouvant bénéficier d'une chirurgie, et moins de 4% pour les stades évolués (Tableau 1).

	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans[1]
Cancer localisé Stades I et II	15 à 30 %	52,6 %
Cancer localement avancé Stade III	20 %	23,7 %
Cancer métastatique Stade IV	40 à 55 %	3,8 %

Tableau 1. Cancer du poumon non à petites cellules – Fréquence et survie par stade (INCa 2010) (8).

2. Traitements de référence

Afin de renforcer la qualité de prise en charge des patients atteints de cancers, de nombreux référentiels, nationaux ou internationaux, sont mis à jour régulièrement lors de conférences d'experts. Ainsi, en France, dans le cadre du plan cancer 2009-2015, un référentiel complet de l'INCa à été entièrement révisé concernant la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules en 2010 (8). En 2013, c'est aux Etats-Unis que de nouvelles « guidelines » ont été publiées pour la prise en charge des CBNPC (15).

2a. Classification TNM

La stadification des tumeurs est un élément essentiel dans l'approche des patients atteints de cancer. Le principal objectif de la classification est de réaliser une « cartographie », aussi fiable que possible des lésions, et de décrire de manière systématique et objective l'extension anatomique de la maladie, offrant ainsi, un langage commun et cohérent. Il est important de reconnaître que cette étape ne permet pas de prédire de manière certaine le pronostic du patient ni d'orienter définitivement vers un traitement. En effet, celle-ci ne prend pas en considération les facteurs liés à la situation particulière de chaque patient (comorbidités, âge physiologique, score OMS (Annexe 1), ATCD de traitement), ni de l'expression de ses préférences. (16).

La classification des cancers bronchiques est fondée sur la classification internationale TNM, qui remonte à 1944. L'Union Internationale Contre le Cancer le (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) sont les organismes officiels qui définissent, révisent, et affinent périodiquement ces systèmes de classification. La classification actuelle correspond à la septième édition TNM du CBNPC, écrite en 2009 (17) (Annexe 2).

Cette classification a été réalisée suite à l'analyse d'une cohorte de plus de 100.000 patients dans 20 pays à travers le monde entre 1990 et 2000 (18). De nombreuses analyses ont été faites afin de rechercher des différences de survie entre plusieurs sous groupes de patients classés selon :

- la taille et de la localisation de la lésion primitive : T,
- l'atteinte, ou non, et la localisation des ganglions lymphatiques locorégionaux envahis : N,
- la présence, ou non, de métastases au niveau thoracique ou extra-thoracique : M.

i. Classement T : Tumeur

Selon la taille :

L'IASLC a étudié et comparé de manière détaillée l'influence de la taille des tumeurs dans les variations de durée de survie (19). L'objectif étant d'identifier des différences de survies statistiquement significatives entre chaque sous-groupe de patients aux tumeurs de dimensions différentes. Cette analyse a permis d'identifier la valeur seuil de 3 cm comme limite entre T1 et T2, et 7cm entre T2 et T3. Plusieurs différences significatives ont pu être identifiées à l'intérieur des groupes, permettant ainsi de définir des sous-groupes : T1a, T1b, T2a, T2b (Annexe 2).

Selon la localisation :

De la même manière, des différences de survie ont été identifiées selon la localisation de la tumeur dans le thorax. Un envahissement du médiastin, du cœur, des gros vaisseaux de la trachée, du nerf récurrent, de l'œsophage, d'un corps vertébral ou de la carène (tumeur T4) semble associé à un plus mauvais pronostic que les lésions envahissants la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre ou le péricarde (T3). L'invasion de la plèvre viscérale ou d'une bronche à plus de 2cm de la carène est quant à elle de moins mauvais pronostic et permet de classer les lésions en T2. De même, la présence de 2 lésions dans le même lobe classe une tumeur T3, dans 2 lobes différents du même poumon T4.

ii. Classement N : Adénopathies

Grâce à de nombreuses études comparant l'impact de la localisation des ganglions lymphatiques envahis dans la survie, différentes zones ganglionnaires ont pu être identifiées. Une métastase ganglionnaire peut être diagnostiquée selon des critères morphologiques ou métaboliques sur un scanner ou TEP-scanner. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie avec analyse anatomopathologique soit lors d'une médiastinoscopie diagnostique, soit en post ou peropératoire après exérèse (20) (Annexe 3).

iii. Classement M : Métastases

La présence de métastases à distance, extra-thoraciques, entraine une franche aggravation du pronostic, l'atteinte est alors classée comme M1b. La présence de métastases pleurales, péricardiques, ou dans le poumon controlatéral est classé comme M1a. En effet, dans ces conditions, la survie semble moins bonne que pour des lésions T4 mais légèrement meilleur que pour les métastases à distances M1b (21).

Dans une étude récente une différence de survie a été observée chez les patients atteints de multiples métastases versus une métastase à distance unique (médiane de survie à 5 mois contre 6 mois; survie à 1 an à 20% contre 23%, p = 0,006) (21). Concernant les lésions M1b, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence concernant le site métastatique à distance, celui-ci n'est donc pas pris en compte dans la classification actuelle.

2b. Stades des CBNPC

Grâce à l'ensemble des données morphologiques suscitées il est donc possible de stadifier la maladie de manière rapide, simple et objective (Tableau 2). Depuis la parution de la 7ème édition de ce système et l'apparition des différents sous-groupes, la classification est moins intuitive mais peut tout de même être rapidement réalisée lors de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP). En cas de difficulté un nouvel outil est même disponible pour un stade en quelques clics sur www.staginglungcancer.org.

Même s'il ne s'agit pas de son objectif principal, cette classification peut aussi servir à orienter la prise en charge thérapeutique, notamment pour les stades I et IV. Pour les stades I, la chirurgie est le traitement de référence, tandis que pour les stades IV, métastatiques, une chimiothérapie palliative sera le plus souvent proposée. Concernant les stades intermédiaires, le choix de la prise en charge se fera au cas par cas selon la taille et la localisation du T, le nombre et la topographie des N… Dans tous les cas le traitement sera ensuite adapté à l'état général du patient, ses comorbidités, et aux différentes CI aux traitements…

T-M/N		**N0**	**N1**	**N2**	**N3**
T1	**T1a**	IA	IIA	IIIA	IIIB
	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2	**T2a**	IB	IIA	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1	**M1a**	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Tableau 2 : Stadification des CBNPC (Detterbeck et al. 2009) (19).

2c. Référentiel : Guide INCa 2011

Nous reprenons dans un premier temps les recommandations françaises fixées par l'avis d'experts de l'INCa en 2011 concernant la prise en charge des CBNPC (Annexe 4). Les limites de ces recommandations seront malheureusement vite évoquées.

i. Stades I

La prise en charge de référence des cancers de stade I (tumeur unique de petite taille) repose sur la chirurgie parfois associée à un traitement adjuvant. Le traitement chirurgical par lobectomie ou pneumonectomie est le traitement validé dans cette indication avec un taux de survie globale à cinq ans dépassant 70 %. Les recommandations de bonnes pratiques de 2008 de la Société de chirurgie thoracique et cardiovasculaire sont : *« une exérèse complète, une lymphadénectomie par curage, un sacrifice parenchymateux suffisant afin d'éviter les récidives locales, une mortalité postopératoire modérée et une chirurgie pratiquée par une équipe spécialisée »*. Cependant, la chirurgie n'est pas toujours possible du fait de l'insuffisance respiratoire ou d'autres comorbidités affectant ces patients, souvent fumeurs. Depuis quelques années, à visée d'épargne pulmonaire, des résections moins étendues, segmentaires ou localisées, sont possibles sur des tumeurs inférieures à 2 cm. ***Bonnette et al.*** dans une revue de la littérature, rapportent des résultats équivalents en survie globale à 5 ans quel que soit la technique utilisée ; respectivement 92.2%, 96.7% et 85.7% pour la lobectomie, la pneumonectomie et la « wedge resection » (22).

Dans le cas d'une contre-indication chirurgicale, le traitement habituellement proposé à visée curative est la radiothérapie externe, ciblée exclusivement au volume tumoral. Cependant, la nécessité d'irradier une large zone de sécurité autour de la lésion peut induire une toxicité du parenchyme pulmonaire sain pouvant être préjudiciable en aggravant l'insuffisance respiratoire.

ii. Stades II

Le traitement de référence des cancers de stade II repose sur la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou à un refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale : Une radiothérapie externe conformationnelle à visée curative est alors recommandée si l'état respiratoire du patient le permet. Elle est réalisée avec un fractionnement classique et ne concerne que les volumes tumoraux envahis. Une chimiothérapie concomitante sera discutée selon l'état général du patient.

iii. Stades III

Les CBNPC de stade III représentent un groupe hétérogène de tumeurs. D'un côté les lésions T3 N1 pour qui une chirurgie sera réalisée chaque fois que possible selon la résécabilité du cancer et l'opérabilité liée au patient. D'un autre les stades IIIB, ayant une tumeur classée T4 et/ou une atteinte ganglionnaire N3, pour qui une chirurgie n'est pas envisageable. Entre ces 2 groupes ; les patients aux lésions T1-3 N2 chez qui l'indication de la chirurgie devra être discutée au cas par cas (Tableau 3).

Stades	cTNM	Tumeur résécable	Tumeur non résécable
IIIA	T3, N1	☒ (1)	
	T4, N0-1		☒ (2)
	T1-3, N2	Voir Tableau 4	
IIIB	T4, N2		☒
	Tous T, N3		☒ (3)

(1) Prise en charge identique à celle des patients T3 N0 opérable (stade II).
(2) Pour certains patients rigoureusement sélectionnés, une exérèse élargie peut être envisagée. Elle est alors réalisée dans des centres ayant une expérience confirmée dans la chirurgie d'une telle tumeur.
(3) Contre-indication à la chirurgie, en dehors de situations oncologiques particulières.

Tableau 3 : Stade III : résécabilité tumorale selon le stade cTNM (INCa 2010) (8). *« Tableau 4 » : critères de respectabilité des tumeurs N2* (Annexe 5).

Concernant les patients éligibles à une prise en charge chirurgicale :

- Tumeurs T3, N1 : la prise en charge est la même que pour les stades II c'est-à-dire une exérèse chirurgicale dans la mesure du possible suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

- Tumeurs T1-3, N2 : La résécabilité est à étudier au cas par cas en s'appuyant sur la classification proposée par l'American College of Chest Physicians (ACCP). Deux attitudes sont proposées (Annexe 5):
  - Chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie +/- radiothérapie adjuvante.
  - Chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante +/- radiothérapie adjuvante.

En cas de résection incomplète (R1) ganglionnaire, bronchique ou pleurale, une radiothérapie postopératoire est recommandée. De même une radiothérapie médiastinale pourra être discutée en cas de rupture capsulaire ou si de nombreux ganglions sont envahis.

Concernant les patients non éligibles à une prise en charge chirurgicale :

Cette catégorie inclue les stades IIIB (T4 ou N3) et les patients présentant un refus ou une contre-indication à la chirurgie. Pour ces patients, et si l'état général le permet, l'approche est curative et repose sur une chimio-radiothérapie concomitante à base de sels de platine . La radiothérapie conformationnelle est, à ce stade, la technique de référence pour ces tumeurs en limitant l'irradiation aux volumes tumoraux envahis. Pour les patients avec un score de performance de 2 et plus et qui ne pourraient supporter les éventuelles toxicités de cette association (surcroît de toxicités hématologiques et d'œsophagites), le traitement repose sur une radiothérapie exclusive.

En cas de contre-indication à la radiothérapie, la chimiothérapie exclusive est à discuter si le PS du patient le permet. A ce niveau-là l'approche n'est alors plus à visée curative mais palliative.

iv. Stades IV

La prise en charge des cancers au stade métastatique repose sur le traitement systémique adapté à l'histologie de la tumeur, au statut mutationnel du patient (recherche de mutations activatrices de l'EGFR, accessibles à une thérapie ciblée), au PS du patient et à ses comorbidités.

En cas de localisation métastatique d'emblée et unique, une approche à visée curative pourra être envisagée en faisant bénéficier au patient, en l'absence de CI :

- pour la tumeur primitive, d'une chirurgie.
- pour le site de la métastase (pulmonaire, surrénalienne, cérébrale) : d'une chirurgie ou d'une radiothérapie.

Dans le référentiel Français de 2010, aucune place n'est accordée à la radiothérapie thoracique ou à la radiofréquence pulmonaire dans la prise en charge des patients de stade IV (hormis radiothérapie à visée antalgique). Les cas particuliers d'évolution dissociée après traitement ne sont pas abordés.

3. Limites du référentiel

Le référentiel Français à l'intérêt de former un guide consensuel pour la prise en charge des patients atteints de CBNPC. Cependant, datant de 2010 les traitements les plus récents comme les différentes techniques d'ablathermie ne sont pas abordés. Une actualisation pourra être nécessaire afin de prendre en considération ces différentes alternatives thérapeutiques quand leur utilité aura pu être démontrée. En effet, du fait de l'allongement de la survie et du nombre important de patients jeunes, en bon état général, l'utilisation de différentes techniques de manière successive va devenir de plus en plus fréquente. De plus, bien que souvent abordées en RCP, les questions quant à la conduite à tenir en cas d'évolution dissociée ou à la possibilité de réaliser un traitement de clôture ne sont pas considérées dans ce guide, faute de niveau de preuve…

3a. Dans la prise en charge des stades I et II

i. CI chirurgicale pour les stades I et II

Le traitement de première intention des petites tumeurs des stades I ou II est la chirurgie. Jusqu'à récemment, la radiothérapie conventionnelle était le traitement de référence des patients présentant une tumeur de stade I ou II non opérable (état général ou respiratoire trop précaire ou comorbidités trop importantes). Néanmoins, en comparaison à la chirurgie, les résultats restaient décevants avec un contrôle local entre 44 % et 66 % à 2 ans selon les études (23,24). La survie globale est quant à elle estimée à 34 % à 3 ans et à moins de 30 % à 5 ans (25,26).

En comparaison à la radiothérapie conventionnelle, depuis quelques années la radiothérapie stéréotaxique constitue une radiothérapie de haute précision qui présente l'avantage de cibler parfaitement la tumeur en contrôlant mieux l'immobilité du patient et en prenant en compte les mouvements de la tumeur lors de l'imagerie. Avec des taux de contrôle local de la maladie à 2 ans compris entre 78 % et 100 % et des survies globales à 3 ans plus proches de la chirurgie que de la radiothérapie conformationnelle, l'INCa recommande que la radiothérapie stéréotaxique soit discutée pour tout patient souffrant d'un CBNPC stade I ou stade II N0 contre indiqué à la chirurgie.

Concernant la place de la radiofréquence, le référentiel n'est pas clair. En effet, en 2010 peu d'études étaient disponibles sur l'utilisation de la radiofréquence chez les patients atteints de CBNPC stade I et II. Les taux de contrôle local à 2 ans étaient comparables à ceux observés avec une radiothérapie conventionnelle et donc moins bons que ceux de la radiothérapie stéréotaxique. Ils variaient surtout considérablement selon la taille tumoral (64 % pour les tumeurs T1 ; 25 % pour les tumeurs T2) et la localisation de la tumeur. A ce jour, aucun essai ne compare la radiothérapie stéréotaxique à la radiofréquence. Dans le référentiel le traitement par radiofréquence est donc proposé principalement pour les lésions de petites tailles et éloignées du hile (> 1 cm). Le contact vasculaire n'est pas une contre-indication formelle, en effet, seuls les vaisseaux de plus de 3mm de diamètre entraînent un effet de refroidissement (heat sink) et peuvent limiter l'efficacité du geste.

ii. CI à la radiothérapie pour les stades I et II

Aucune recommandation n'est donnée concernant la prise en charge des patients, certes peu nombreux, pour lesquels une intervention chirurgicale est contre-indiquée et qui ne peuvent être éligibles à un traitement par radiothérapie : antécédents de radiothérapie externe sur les mêmes volumes ou des volumes proches (avec risque de toxicité sur les organes à risque de voisinage), état respiratoire trop précaire (risque de toxicité pulmonaire faisant décompenser un état respiratoire déjà limite) …

Il y a encore quelques années, des patients ne pouvant être ni opérés ni irradiés ne recevaient alors aucun traitement en cas de découverte d'une lésion stade I ou II donc potentiellement curable. C'est dans ce contexte que l'articulation de plusieurs traitements locaux prend toute sa place ; en cas de nouveau cancer bronchique chez un patient déjà traité par une technique et pour qui celle-ci n'est plus réalisable (syndrome restrictif chez un lobectomisé, impossibilité de ré-irradiation…), en articulant plusieurs séquences thérapeutiques avec différents types de traitements, le patient peut donc bénéficier à plusieurs reprises de traitements à visée curative.

3b. Dans la prise en charge des cancers stade III

Comme nous l'avons vu précédemment, une approche curative est proposée aux patients stade III grâce à une prise en charge chirurgicale ou par association radio-chimiothérapie.

Hors, pour les patients présentant une petite tumeur avec des adénopathies médiastinales envahies classées N3, aucune alternative à visée curative n'est proposée en cas de contre-indication à la radiothérapie. Si la tumeur primitive, aussi petite soit-elle, est éloignée du médiastin, une radiothérapie conformationnelle ne sera pas forcément réalisable du fait du volume important à irradier et du risque de toxicité sur e poumon sain. La problématique est la même si le patient à déjà été irradié ou si son état respiratoire ne permet pas la réalisation d'une irradiation conformationnelle au niveau parenchymateux.

Pour des patients bien sélectionnés, l'association de 2 traitements locaux type radiofréquence et radiothérapie, pourrait apporter un bénéfice et présenter une bonne alternative à la chimiothérapie seule. En effet, sur de petites tumeurs, la radiofréquence montre des résultats similaire à la radiothérapie conformationnelle. L'hypothèse est donc que chez des patients pour qui l'irradiation de l'ensemble du volume tumoral (T+N) n'est pas réalisable, une irradiation du médiastin pourrait être réalisée en association avec une radiofréquence de la lésion T. D'autant plus que dans le cadre d'une chimiothérapie concomitante, certaines études semblent montrer que, tout comme la radiothérapie, la radiofréquence aurait un effet « chimio-sensibilisant ».

3c. Dans la prise en charge des stades IV

Dans de nombreux cancers, hors cancers bronchiques, l'intérêt d'un contrôle local de la maladie n'est plus à prouver, notamment dans la prise en charge des cancers digestifs ou du rein, et fait partie intégrante de la prise en charge multimodal de la maladie.

Dans les néoplasies bronchiques, il n'est pas rare de voir, lors des bilans d'évaluations après chimiothérapie, qu'une partie des lésions ont été très sensibles au traitement et ont complètement régressé, tandis que quelques lésions résiduelles persistent. En cas de

localisations et tailles accessibles à un tel traitement, ces lésions pourraient bénéficier d'un traitement local afin détruire toute activité de la maladie et de permettre de prolonger l'intervalle libre entre deux progressions Un traitement de clôture des lésions résiduelles pourrait alors être envisagé tout comme dans les cancers bronchiques à petites cellules. Là encore, en cas de trop grosse zone à irradier, la radiofréquence peut trouver toute sa place en complément d'une irradiation d'un plus petit volume. Bien entendu ses indications doivent être discutées au cas par cas au cours de RCP.

Ensuite, lors de la surveillance après traitement des CBNPC, certaines lésions peuvent être très sensibles et donc bien contrôlées par le traitement systémique, tandis que d'autres vont se majorer. Même si l'intérêt d'un contrôle local dans les néoplasies bronchiques n'a été étudié que dans certaines populations, dans des cas bien précis, en cas de récidive d'une lésion unique localisée, ne serait-il pas bénéfique de traiter de manière locale la lésion réfractaire, comme dans le cadre des cancers d'origine digestive, afin d'épargner au patient un nouveau traitement lourd par voie générale ?

Cette hypothèse a déjà été étudiée chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice du gène de l'EGFR ou d'ALK. Ces patients, bien contrôlés sur le plan général par thérapie ciblée de type TKI, présentaient une progression localisée probablement en lien avec l'apparition en ce site d'un clone résistant aux TKI. Dans plusieurs études le contrôle local de cette lésion a permis de prolonger de plusieurs mois la survie sans progression. Cette alternative a aussi permis aux patients de conserver un traitement général par TKI efficace sur la majorité de la maladie, en gardant, pour une nouvelle rechute, la possibilité de traitement par une chimiothérapie conventionnelle (27–29).

II. La radiofréquence pulmonaire en oncologie thoracique.

1. Définition

Le traitement local des tumeurs par destruction thermique tissulaire a débuté dans les années 1990 avec la prise en charge par radiofréquence des lésions hépatiques, localisées, de petite taille. Depuis l'avènement de cette méthode, plusieurs techniques, basées sur le même principe, ont vu le jour. De même, leur champ d'action s'est étendue à de nombreux organes tels que le poumon, le rein, le foie et l'os (30)…

Appliquée aux poumons depuis les années 2000, l'ablathermie des lésions pulmonaires est actuellement de plus en plus proposée comme alternative pour le traitement local des lésions pulmonaires non opérables, primitives ou secondaires (4,31,32).

Trois techniques de destruction thermique se sont principalement développées dans la prise en charge des tumeurs bronchiques :

- Le traitement par radiofréquences, que nous étudierons plus spécifiquement dans ce travail.
- Le traitement par micro-ondes, qui repose sur le même principe que le précédent mais en utilisant des fréquences beaucoup plus élevées.
- La cryothérapie, qui consiste à produire une nécrose tissulaire par congélation.

1a. Modalités de réalisation de l'ablathermie par radiofréquence

La radiofréquence est un courant électromagnétique de 300 à 500kHz transmis au contact de la tumeur via une électrode. Par ses changements de phases, le courant induit localement une agitation ionique qui déclenche des mouvements de friction moléculaire responsables d'une élévation thermique au niveau de la tumeur par effet Joule (33). L'objectif est d'obtenir une nécrose de coagulation en exposant les cellules tumorales à une température supérieure à 70°C.

Dans le parenchyme pulmonaire, la présence d'air en grande quantité modifie la distribution du courant de radiofréquence en se comportant comme un isolant électrique. Les sacs alvéolaires péri-tumoraux chauffent donc plus vite que la tumeur, créant un gradient thermique positif autour de celle-ci et jouant ainsi le rôle d'un four, en limitant la diffusion de chaleur hors de la tumeur. Ces conditions expliquent pourquoi la puissance du courant et l'énergie délivrée sont moindres dans le poumon que dans d'autres organes, pour obtenir une destruction identique.

La technique consiste à introduire une aiguille munie de plusieurs électrodes et reliée à un générateur dans la tumeur par voie percutanée sous contrôle scanographique (Figures 1 et 2). Une fois l'aiguille en place, les électrodes peuvent être déployées tel un parapluie afin d'obtenir une destruction tissulaire homogène et d'augmenter le volume traité (Figure 3). Une aiguille coaxiale est le plus souvent inséré en premier, permettant, si besoin et quand l'axe de ponction le permet, de réaliser une biopsie de la lésion préalablement au traitement. Des électrodes de dispersion sont posées habituellement sur les cuisses du patient et également reliées au générateur. Un courant sinusoïdal est appliqué pendant un temps variable en fonction du matériel et surtout de la taille de la tumeur traitée.

La procédure se fait avec monitorage de l'impédance ou de la température à l'extrémité de l'électrode (la température cible étant 100°C). L'intérêt des électrodes déployables est d'augmenter la zone d'ablation. Le volume et la forme de la zone traitée dépendent donc en partie du nombre d'électrodes et de leur répartition dans l'espace. L'aiguille peut être repositionnée autant de fois que nécessaire avec à chaque fois une nouvelle application de courant afin de couvrir le volume souhaité. A la fin de la procédure, une plage de verre dépoli péri-lésionnelle apparait, témoignant du traitement (34).

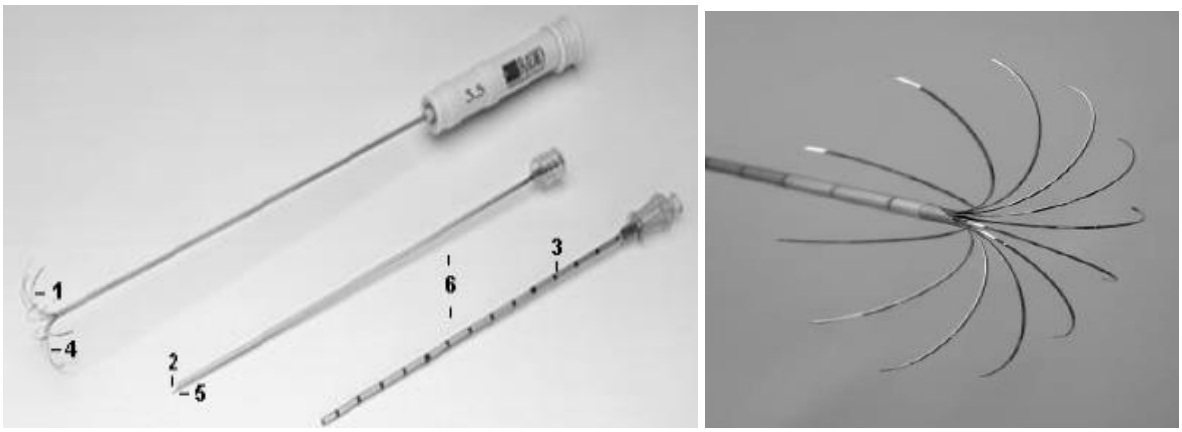


Figure 1 : Système d'introduction coaxiale et aiguilles de Leveen avec électrodes déployables de type « parapluie » (Boston scientific 2009).



Figure 2 : Générateur RF 3000 (Boston scientific 2009).

Les principaux obstacles à cette technique sont la taille et l'emplacement de la lésion. Sur les tumeurs de plus de 3 cm de diamètre, l'efficacité du traitement devient nettement plus faible. En effet, sur de gros volumes il est difficile d'obtenir une augmentation de température homogène dans tout le volume tumoral, d'autant plus qu'il est recommandé de traiter une marge de sécurité de poumon sain d'environ 5-10 mm autour de la lésion. Concernant la localisation de la tumeur ; La proximité des vaisseaux joue un rôle dans la transmission de la chaleur. Si la lésion est située à moins d'1 cm d'un vaisseaux de plus de 3 mm, le flux sanguin, par convection thermique, refroidit et limite l'extension de la nécrose de coagulation

et donc la destruction tumorale, c'est le « oven-effect » (33,35–37). La tumeur doit également être située à plus de 1 cm des grosses bronches, de la trachée ou de l'œsophage pour ne pas léser ces structures.

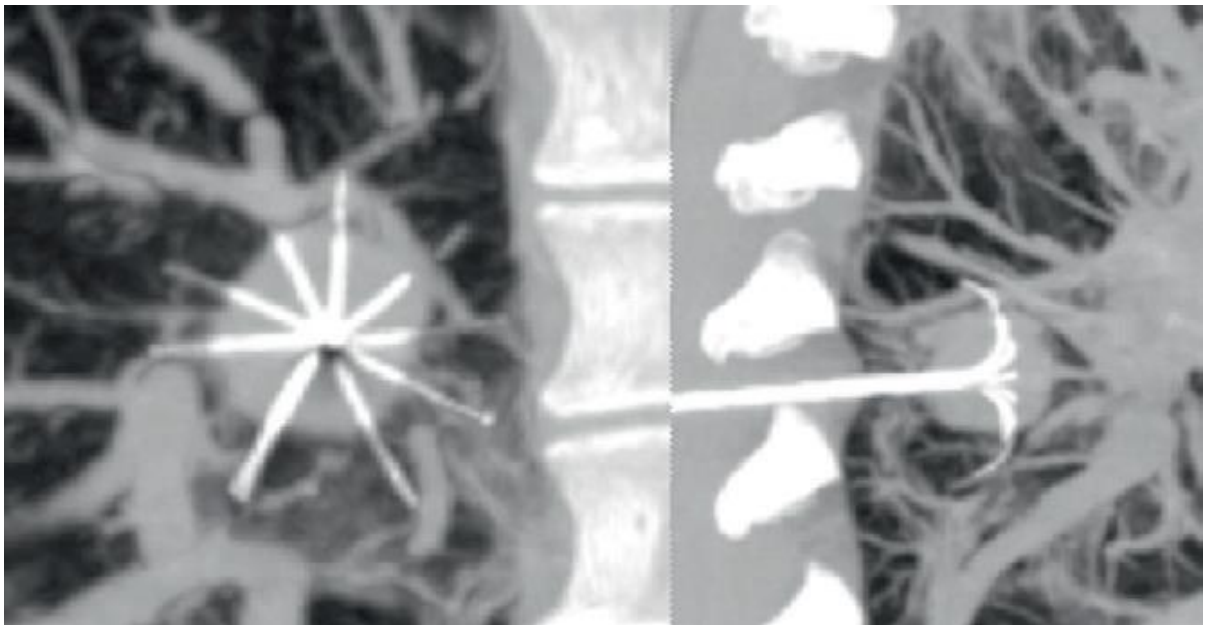


Figure 3 : Reconstructions multi planaires scanographiques montrant la bonne position de l'aiguille de Leveen en situation intra tumorale dans tous les plans de l'espace (Teriitehau et al. 2013) (36).

La procédure est en général réalisée sous anesthésie générale pour le confort à la fois du patient et du radiologue. En effet, l'anesthésie générale permet de garantir un positionnement optimal, de limiter les mouvements du patient, et de contrôler les mouvements respiratoires. Celle-ci affranchit aussi le patient de toute douleur au moment de l'insertion de l'aiguille puis de l'application du courant.

Plusieurs nodules peuvent êtres traités lors d'une seule session s'ils sont homolatéraux et inférieurs numériquement à 5. Dans la majorité des cas, une nouvelle procédure est nécessaire dans un second temps s'ils sont bilatéraux afin d'éviter le risque de pneumothorax bilatéral (34).

La durée d'hospitalisation moyenne est de 24-48 heures afin de surveiller l'apparition d'éventuelles complications (38). Un scanner de contrôle peut être réalisé à H24 afin de vérifier l'absence de complication (pneumothorax…) et d'évaluer les réactions locales. Dans

certains centres une antibiothérapie par AUGMENTIN durant 7 jours est proposée à titre systématique afin de limiter le risque de surinfection locale.

Le suivi s'effectue par scanner +/- TEP à un mois puis tous les trois mois pendant un an puis deux fois par an. L'ensemble des examens doivent être interprétés par des radiologues avertis et connaissant les différentes évolutions possibles des cicatrices de radiofréquence.

Les données de la littérature semblent montrer que la TEP est capable d'évaluer l'efficacité de la radiofréquence pulmonaire plus tôt que le scanner simple (39). En effet, dès le premier jour, la zone traitée est le siège d'une réaction inflammatoire qui peut durer plusieurs semaines et qui doit être prise en compte dans l'interprétation de l'imagerie faite lors de la surveillance. Sur les scanners, presque toutes les lésions augmentent de taille pendant les trois premiers mois après radiofréquence même en l'absence d'évolutivité tumorale (40). Durant cette période les critères RECIST (Reponse Evaluation Criteria In Solid Tumor), basés uniquement sur les données morphologiques, sont donc inadaptés pour évaluer la réponse thérapeutique et un TEP scanner peut être proposé en cas de doute sur une possible évolution tumorale. La disparition de la fixation du 18-FDG dans la zone traitée est signe d'un contrôle local satisfaisant. Cependant, la spécificité du TEP-scanner est faible avant 3 mois du fait de la persistance d'une fixation du traceur sur le site traité, témoignant des phénomènes inflammatoires persistants. L'intensité de la fixation n'étant pas un critère suffisant pour distinguer la nature inflammatoire ou tumorale de la fixation, il faudra alors associer les critères morphologiques de la lésion afin de préjuger de son caractère évolutif. Avant trois mois le TEP scanner est donc plus utile pour sa valeur prédictive négative. En cas de doute sur une évolution tumorale, une confirmation histologique sera nécessaire avant de décider d'un nouveau traitement (41). Après ces trois mois, la zone traitée diminue de taille progressivement pour atteindre la taille initiale six mois environ après la radiofréquence. Par la suite, l'évaluation de l'efficacité sur des critères morphologiques peut être délicate car l'aspect de la zone traitée est très variable : stabilité de volume, excavation ou diminution de volume, voire disparition pour les masses les plus petites (inférieures à 2 cm). Une augmentation importante de volume après 3 mois de traitement est considérée comme un signe d'évolutivité tumorale (Figure 4).

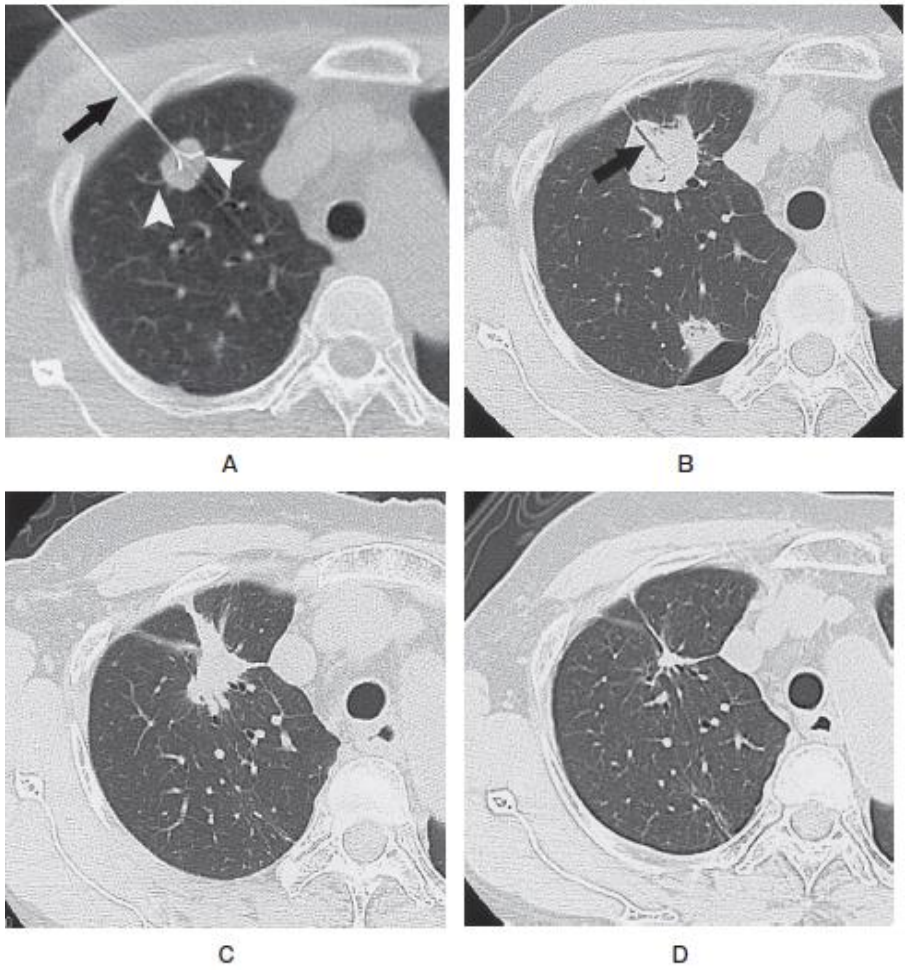


Figure 4 : Suivi scanographique après ablathermie – un cas d'ablation complète (Hiraki et al. 2011) (42)(42).
A : Image per-procédure – B : Scanner à 1 mois, la zone d'ablation comprend la tumeur t la marge de sécurité de parenchyme sain – C : Scanner 4 mois après l'ablation – D : Cicatrice d'ablathermie 16 mois après traitement.

1b. Complications

L'ensemble des études rapportent une très bonne tolérance du traitement par radiofréquence pulmonaire avec une morbi-mortalité très faible (0-3%) (4,43,44).

La principale complication est le pneumothorax, avec un taux variable selon les études (8-60%). Dans la majorité des cas, le décollement est minime et ne nécessite ni drainage ni

prolongation de l'hospitalisation (3). Dans la plupart des études, comme dans la cohorte allemande de ***Nour-Eldin et al.*** (45), les facteurs de risques associés à la survenue d'un pneumothorax semblent : l'âge de plus de 60ans, un poumon emphysémateux, l'absence d'antécédent de chirurgie thoracique, le traitement de plusieurs localisations dans le même temps, ainsi que la localisation de lésions dans les lobes inférieurs et/ou en distalité.

Les hémorragies alvéolaires au niveau de la zone traitée sont fréquentes, mais ne donnent lieu à une hémoptysie significative que rarement (10%), principalement lorsque les lésions sont péri-hilaires.

Le syndrome post ablation ce caractérise par une hyperthermie, habituellement inférieure à 38,5 °C, le plus souvent extrêmement bien tolérée, d'origine inflammatoire, rencontré après traitement par radiofréquence quel que soit l'organe cible. Un épanchement pleural de faible abondance est associé dans 60% des cas. Une véritable surinfection bronchique peut survenir dans le mois suivant le traitement, sous forme de pneumopathie, de pleurésie ou d'abcès au niveau du site traité.

D'autres complications rares (0-10%) comme les fistules broncho-pleurale, l'emphysème sous-cutanés, les embolies gazeuses, ou les atteintes nerveuses ou diaphragmatiques ont été rapportées (46). Le décès est cité dans 0 à 0.9% (34).

Sur le plan respiratoire, le traitement par radiofréquence semble être bien toléré avec des EFR (explorations fonctionnelles respiratoires) pré/post traitement inchangées (47). Cependant, ***Dupuy et al.*** (48) rapportent, sur une série de patients à l'état respiratoire altéré en prétraitement, les auteurs rapportent 33 % de décompensation respiratoire sur une population avec un VEMS (volume expiratoire maximum par seconde) inférieur à 1l. Ces décompensations respiratoires sont habituellement transitoires avec un retour au statut initial après deux à trois semaines. Dans une large série de radiofréquence pulmonaire en France réalisée par ***Teriitehau et al***. (38), durant la période d'hospitalisation et les deux mois qui suivaient la procédure, 66 % des patients ne présentaient pas de symptômes. Les symptômes les plus fréquents étaient l'épanchement pleural et la douleur thoracique du coté traité.

2. Indications / Contre-indications

De manière globale, tout patient pouvant subir une biopsie pulmonaire percutanée peut être candidat à un traitement par radiofréquence. Même s'il s'agit d'un traitement trop récent pour le proposer en tant que vraie alternative à la chirurgie (premiers essais chez l'homme dans les années 2000), l'efficacité du traitement par radiofréquence a été démontré à maintes reprises dans la prise en charge des lésions pulmonaires primitives classées T1 ou T2 N0M0, ou les métastases pulmonaires nodulaires d'autres cancers, en particuliers de primitifs d'origine digestive (33,42).

Sur le plan de l'état général : le patient doit pouvoir supporter une sédation et une ventilation mécanique au cours de l'intervention. L'hémostase doit être normale, et tout traitement antiagrégant ou anticoagulant suspendu (le KARDEGIC 75mg peut être maintenu pour certaines équipes).

Sur le plan respiratoire : contrairement à ce qui est admis pour la chirurgie (49), la limite inférieure de fonction respiratoire acceptable n'est pas encore clairement définie, mais, selon les études le VEMS limite varie de 0,4 à 0,8 l/s (3,34,43). Un poumon unique n'est pas une contre-indication absolue à la réalisation du geste, cependant, le risque de survenue d'un pneumothorax est à prendre en compte dans le calcul du rapport bénéfice/risque (50,52), et le geste devra être réalisé dans des conditions strictes permettant de prendre en charge sans délai un éventuel pneumothorax.

Sur le plan carcinologique : Comme cité précédemment, les meilleures indications sont des tumeurs de petite taille, de moins de 4 cm et idéalement moins de 3 cm. Il n'existe pas de contre-indication absolue liée à la localisation dans le poumon mais on préférera les tumeurs situées à plus de 1 cm du hile pulmonaire afin de limiter le risque hémorragique et surtout d'améliorer l'efficacité du traitement. On se limitera à 5 nodules à traiter par procédure. De même, dans la majorité des cas, en cas de lésions bilatérales, celles-ci seront traités en 2 temps afin de limiter le risque de pneumothorax bilatéral. Une situation permet de traiter les deux poumons dans le même temps opératoire ; un antécédent de thoracotomie. En effet, celle-ci induit des symphyses pleurales limitant le risque de pneumothorax du côté opéré (33).

En cas de récidive locale, une nouvelle procédure peut être envisagée. Selon les séries, elle est réalisée dans 10 à 20 % des cas (4).

3. Place de la radiofréquence dans la prise en charge des lésions pulmonaires secondaires

Le poumon est l'organe le plus touché par les lésions métastatiques. L'apparition de métastases pulmonaires survient pour de nombreux cancers primitifs et témoigne d'une diffusion de la maladie. Cependant, le développement de la maladie métastatique au niveau du poumon est variable, avec dans certains cas, une maladie pauci-métastatique d'évolution lente. Dans ces conditions, le traitement local des lésions évolutives peut entrer dans l'arsenal thérapeutique et permettre un bon contrôle de la maladie tout en épargnant aux patients une nouvelle ligne de chimiothérapie.

Le traitement de première intention est la chirurgie, réalisée à thorax ouvert avec palpation manuelle des métastases et résection (technique de « wedge resection »), ou par vidéo-thoracoscopie. Cette dernière technique a pour avantage d'être moins invasive et de limiter les douleurs postopératoires. L'inconvénient est de ne pas effectuer de palpation peropératoire, avec le risque de ne pas être exhaustif dans l'exérèse (53). Même si certains auteurs déplorent l'absence de preuve dans l'indication d'un traitement chirurgical des métastases pulmonaires (54), de nombreuses équipes l'ont à ce jour intégré dans leur algorithme thérapeutique. Après Les facteurs principaux influant sur la survie des patients après résection de métastases pulmonaires sont ; la résection complète de toute la maladie métastatique, le nombre de métastases, leur taille, le délai entre le début de la maladie et l'apparition des métastases pulmonaires, la présence de métastases extra-thoraciques et le type de tumeur primitive (55). Le taux moyen de survie à cinq ans des patients dont les métastases pulmonaires sont accessibles à un traitement local est de l'ordre de 35 à 45 %, quel que soit le primitif (34,38,56). Dans l'étude de ***Teriitehau et al.*** (38), portant sur 548 patients traités par ablathermie sur des lésions pulmonaires secondaires, la survie globale était de 93,5 % à 1 an, 80,3 % à 2 ans et 69,7 % à 3 ans. Ces chiffres de survie globale sont superposables à ceux des séries par wedge résection chirurgicale (57).

Cependant, malgré l'amélioration des techniques et la diminution des durées d'hospitalisation, une intervention de chirurgie thoracique, et l'anesthésie générale associée, reste lourde chez des patients à l'état général souvent altéré par la maladie néoplasique et les traitements antérieurs. Encore plus si plusieurs interventions sont nécessaires au cours de l'évolution de la maladie. Contrairement aux CBNPC, où la radiofréquence pulmonaire est pour le moment réservée aux patients non opérables, des patients métastatiques d'autres organes, ne présentant pas de contre-indication chirurgicale formelle, sont de plus en plus candidats au traitement par radiofréquence. Les avantages sont nombreux ; outre la bonne efficacité de la radiofréquence sur les lésions de moins de 3cm, il s'agit d'un traitement moins invasif, bien supporté, pour des patients chez lesquels l'articulation et la succession des différents traitements sont parfois lourdes à supporter. L'épargne parenchymateuse est aussi un point important à considérer chez des patients présentant une maladie « chronique », lentement évolutive, avec apparition de métastases successives qui seront traitées localement de façon itérative, avec possibilité de combiner différentes techniques.

4. Place de la radiofréquence dans la prise en charge des tumeurs bronchiques localisées

Les CBNPC de stade IA correspondent à des tumeurs inférieures à 3 cm sans extension ganglionnaire médiastinale apparente sur l'imagerie. Comme nous l'avons vu précédemment, la prise en charge des lésions pulmonaires à un stade localisé repose sur la chirurgie d'exérèse en premier lieu avec de très bons résultats en termes de survie globale et sans progression. Comme la radiothérapie, la radiofréquence est une option thérapeutique chez les patients insuffisants respiratoires qui ne peuvent pas être opérés, mais également pour les patients qui ont été opérés et chez lesquels une deuxième tumeur bronchique est découverte. L'antécédent de lobectomie ou de pneumonectomie contre-indiquent en général une nouvelle chirurgie, en raison d'une réserve fonctionnelle insuffisante mais ne contre-indique ni la radiothérapie ni la radiofréquence. En cas d'antécédent d'irradiation thoracique (antécédent de néoplasie bronchique irradiée, lymphome…), une ré-irradiation n'est pas toujours possible, certaines zones du parenchyme pulmonaire sain, ou d'autres organes de proximité, ayant déjà reçu une dose maximale de rayons X. Le traitement par ablathermie intervient dans ce contexte.

Les traitements par radiofréquence, radiothérapie et chirurgie partagent les mêmes limites liées au traitement local de la tumeur, et donc la nécessité d'un bilan d'extension pré thérapeutique complet utilisant la scanographie ou au la TEP. Dans le futur, il sera intéressant de comparer les résultats de ces 3 techniques. Dans une série limitée de 63 patients au total**,** ***Zemliak et al.*** (58) ne trouvent pas de différence de survie à trois ans chez des patients ayant une résection atypique ou une radiofréquence ou une cryothérapie.

En ce qui concerne la survie de ces patients, Les séries s'intéressant uniquement aux CBNPC sont relativement limitées. ***Ambrogi et al.*** (59) rapportent les résultats chez 57 patients (stades I). La médiane de survie globale était de 33.4 mois avec une durée moyenne sans récidive locale de 25.9 mois. ***Hiraki et al.*** (60) rapportent une série de 20 CBNPC stades I. La durée moyenne sans progression locale était de 9 mois. Le taux de survie globale était estimé à 84 % à 2 ans et 74 % à 3 ans.

Certains auteurs ont étudié des facteurs influençant sur l'efficacité du traitement. ***Simon et al.*** (61), sur une série de 153 patients dont 75 CBNPC stade I retrouvent une médiane de survie de 29 mois (20 à 38 mois) et un taux estimé de survie de 78%, 57%, 36% et 27 % respectivement à 1,2,3 et 5 ans. Les résultats étaient significativement meilleurs pour les patients avec des tumeurs de moins de 3 cm que pour les patients avec des tumeurs de plus de 3 cm: la survie à cinq ans était respectivement de 47 et 25 %. ***Palussière et al.***, dans une étude Française de 2014, actuellement sous presse, retrouve des chiffres similaires en termes de survie globale et sans progression. Sur 87 patients traités par ablathermie de 2002 à 2010 (dont 5 par micro-ondes), une progression tumorale locale a été retrouvée dans 11,5% des cas à 1 an, 18,3% et 21,1% à 2 et 3 ans, respectivement. La taille de la tumeur, supérieure à 2 cm, (p=0,003) était le seul facteur prédictif de risque lié à la progression locale de la tumeur. La survie globale à 5 ans était de 58,1%, et celle sans progression de 27,9%.

5. Place de la radiofréquence dans la prise en charge des tumeurs bronchiques à un stade évolué

Pour des stades plus avancés de CBNPC, la place de la RF n'a pas été évaluée. Dans des cas bien précis l'utilisation de la radiofréquence en combinaison avec d'autres traitements

locaux peut être discutée afin d'effectuer un traitement optimal tout en épargnant au maximum le parenchyme sain.

Pour les CBNPC synchrones, de localisation bilatérale, dont l'une des lésions est inférieur à 4 cm ; le traitement consiste à traiter la plus petite des lésions par radiofréquence et de proposer une chirurgie controlatérale du cancer le plus volumineux. On peut aussi proposer, selon les antécédents et la fonction respiratoire du patient, un traitement combinant radiothérapie et radiofréquence ou double radiofréquence (en 2 temps du fait du risque de détresse respiratoire aiguë sur pneumothorax bilatéral).

Chez certains patients pris en charge à un stade localement évolué de la maladie (stades IIIA et IIIB) et ne pouvant être opérés ; en cas d'atteinte médiastinale avec une tumeur primitive située en distalité du poumon, un traitement combiné par radiothérapie médiastinale pour traiter l'extension ganglionnaire et radiofréquence de la tumeur primitive est envisageable. L'efficacité et les effets secondaires de cette association devront, bien entendu, être ultérieurement évalués prospectivement.

Enfin pour des patients présentant des pathologies métastatiques traités par voie générale, la radiofréquence peut aussi trouver sa place :

- A visée palliative : antalgique pour les lésions envahissants la paroi thoracique ou en cas d'hémoptysie.
- Dans le cadre d'un traitement de rattrapage, en cas de récidive unique après traitement adapté. Dans ces situations un traitement local peut être proposé (comme c'est déjà le cas en cancérologie digestive) afin de contrôler au mieux la maladie évolutive en économisant une nouvelle ligne de chimiothérapie.
- En traitement de clôture sur les résidus tumoraux chez des patients en bonne réponse après radio-chimiothérapie ou chimiothérapie. L'équipe de ***Li et al.*** (62) rapportent les cas de 49 patients traités par radiofréquence sur la maladie résiduelle en complément d'une chimiothérapie composé d'un doublet à base de sels de platine. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 16 semaines et de 14 mois.

III. La radiothérapie thoracique pour les cancers bronchiques.

1. Grands principes de radiothérapie

La radiothérapie thoracique à une place majeure dans la stratégie thérapeutique des cancers bronchiques, qu'ils soient à non à petites cellules (CBNPC) ou à petites cellules localisés (CBPC). Depuis quelques années la radiothérapie en conditions stéréotaxique tend à remplacer la radiothérapie conformationnelle pour les stades localisés T1 ou T2 et dans certains cas d'atteintes secondaires à la maladie pulmonaire. La radiothérapie conformationnelle garde toute sa place dans la prise en charge des pathologies à un stade plus avancé, souvent couplé à de la chimiothérapie.

1a. Radiobiologie

La radiothérapie tel qu'on la connait à vue le jour dans les années 1970 avec le premier accélérateur de particules. Depuis les techniques n'ont cessé d'évoluer avec en 1990 l'apparition de la radiothérapie conformationnelle qui tient compte de la forme réelle de la tumeur en protégeant au mieux les autres tissus environnants. Puis dans les années 2000 les techniques spéciales d'IMRT (radiothérapie en modulation d'intensité, permettant d'épargner aux mieux les organes sains périphériques), de « gating » (irradiation en apnée contrôlée par le malade), et de stéréotaxie (technique précise permettant de délivrer de très fortes doses en peu de fraction).

La radiothérapie externe consiste à délivrer, sur un volume tumoral, une radiation ionisante afin de conserver l'organe atteint (contrairement au traitement chirurgical), et, dans la mesure du possible, sa fonctionnalité, tout en détruisant le cancer. Pour cela une énergie en mégaélectronvolt (MeV), est délivrée grâce à l'utilisation, le plus souvent pour les lésions profondes, de photons de haute énergie. Les photons font partie du spectre des ondes électromagnétique dont ils sont les représentants les plus énergétiques au-delà des UV. Ceux-

ci sont fabriqués par des accélérateurs de particules. L'unité de dose est le gray, elle définit la dose absorbée par l'eau ou un tissu. Même si les photons ont un parcours infini, cette dose diminue avec la profondeur de pénétration dans les tissus.

L'effet des rayonnements ionisants sur les cellules est la mort cellulaire par lésion de l'ADN. Les lésions induites sur l'ADN engendrent un phénomène naturel de réparation tissulaire. Ce mécanisme de réparation pourra être complet, ou, du fait de mutations et d'aberrations chromosiques, être incomplet, et entrainer une mort cellulaire. Les cellules tumorales, se divisant plus vite (anarchiquement et sans régulation), elles sont donc plus sensibles que les autres aux rayonnements ionisants. De plus, leur système enzymatique de réparation de l'ADN est déficient par rapport à une cellule normale entrainant un taux de mortalité cellulaire plus important des cellules tumorales. Ce taux est aussi corrélé à la dose reçue et à son fractionnement. Plus la dose d'irradiation est forte pendant chaque séance moins les fonctions de réparation pourront être mises en œuvre permettant alors d'obtenir un effet directement létal majeur expliquant la forte probabilité de contrôle tumoral.

L'objectif est donc de délivrer une dose la plus importante possible sur le volume tumoral, tout en limitant au maximum l'irradiation des organes sains périphériques afin de limiter la toxicité.

1b. Déroulement du traitement :

Pour les CBNPC, plusieurs études ont montré une relation dose-effet et donc la nécessité de délivrer une dose de radiothérapie d'au moins 66Gy (45-70Gy) en fractionnement standard pour obtenir un contrôle local satisfaisant. Pour une meilleure efficacité, la radiothérapie peut être combiné à un traitement par chimiothérapie, de manière combinée ou en séquentiel.

i. Préparation du traitement

Après décision de l'indication d'un traitement par radiothérapie lors d'une RCP et après explication données au patient quant au déroulement, aux effets secondaires et aux bénéfices attendus, plusieurs étapes sont nécessaires avant de délivrer le traitement.

Afin d'assurer une reproductibilité du positionnement des patients au cours des séances des contentions sont utilisées pour immobiliser le patient. Il peut s'agir de plans inclinés, de cales personnalisées, de repose-têtes, ou de contentions thermoformées...

Le radiothérapeute procède ensuite à l'acquisition des données anatomiques par scanner chez un patient installé dans une position qui sera reproduite lors de chaque séance de traitement. Sur ce scanner les différentes structures à prendre en considération lors du traitement sont contourées… Il s'agit des organes à risque ainsi que du volume cible définis à partir des données cliniques, fibroscopiques, radiologiques (scanner, IRM…) et TEP-scanographiques. Ce volume comprend la tumeur (gross tumor volume : GTV) entourée d'une marge de sécurité liée aux imprécisions de positionnement et aux mouvements du patient ou de la tumeur (planning target volume : PTV). Dans un deuxième temps, un logiciel de simulation reconstruit, à partir du scanner, une image type image radiologique du champ d'irradiation.

Vient ensuite l'étape de la dosimétrie au cours de laquelle est définie la balistique du traitement et calculée la distribution de la dose dans les volumes irradiés (de tumeur et de tissus sains) sur un histogramme dose-volume.

Les rayonnements ionisants sont délivrés par des accélérateurs de particules linéaires (Figure 5) : plusieurs faisceaux d'irradiation convergent vers la tumeur et délivrent une dose maximale à l'intersection de tous ces faisceaux. Le traitement est délivré selon un fractionnement, une dose totale et un nombre de séances calculé en fonction de la technique utilisée et des différentes contraintes de doses, notamment sur les organes sains.



Figure 5 : Accélérateur de particules. Service de radiothérapie CHU Bordeaux.

ii. Radiothérapie conformationnelle

Il s'agit de la technique « standard » de radiothérapie, en tridimensionnel. L'ensemble de la dose est délivrée par au moins 4 faisceaux convergents au niveau d'un volume cible comprenant la tumeur ainsi que sa marge de sécurité.

Selon l'indication retenue, les doses d'irradiation habituelles sont de 66 à 70 Gy, à raison de 1,8 à 2 Gy par séance. Pour la radiothérapie conformationnelle (Figure 6) :

- sous forme de séances de 10-15 minutes chacune,
- 5 séances par semaine,
- pendant 5 à 8 semaines.

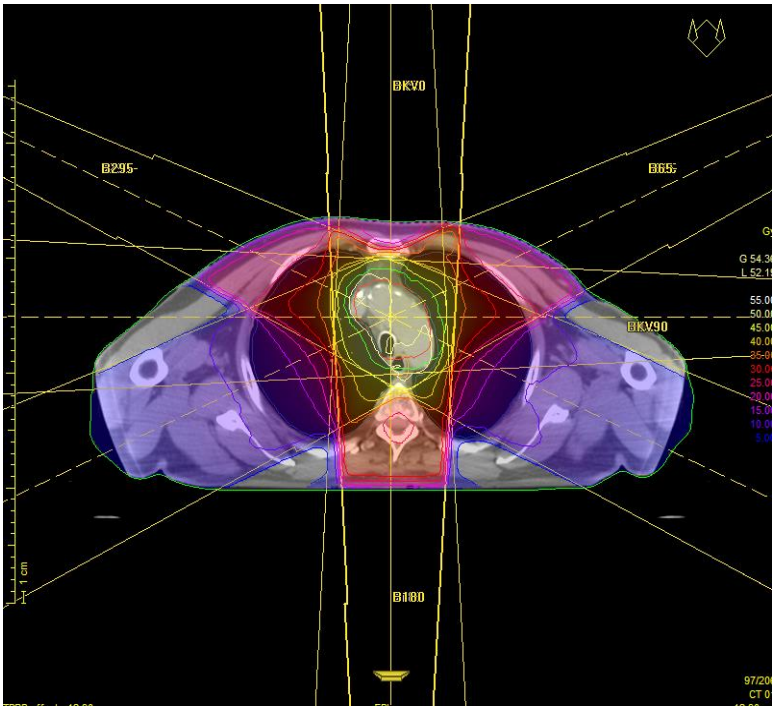


Figure 6 : Scanner de centrage et simulation de traitement dans le cadre d'une radiothérapie conformationnelle (3 faisceaux).
Colorimétrie selon la dose reçue. Le volume cible avec GTV et PTV est au centre.

iii. Radiothérapie stéréotaxique

En comparaison à la radiothérapie conventionnelle, la radiothérapie stéréotaxique constitue une radiothérapie caractérisée par une plus grande précision balistique, en contrôlant au mieux l'immobilité du patient et en limitant les conséquences liées aux mouvements de la lésion. Cette précision de délivrance de l'irradiation par des « mini-faisceaux », jamais coaxiaux, convergeant au centre de la cible, permet de délivrer au niveau de la tumeur des doses d'irradiation identiques aux doses habituelle (30 à 60 Gy), mais en 1 à 4 séances, tout en diminuant les doses sur les organes situés à proximité des lésions tumorales afin de limiter la toxicité (Figure 7).

Dans la prise en charge des tumeurs bronchiques, la plupart des référentiels recommandent une dose de 48-60Gy en trois à huit fractions délivrés sur une durée moyenne de 3 semaines (63). Les doses délivrées par séance, plus importantes, imposent par contre un repérage le plus précis possible de la lésion, avec des marges fines, et de contrôler parfaitement les mouvements du patient pour éviter une toxicité importante des tissus sains à proximité. Cette technique ne peut donc être réalisée que sur des petites lésions si possible distinctes des structures « critiques » comme les vaisseaux, le cordon médullaire, l'œsophage… Dans le cas contraire la technique reste possible mais sous réserve d'une adaptation de dose. Réalisée dans de bonnes conditions elle permet aussi de limiter l'irradiation de larges zones de parenchyme sain et limite donc la toxicité pulmonaire à long terme.

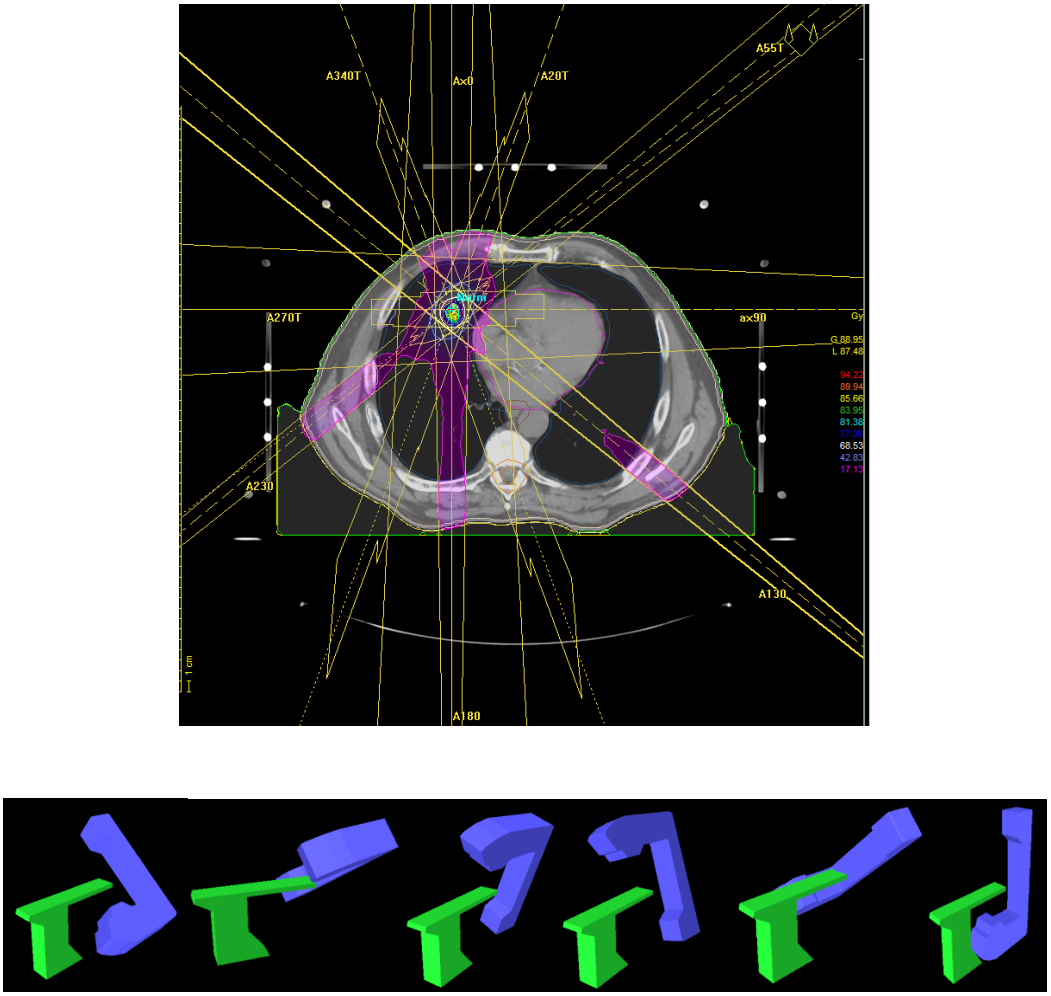


Figure 7 : Simulation de traitement dans le cadre d'une radiothérapie stéréotaxique (7 faisceaux). *Variation d'inclinaison table/accélérateur pour chaque faisceau.*

1c. Contraintes de doses :

La dose de contrôle tumoral est la dose nécessaire pour obtenir dans 90 % des cas la stérilisation locale définitive de la tumeur. Dans la prise en charge des cancers bronchiques, cette dose de contrôle tumoral est actuellement comprise entre 45 à 70Gy en général selon le type histologique, le volume tumoral, et l'indication de traitement. Néanmoins, la proximité de nombreux organes peut amener à moduler la dose d'irradiation. Le radiothérapeute raisonne et décide en fonction de deux notions de dose qui visent à obtenir un bon rapport bénéfice/risque : la dose de contrôle tumoral et la dose de tolérance des organes à risque (64).

i .Organes à risque

La tumeur à irradier est entourée d'organes et de tissus sains qui reçoivent une dose plus ou moins importante de rayonnements, responsables des effets secondaires observés lors d'un traitement par radiothérapie. Ces organes sont appelés organes à risque (OAR), et leur tolérance à l'irradiation est le plus souvent le facteur limitant de la dose que l'on peut délivrer à la tumeur. La radiosensibilité des OAR est variable d'un organe à l'autre. Certains organes assurent des fonctions vitales et doivent donc impérativement rester fonctionnels après irradiation (tronc cérébral, moelle, poumon, cœur), alors que d'autres assurent des fonctions non vitales mais dont la préservation permet de maintenir la qualité de vie après le traitement (glandes salivaires, intestin, œil, os) (Annexe 6).

La distribution de dose dans un organe à risque est habituellement inhomogène, certaines zones recevant des doses importantes, d'autres des doses plus faibles. La dose de tolérance d'un organe à risque (Annexe 7) dépend de la distribution de dose et de l'architecture fonctionnelle de l'organe :

- **Organes en série** (moelle épinière, tube digestif, nerfs) : pour lesquels la destruction d'une sous-unité de l'organe altère toute la fonction de cet organe (comme un maillon d'une chaîne). Une dose élevée, même sur un petit volume est toxique. La dose de tolérance s'exprime alors :

  [Dose maximale de X Gy]

  => La dose maximale délivrée à l'organe doit en tout point de l'organe être inférieure ou égale à X Gy. Par exemple, pour la moelle épinière: dose maximale de 45 Gy, ce qui signifie qu'aucune portion de moelle ne doit recevoir plus de 45 Gy.

- **Organes en parallèle** (poumon, rein, parotide) : l'organe est constitué de sous-unités indépendantes. La fonction de l'organe est altérée lorsqu'un certain nombre de sous-unités sont détruites. La dose de tolérance de l'organe est exprimée :

  [Vx ≤ Y %]

  => La dose X Gy ne doit pas être délivrée dans plus de Y% du volume de l'OAR. Pour le poumon : V20 ≤ 35%, ce qui signifie que la dose de 20 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 35% du volume pulmonaire.

Dans le poumon les contraintes de doses liées aux OAR sont habituellement :

- Moelle épinière :

Dose maximale de 45 Gy en fractionnement habituel.

- *Poumon sain* (volume pulmonaire total moins le PTV) :

La dose de 20 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 35 % du volume :V20 ≤ 35 %.

La dose de 30 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 20 % du volume : V30 ≤ 20 %.

- Cœur :

Dose maximale de 35 Gy dans tout le cœur.

Limitation au maximum du volume de cœur recevant 40 Gy.

- Œsophage :

Dose maximale de 40 Gy sur une longueur de 15 cm.

ii .Histogramme dose volume

L'histogramme dose volume (HDV) est une représentation graphique de la distribution de la dose dans le volume de l'organe avec en abscisse la dose et en ordonnée le pourcentage de volume de l'organe (Figure 7). C'est actuellement la façon la plus complète de décrire la dose reçue par un organe à risque. Il est cependant dépendant de la qualité du contourage de l'organe à risque qui doit, en théorie, être contouré dans sa totalité.

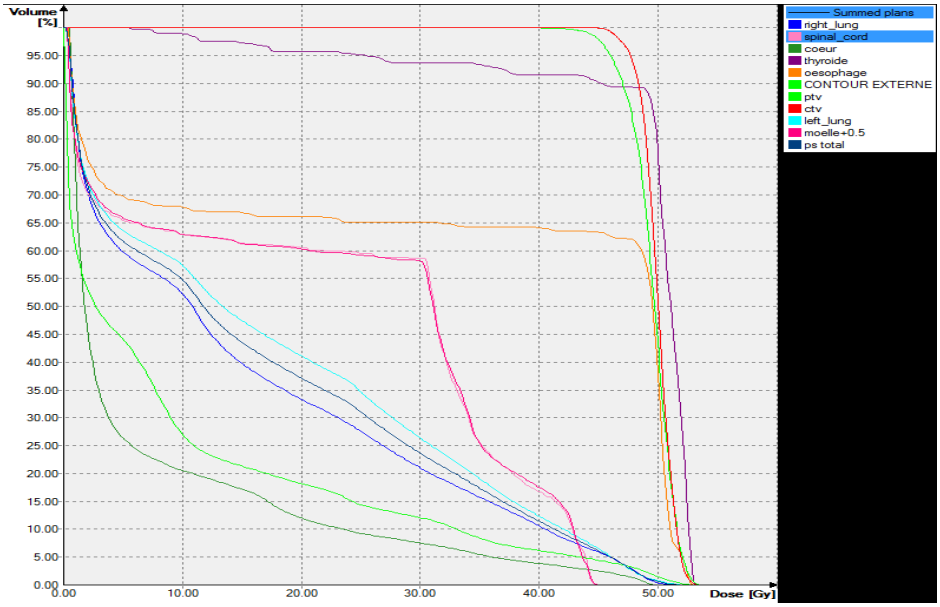


Figure 7 : Histogramme dose/volume (HDV). *Expression de la distribution de dose dans les tissus. Volume (%) / Dose (Gy).*

1d. Effets secondaires :

Les effets secondaires, aigus ou tardifs, de la radiothérapie doivent être surveillés à court et long terme (Annexe 7). Leur fréquence augmente en fonction de la dose délivrée et du volume irradié.

Les principaux événements indésirables des irradiations thoraciques sont :

- L'œsophagite avec douleurs et dysphagie, pouvant entrainer une dénutrition sévère,
- Le poumon radique aigu avec toux, expectoration, fièvre. Le traitement se fait par corticothérapie mais secondairement l'atteinte peut aboutir à la fibrose,
- L'atteinte cutanée avec érythème, dermite sèche puis exsudative,
- L'atteinte hématologique (neutropénie, thrombopénie) ou la myélite radique (observée qu'exceptionnellement en cas de technique bien soignée mais pouvant entrainer une para ou tétra-parésie irréversible) en cas d'irradiation vertébrale ou péri-rachidienne principalement.

Dans le cadre de la radiothérapie stéréotaxique spécifiquement, les évènements indésirables les plus communément observés incluent principalement l'asthénie (30 % des patients), les nausées (10 %), la toux, la dyspnée et les douleurs thoraciques (8 %), ainsi que les fractures costales pour les lésions périphériques, proches de la paroi thoracique (5). Des cas de pneumopathies radiques et d'œsophagites de grade ¾ ont été rapportés mais restent rares (2% et 0.24%). Les taux de toxicité tardives graves (grade 3 ou plus), toute cause confondue, sont faibles et varient de 0 à 7% selon les études. Ces toxicités semblent être en relation directe avec la dose délivrée (65,66).

2. Dans les pathologies localisées

Jusqu'à récemment, la radiothérapie conventionnelle était le traitement de référence des patients présentant une tumeur de stade I ou II non opérables. Néanmoins, en comparaison à la chirurgie, les résultats restaient décevants avec un contrôle local entre 44 % et 66 % à 2 ans et une survie globale à 5 ans estimée à moins de 30 % (5,23,67,68).

Il n'existe à ce jour aucune étude prospective randomisée de phase III publiée sur la radiothérapie stéréotaxique en comparaison à la radiothérapie conformationnelle. Néanmoins, ces dernières années, la radiothérapie stéréotaxique a fait l'objet de nombreuses études (séries de cas rétrospectives), en faveur d'une augmentation du contrôle local et de la survie des patients en comparaison à la radiothérapie conformationnelle. Selon les études, pour la radiothérapie en condition stéréotaxique, les taux de contrôle de la maladie à 2 ans sont compris entre 78 % et 100 % et les survies globales à 3 ans restent systématiquement supérieures à celles constatées avec la radiothérapie conformationnelle (42 à 91 %). Bien que les données ne soient pas comparatives (stades de la maladie, protocoles d'irradiation) ces résultats convergent tous en faveur de la radiothérapie stéréotaxique qui est devenue la référence lorsqu'une irradiation est indiquée dans la pris en charge des CBNPC à un stade localisé.

2a. Indications/contre-indications

La radiothérapie en conditions stéréotaxique est indiquée dans le cadre de tumeurs primitives bronchiques chez des patients non opérables, et dans le cadre de métastases pulmonaires si la maladie est oligo-métastatique et la tumeur primitive contrôlée (10,69,70). L'indication de radiothérapie en conditions stéréotaxique est optimale pour les tumeurs de stade I ou II, classées T1N0M0 et T2aN0M0, et de moins de 5 cm de grand diamètre. L'intérêt d'un TEP-scanner pré-thérapeutique a été démontré par de nombreux auteurs afin de limiter le risque de rechutes locorégionales à court terme (71).

i. Age des patients

L'âge reste une limite importante pour la chirurgie des CBNPC, de même en cas de refus des patients. Actuellement plus de la moitié des patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire primitif ont plus de 70 ans (72). La radiothérapie en conditions stéréotaxique constitue pour eux une option thérapeutique très adaptée (73).

L'analyse des résultats du registre Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), collectant des données de patients âgés de plus de 65 ans atteints d'un CBNPC de

1992 à 2002 a montré que les patients non traités chirurgicalement avaient une durée médiane de survie de 7 mois. En cas de radiothérapie, quel que soit le type (classique ou stéréotaxique), elle était de 13 mois (74). Plus récemment, ***Shirvani et al.*** ont étudié le devenir de 10 923 patients âgés pris en charge pour un CBNPC selon le traitement reçu ; La lobectomie était associée à un meilleur devenir à long terme, la radiothérapie stéréotaxique permettait d'atteindre des résultats non significativement différents de la lobectomie, mais significativement améliorés comparés à ceux obtenus avec la radiothérapie classique ou la surveillance (75). ***Takeda et al.*** ont rapporté les résultats obtenus dans une série de 109 patients de 80 ans et plus. Les taux de contrôle local, de survie sans métastase et de survie globale étaient respectivement de 82 %, 90 % et 77 % (76).

ii. Localisation de la lésion

Initialement, certaines tumeurs pulmonaires centrales représentaient une indication de radiothérapie en conditions stéréotaxique discutable. De récentes études, comparant radiothérapie stéréotaxique (avec adaptation du fractionnement) pour des tumeurs centrales versus périphériques ont retrouvé des résultats similaires en termes de contrôle local, de taux de survie et de tolérance. Ces résultats ont conduit à ne plus récuser les tumeurs situées dans la région centrale.

iii. Antécédents d'irradiation

La radiothérapie en conditions stéréotaxique peut être, dans certains cas, effectuée chez des patients antérieurement irradiés (77) devant l'apparition d'une nouvelle lésion à condition que les deux champs soient suffisamment éloignés afin qu'il n'y ai pas de cumulation de doses sur les organes à risque à le parenchyme pulmonaire sain.

En cas de récidive dans le volume initialement irradié, ***Trovo et al.*** ont ré-irradié des patients en situation de rechute, les taux de contrôle local et de survie globale à un an étaient satisfaisants avec respectivement 86 % et 59 %. Cependant, les auteurs soulignaient le risque de complications pulmonaires, notamment de grade 5 (78). Les indications de ré-irradiation doivent donc être posées au cas par cas chez des patients ne pouvant bénéficier d'aucune autre alternative thérapeutique.

iv. Fonction respiratoire

La broncho-pneumopathie chronique obstructive est fréquente (jusqu'à 40 %) chez les patients atteints de cancer pulmonaire. Un VEMS inférieure à 40 %, voire 30 %, est un facteur limitant pour une intervention chirurgicale (79). Cette limite a été adoptée, dans certains centres, pour l'irradiation en conditions stéréotaxique des localisations pulmonaires. Les critères utilisés sont alors ceux du GOLD ; stade III (VEMS 30-50%) ou IV (VEMS < 30%) Cependant, certains auteurs ont récemment montré que la radiothérapie stéréotaxique pouvait être réalisée en toute sécurité même chez des patients présentant une insuffisance respiratoire chronique même à un stade avancé.

Palma et al. (80) ont revu les dossiers 176 patients GOLD III ou IV. Pour l'ensemble des patients, les taux de contrôle local à 3 ans et ceux de survie globale à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 89 %, 79 %, 47 % et 28 %. Le taux d'effets indésirables en aigu était de 55 %, avec principalement des événements de grade 1 ou 2 et un cas de grade 3. Les complications tardives étaient rares. ***Guckenberger et al.*** (81) ont montré que les variations de VEMS et de TLCO étaient respectivement de −1,4 % et −7,6 % à 6 mois après la radiothérapie en conditions stéréotaxique (82). Aucune augmentation des complications ni de mortalité n'a été mise en évidence chez les patients avec des altérations des fonctions respiratoires initiales. Ces auteurs concluent que l'altération des explorations fonctionnelles respiratoires n'était pas une raison suffisante pour refuser une radiothérapie stéréotaxique (83).

2b. Résultats

Dans la prise en charge des cancers bronchiques à un stade précoce (I ou II), la radiothérapie stéréotaxique a démontré son efficacité dans de nombreuses études avec des taux de contrôle local à 3 ans supérieurs à 90% (62,79,94).

Dans une large série de 676 patients traités par radiothérapie stéréotaxique pour CBNPC stade I entre 2003 et 2011, ***Senthi et al.*** (87) rapportent un taux de contrôle local à 2 et 5 ans de 94.1 et 89.5% avec une médiane à 14.9 mois. Les taux de récidives à distance étaient de 14.7% à 2 ans et 19.9% à 5 ans. La survie globale était de 40.7 mois (IC 95% :

34.7-46.8%). ***Tsang et al.*** (88), dans une méta-analyse de 2014, retrouvent un contrôle local à 3 ans compris entre 88 et 98%. La survie globale à 3 ans est quant à elle comprise en 43 et 83%.

Comparativement à la chirurgie, pour ***Palma et al.*** (85), en comparaison avec la pneumonectomie, lobectomie, ou segmentectomie des stades I de patients de plus de 75 ans, les probabilités de survie à 1 an ou 2 ans des patients traités par radiothérapie stéréotaxique ne montrent pas de différence significative entre les 2 techniques (75% VS 87% à 1 an, 42% VS 60% à 2 ans (p=0.22)). La mortalité précoce, à 30jours, semblait par contre plus élevée dans le groupe traité par chirurgie (8.3% contre 1.7%). Chez des patients insuffisants respiratoires, ne pouvant bénéficier d'une lobectomie, ***Grills et al.*** (89) ont comparé la radiothérapie stéréotaxique et la « wedge resection ». Cette première semblait avantageuse en termes de taux de contrôle local et régional mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Cependant, certaines tumeurs incluses avaient une taille trop importante pour être traitées correctement par wedge.

La radiothérapie en conditions stéréotaxique a pour inconvénient de ne pas traiter les trajets lymphatiques et les ganglions médiastino-hilaires en ce sens la lobectomie a donc un avantage théorique par rapport aux traitements locaux. Une étude randomisée comparant la radiothérapie en conditions stéréotaxique à une lobectomie est en cours aux États-Unis. Des essais de phase III sont aussi en cours au Japon comparant chirurgie et radiothérapie en condition stéréotaxique chez des patients opérables afin de déterminer si, dans le futur, la radiothérapie en condition stéréotaxique pourra s'inscrire en traitement de première intention dans l'arsenal thérapeutique des CBNPC.

Aucune étude comparative randomisée entre les techniques de radiofréquence et radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge des CBNPC.

3. Dans les pathologies à un stade avancé

Bien que les formes asymptomatiques de cancers broncho-pulmonaires soient rares, son diagnostic se fait à des stades avancés dans 70 à 80 % des cas. Ainsi, le pneumologue, l'oncologue et le chirurgien thoracique sont souvent amenés à prendre en charge les patients ayant un CBNPC à un stade avancé.

3a. Dans les stades localement évolués (stades III)

Dans les stades localement avancés, même si certains patients peuvent être candidats à un geste chirurgical, la majorité ne sont pas opérables et se voient proposer une chimio-radiothérapie. En effet, la radiothérapie, à une dose totale équivalente à 60-65 Gy, a longtemps été considérée comme le traitement standard des formes localement évoluées du CBNPC. Cependant, en termes de survie, les résultats après radiothérapie seule sont relativement décevants avec une médiane de survie comprise entre 9 et 11 mois (90).

Depuis les années 1980-90, plusieurs études ont démontré que l'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie améliorait les résultats obtenus par rapport à la radiothérapie seule (91), ou la chimiothérapie seule dans les stades localement avancés du CBNPC. ***Sculier et al.*** (92) rapportent une amélioration du contrôle local, passant 24 à 57% à 2 ans (p=0.0007), en traitant par radiothérapie médiastinale les patients ayant bien répondu à une chimiothérapie d'induction. Le schéma qui apporterait le plus grand bénéfice aux patients serait celui d'une radio-chimiothérapie concomitante en comparaison à un schéma séquentiel. Cependant, cet algorithme est associé à un plus grand nombre d'effets indésirables (notamment les œsophagites), et reste réservé à des patients à l'état général conservé.

Les premières associations de radiothérapie et de chimiothérapie étaient basées sur le simple bon sens : il y avait intérêt, dans de nombreux cas de figure, à associer une thérapeutique locale voire locorégionale visant la tumeur primitive (la radiothérapie) et une thérapeutique générale, systémique, capable d'atteindre des métastases macro ou microscopiques dans tout l'organisme (la chimiothérapie) (64). Si au début, l'hypothèse était qu'au niveau de la tumeur les effets des deux thérapeutiques allaient simplement s'additionner (effet additif). On s'est rapidement rendu compte que certaines molécules de chimiothérapie faisaient plus qu'additionner leurs effets à ceux de la radiothérapie, et entraînaient une « radio-sensibilisation » (effet synergique) plus ou moins marqué. A l'heure actuelle, de nombreux schémas d'association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie, sont devenus des standards thérapeutiques permettant une «radio-sensibilisation » significative pour les tumeurs et acceptable pour les tissus sains.

3b. Dans les stades métastatiques (stades IV)

A visée curative :

Dans certains cas bien précis la radiothérapie peut être réalisée à visée curative chez des patients métastatiques, notamment dans le cadre d'un traitement multimodal chez des patients présentant une métastase unique (8). Cet algorithme comprend :

- Un traitement local de la métastase (chirurgie ou radiothérapie).
- Un traitement local, locorégional et/ou général de la lésion primitive (et de son extension régionale s'il y a lieu).

De même, en cas de métastase unique à distance d'un cancer localisé traité et guéri ; le traitement local de cette métastase peut s'intégrer dans une prise en charge curative. La radiothérapie stéréotaxique prend là aussi toute sa place.

A visée palliative :

Dans le cadre d'une récidive localisée et unique chez un patient par ailleurs bien contrôlé, la radiothérapie pourra aussi être utilisée afin de traiter localement la rechute, toujours dans l'optique de stabiliser la maladie tout en retardant au plus la mise en place d'une nouvelle chimiothérapie. Là encore la radiothérapie stéréotaxique conserve une place avantageuse lorsqu'elle est possible car elle permet d'améliorer le contrôle local de la cible en peu de séance et en réduisant donc les allées et venues des patients.

Conforti et al (27) ont rapporté les cas de 15 patients métastatiques traités par TKI qui, malgré un contrôle global de la maladie, présentaient une évolution localisée, unique. Devant le bon contrôle du reste de la maladie le traitement par TKI a été maintenu et la lésion réfractaire traitée par radiothérapie. La survie sans progression après traitement était de 10.9 mois, avec des taux de survie sans progression à 6 et 12 mois de 73 et 33% respectivement. ***Weickhart et al.*** (29) rapportent une série de 25 patients mutés ALK (n=15) ou EGFR (n=10) qui, après des médianes de survie sans progression de 9 et 13 mois, ont progressé en uni-focal. Un traitement localisé par radiothérapie (et une chirurgie) a permis de rallonger la survie sans progression de ces patients de 6.2 mois. Ainsi, ces patients ont pu garder 6 mois de plus leur

traitement par TKI, bien toléré et contrôlant une partie de la maladie, avant de mettre en place une chimiothérapie potentiellement plus altérante sur le plan de la qualité de vie.

La question d'un traitement local de clôture sur les lésions résiduelles chez des patients ayant très bien répondus au traitement systémique est souvent évoquée en RCP. En effet, potentialiser le traitement général au niveau local pourrait premettre de prolonger le contrôle local et donc l'intervalle libre eentre deux traitements généraux. Bien qu'aucune étude n'ait démontré l'efficacité, en termes de survie, d'un tel traitement, le fait de prolonger le contrôle local de la maladie pourrait être bénéfique à des patients déjà affaiblis par un traitement général.

Malheureusement, dans les pathologies d'emblée métastatiques (IV), la place de la radiothérapie est souvent purement symptomatique : à visée désobstructive, hémostatique, ou antalgique… Au niveau thoracique ou sur les lésions secondaires à distance.

IV. Etude

1. Objectifs

L'objectif principal de notre étude vise à décrire l'efficacité, en terme de survie globale et sans progression, d'un traitement combiné par radiofréquence et radiothérapie, de manière concomitante ou à distance, dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules.

Les objectifs secondaires concernent le traitement par radiofréquence, ils sont :

- D'évaluer le contrôle local de la maladie apporté par la radiofréquence.
- De déterminer la tolérance d'un traitement par radiofréquence.

2. Patients & méthodes

Cette étude rétrospective a été menée dans deux établissements de la région bordelaise pratiquant l'ablathermie des lésions pulmonaires. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'Institut Bergonié.

2a. Patients

La liste des patients est issue des dossiers de radiologie interventionnelle du CHU de Bordeaux Haut-Lévêque et de la base de données de l'Institut Bergonié répertoriant tous les patients traités par radiofréquence pulmonaire depuis 2002 dans cet établissement (l'ensemble des données cliniques et paracliniques ainsi que les données de suivi étant enregistrées de manière prospective à partir de la date de traitement jusqu'à la mort ou la perte de vue). Ces 2 centres de radiologie interventionnelle drainent l'ensemble de patients discutés aux RCP d'oncologie thoracique du CHU de Bordeaux et de l'Institut Bergonié.

Une fois la liste des patients obtenus, les données sont issues des dossiers patients informatisés pour le CHU et de la base de données de l'Institut Bergonié pour les autres. Les dossiers sont ensuite rendus anonymes. Une demande écrite au CNIL (Commission Nationale

de l'Informatique et de la Liberté) a été réalisée afin de pouvoir utiliser et analyser ces données.

Entre janvier 2002 et décembre 2013, 29 patients (29 lésions) ont été traités par radiofréquence pulmonaire dans le cadre de la prise en charge d'un CBNPC. L'ensemble de ces patients avaient, ou ont ensuite été traités par radiothérapie thoracique soit lors d'une même séquence thérapeutique (pour la même pathologie) soit à distance (lors de l'apparition d'une nouvelle lésion). Les patients, hommes ou femmes, avaient plus de 18 ans au moment du diagnostic.

2b. Recueil de données

Chaque patient a été rentré dans notre base de données par l'intermédiaire d'un CRF (cahier d'observation, Case Report Form) dont la liste des items a été élaborée en collaboration avec les Dr Chomy et Palussière à l'Institut Bergonié, ainsi que le Dr Hoppe et Mme BROUSSE pour la partie statistique.

Les principaux items renseignés concernent :

- **Caractéristiques patient :**

- Etat civil
- Date du diagnostic
- IMC
- Performance Status OMS
- Tabagisme : actif, passif, sevré, néant
- Antécédents respiratoires : BPCO, emphysème, syndrome restrictif (si chirurgie)
- Antécédent de néoplasie bronchique : si oui : date, anatomopathologie et TNM
- Antécédent de traitement pour autre néoplasie bronchique : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, radiofréquence

- **Caractéristique de la néoplasie :**

- Histologie : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, CBNPC indifférencié, néant

- Stade TNM
- Traitement associé pour le même CBNPC : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, radiofréquence, métastasectomie

- **Spécificités des traitements :**

- Séquence : concomitant (même pathologie) / à distance (2 néoplasies différentes)

Radiothérapie :

- Date de la 1ere séance
- Type de radiothérapie : conformationnelle, stéréotaxique
- Zone irradié : T ou N
- Dose totale reçu

Radiofréquence :

- Date du traitement
- Puissance en Watt
- Site traité
- Taille de la lésion traitée
- Durée d'hospitalisation en jours
- Présence d'une complication : HIA, pneumothorax, pleurésie, surinfection, douleur
- Délais : précoce (au cours de l'hospitalisation) / tardif (rapporté par le patient, ou lors d'examens paracliniques après la sortie)

- **Evolution :**

- Date de la rechute
- Site de la rechute : zone traitée, régionale (thorax, médiastin), à distance
- Autre traitement reçu : radiothérapie, radiofréquence, chimiothérapie
- Date du décès et cause, ou date des dernières nouvelles

i. Données cliniques

Les dates des diagnostics sont issues des dossiers patients. Elles correspondent à la date du compte rendu de l'anatomopathologie ou la date du scanner objectivant la tumeur pour les patients ayant bénéficié d'un prélèvement anatomopathologique en cours de

radiofréquence ou n'ayant pas eu de prélèvement. Dans notre étude, la date de diagnostic prise en compte pour l'analyse correspond à celle de la dernière lésion traitée.

Pour le PS (selon l'OMS) nous avons tenu compte du score noté par le clinicien dans le dossier médical lors de la consultation prétraitement si celui-ci y figure (Annexe 1). Sinon, les patients considérés comme en « bon état général » ou conservant une activité professionnelle avaient par défaut un PS ¼. Pour les autres patients, le PS était évalué au cas par cas selon l'examen clinique décrit dans le dossier médical.

Pour le TNM, soit celui-ci était déjà renseigné dans le dossier du patient ou sur le compte-rendu de la RCP. Soit nous le réalisions, a postériori, sur les données des examens radiologiques initiaux.

Concernant les traitements déjà reçu, ceux-ci sont tirés des dossiers patients. Les dates de chaque traitement sont définies :
- pour la radiothérapie : date de la première séance,
- pour la chirurgie : date de l'intervention,
- pour la chimiothérapie : date de l'administration de la première cure,
- pour la radiofréquence : date du geste.

Du fait de l'hétérogénéité des patients, 4 sous-groupes de patients ont été définis selon la séquence thérapeutique reçue :

- **Le 1er groupe** concerne des patients ayant une pathologie localement évoluée (stades IIIA et IIIB), pour lesquels un traitement par radiothérapie était indiqué mais ne pouvait être réalisé sur l'ensemble du volume (ATCD d'irradiation, volume trop important avec lésion primitive trop distale…). Les patients ont alors reçu un traitement « combiné » lors de la même séquence thérapeutique : par radiothérapie sur les adénopathies médiastinales et par radiofréquence sur la lésion primitive. Dans cette situation la radiofréquence vient s'associer à la radiothérapie pour offrir une alternative thérapeutique à des patients qui n'auraient pas pu bénéficier, le cas échéant, d'un traitement optimal à visée curative.

- **Le 2ème groupe** est constitué de patients ayant déjà reçu un traitement par radiothérapie dans le cadre d'un antécédent de carcinome bronchique non opérable, et qui, lors de l'apparition d'un second cancer bronchique, ont bénéficié d'un traitement par radiofréquence afin de ne pas ré-irradier le patient. Les critères de l'IASLC ont été utilisés afin de différencier une nouvelle lésion d'une récidive (Annexe 8) (18). Dans ce cadre, l'articulation de différents traitements locaux chez des patients souvent fumeurs, donc à risque de développer plusieurs cancers, permet de proposer une thérapeutique à visée curative tout en épargnant au mieux le parenchyme pulmonaire sain.

- **Le 3ème groupe** concerne des patients initialement métastatiques, qui présentaient, après traitement systémique adapté, une franche régression des lésions faisant proposer, dans le cadre d'une prise en charge multimodale, un traitement local de clôture par radiofréquence et radiothérapie afin de prolonger le délai avant une nouvelle progression.

- Enfin, **le 4ème groupe** comprend des patients ayant déjà reçu un traitement efficace dans le cadre d'un CBNPC et qui présentent une évolution localisée isolée. Pour ces patients la radiothérapie et/ou la radiofréquence constituent des « traitements de rattrapage » qui peuvent se succéder afin de contrôler localement la maladie tout en épargnant la reprise d'une nouvelle cure de chimiothérapie.

ii. Réalisation des traitements

Dans chaque centre, les modalités de prise en charge ont été décidées au cours de discussions multidisciplinaires (comprenant au moins un médecin radiologue, un oncologue, un radiothérapeute et +/- un chirurgien thoracique).

Concernant la radiofréquence :

L'ensemble des procédures de radiofréquence ont été réalisées entre novembre 2005 et décembre 2013. Une fois l'indication des traitements validée, pour la radiofréquence le radiologue, de l'Institut Bergonié ou du CHU, a informé le patient des risques, les

complications possibles, et des bénéfices attendus de la procédure. Les limites et contre-indications de radiofréquence pulmonaire étaient représentés principalement par la localisation de la tumeur (<1 cm du hile). Un emplacement à proximité du médiastin, de la plèvre, ou du cœur n'a pas été considéré comme une contre-indication absolue. De même pour les patients présentant un poumon unique ou une insuffisance respiratoire. Une EFR a été réalisée systématiquement avant chaque traitement par radiofréquence.

Les tumeurs ont été traitées sous anesthésie générale et contrôle scanographique pour l'ensemble de nos patients. La plupart des patients ont été traités avec le même type d'électrodes de radiofréquence (LeVeen; Boston Scientific): 15 cm de long, calibre 14, et électrodes expansibles avec un diamètre de 2.0, 3.0, 3.5, ou 4.0 cm d'expansion selon la taille de la tumeur. La taille de l'électrode était d'au moins 15 mm plus grande que le plus grand diamètre de la tumeur quand cela était possible. Dans le cas contraire, plusieurs ablations se chevauchant ont été réalisées dans différentes parties de la tumeur afin de couvrir l'ensemble du volume. Dans un centre, un scanner thoracique de contrôle était réalisé dans les 24h afin mesurer la zone d'ablation et vérifier l'absence de pneumothorax précoce. Dans l'autre, le contrôle était fait par radiographie pulmonaire.

Concernant la radiothérapie :

L'ensemble des traitements par radiothérapie ont été réalisés entre mars 2002 et décembre 2013. Les patients ont été irradiés, après décision RCP, dans les centres de radiothérapie les plus proches de leur domicile. Avant le traitement, les patients étaient informés par les radiothérapeutes du déroulement du traitement ainsi que des effets secondaires possibles et des bénéfices attendus. Les détails des procédures (cibles, dose reçue, nombre de séances) ont pu être récupérés auprès des secrétariats de chaque centre de traitement.

iii. Suivi des patients

Après la procédure de radiofréquence, les patients ont été suivis par scanner corps entiers injectés à (+/-1) 3, 6, 9 et 12 mois, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis, en l'absence de récidive, de manière annuelle. Pour les patients ayant été irradiés avant l'inclusion dans l'étude (lors d'une séquence thérapeutique antérieure), la surveillance

clinique et para clinique après traitement avait été réalisée soit par le radiothérapeute soit par l'oncologue référent selon les modalités de suivi propres à chaque centre et adaptées au stade de chaque patient.

Une stabilité ou une réduction de taille de la lésion a été considérée comme un traitement complet. Une rechute locale était définie par la majoration en taille et/ou la modification morphologique de la lésion en faveur d'une progression lésionnelle sur un scanner interprété par un radiologue averti. En cas de doute, un TEP scanner pouvait être réalisé afin de valider ou d'infirmer les résultats du scanner. Une progression au niveau régionale était définie par l'apparition de lésions pulmonaires hors zone traitée ou d'adénopathies médiastinale. Enfin, une rechute générale, correspondait à l'apparition de métastases à distance, en extra-thoraciques. En cas de doute entre l'apparition d'une nouvelle lésion primitive et une récidive locorégionale, les critères de l'American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines de 2013 étaient utilisés (Annexe 8) (18).

Les complications immédiates ont été décrites au cours de la procédure ou dans les 24 heures suivantes. Les complications à distance sont celles observées durant le suivi clinique et para clinique des patients. Elles ont été gradées selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events version (Annexe 9) (93).

2c. Analyse statistique

- Le recul médian de la série a été calculé selon la méthode de Kaplan Meier inversée (94) où les décès sont censurés.

- Les taux de survie sont présentés avec leur erreur standard (e.s) et/ou leur intervalle de confiance à 95% (IC95%).
    - La survie globale, est calculée selon la méthode de Kaplan Meier .Tous les décès quelle qu'en soit la cause sont considérés comme des événements. Le temps de participation pour les patients décédés va de la date de la radiofréquence à la date du décès. Les patients vivants aux dernières nouvelles sont censurés avec un délai allant de la date de la radiofréquence à la date des dernières nouvelles.

- Pour la survie sans progression : Les évènements considérés comme une progression correspondent à une rechute locale sur zone traitée, régionale, ou l'apparition de métastases. Le délai de participation va de la date de la radiofréquence à la date du premier de ces événements. Les patients vivants ou décédés sans aucun de ces événements sont censurés avec un délai de participation allant de la date de la radiofréquence à la date des dernières nouvelles ou du décès.

- Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane, minimum et maximum (Min–Max).
- Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence et en proportion (n, %).

3. Résultats

3a. Patients

i. Caractéristiques démographiques

Durant la période de janvier 2002 à décembre 2013, 29 patients ont été inclus (Annexe 10) :

- L'âge médian était de 60 ans (Min-Max : 46-85 ans).
- Notre population comprenait 11 hommes et 18 femmes, tous atteints de CBNPC.
- Plus de 90% des patients étaient en bon état général avec un score OMS à 0 ou 1.
- 55% des patients étaient fumeurs actif, 35% sevré, et 10% n'avaient jamais fumé.
- 10% des patients avaient des antécédents respiratoires notables à type de syndrome obstructif ou restrictif.
- Près de la moitié de notre population avait pour antécédent une néoplasie pulmonaire ayant déjà été traitée avant l'inclusion dans notre étude.

ii. Caractéristiques tumorales (Annexe 11)

Anatomopathologie (Figure 9) :

- 65.5% (n=19) des lésions traitées correspondaient à des adénocarcinomes broncho-pulmonaires, dont 2/19 présentaient une mutation activatrice du gène de l'EGFR.
- Huit de nos patients (28.6%) avaient un carcinome épidermoïde.
- Deux lésions ont été traitées sans analyse anatomopathologique.

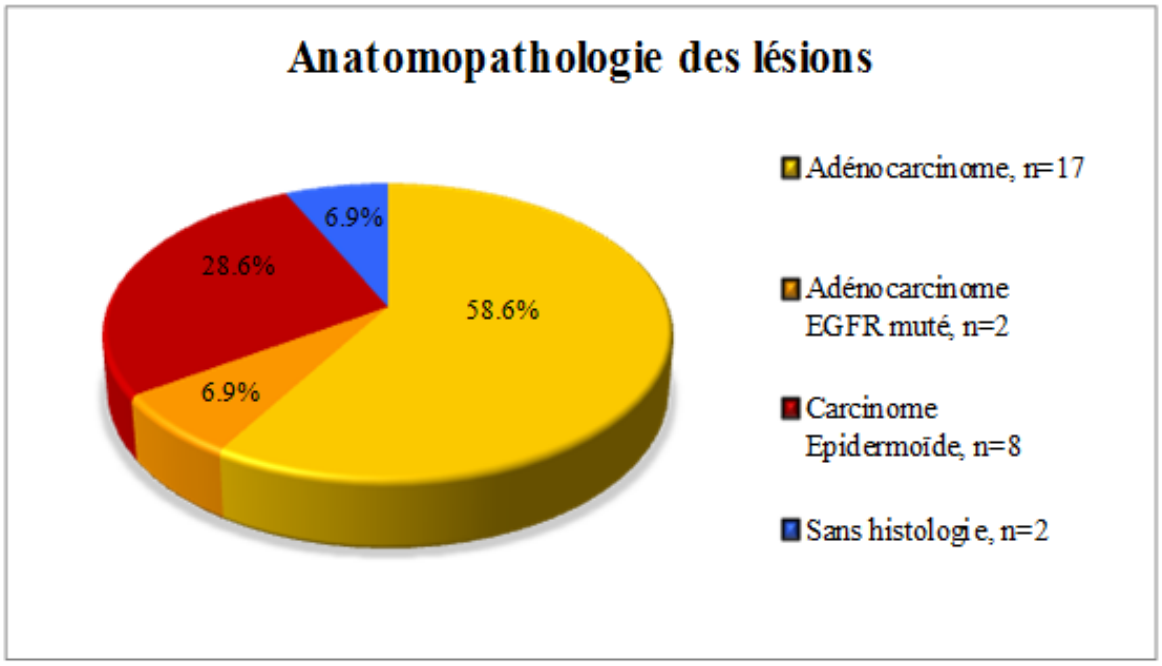


Figure 9 : Répartition selon l'histologie des CBNPC traités, n=29.

Stade TNM (Figure 10) :

- 45% (n=13) des patients présentaient un CBNPC à un stade localisé
  - 11 stades IA,
  - 2 stades IB.
- 25%, soit 7 patients, ont été pris en charge à un stade localement avancé :
  - 3 stades IIIA,
  - 4 stades IIIB.

- Neuf autres patients présentaient une pathologie d'emblée métastatique (pour chaque patient, il s'agissait d'une métastase unique accessible à un traitement local) :
  - 5 au niveau thoracique (M1a),
  - 4 en extra-thoracique :
    - 2 métastases cutanées,
    - 1 osseuse
    - 1 encéphalique

La majorité des lésions primitives (65.5%, n=19) étaient classées T1. Il y avait aussi 6 lésions classées T2, une T3, et une T4 au moment du diagnostic. Deux lésions étaient classées Tx car péri-hilaires et formant un complexe ganglio-tumoral.

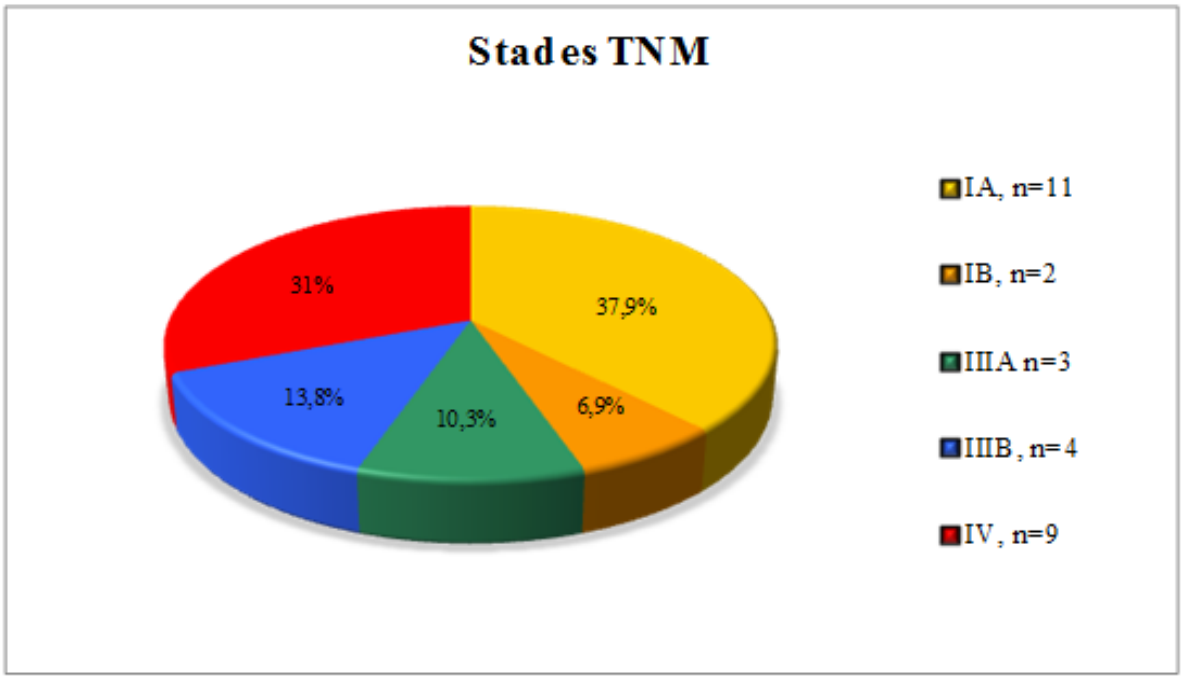


Figure 10 : Répartition des patients selon leur stade TNM, n=29.

Traitements associés (Figure 11) :

Sur les 16 patients pris en charge à un stade avancé ;

- Quinze ont été traités préalablement par traitement systémique :
  - 13 par chimiothérapie comprenant un doublet à base de sels de platine (dont un en néo-adjuvant d'une chirurgie),
  - 2 par thérapies ciblées.
- L'ensemble des métastases à distance ont été traitées localement :
  - 2 par métastasectomie (lésions cutanées)
  - 2 par irradiation (encéphale et os).
- Un patient a été préalablement opéré par lobectomie (après radio-chimiothérapie néo-adjuvante).

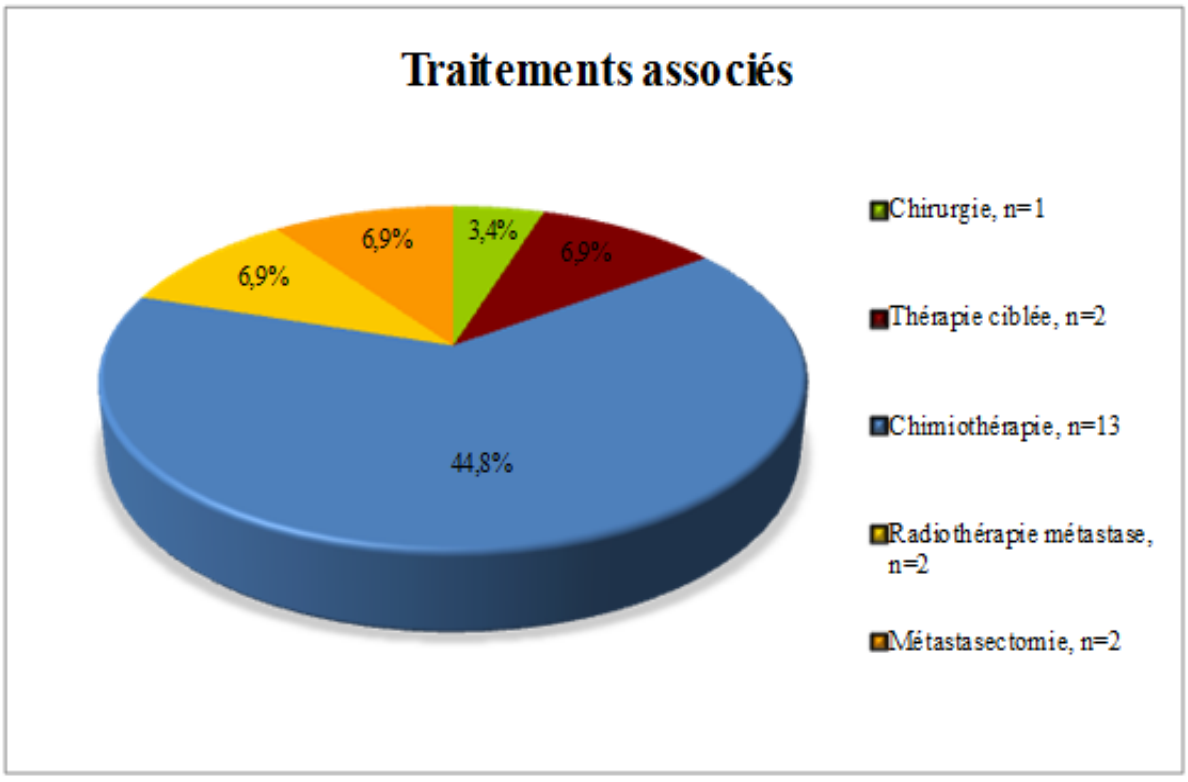


Figure 11 : Traitements associés aux traitements locaux radiothérapie-radiofréquence.

Patients aux antécédents de néoplasie bronchiques :

Quatorze patients avaient déjà été traités pour une autre néoplasie broncho-pulmonaire a moment de l'étude (Annexe 12);

- 30% des patients (n=4), présentaient un stade localisé IA. Un patient a été traité par radiofréquence, les trois autres opérés.
- Neuf patients avaient été pris en charge à un stade localement avancé :
  - 6 présentaient un stade IIIA. Ils ont reçu une radio-chimiothérapie concomitante. Deux d'entre eux, ont ensuite été opérés.
  - 3 patients étaient à un stade IIIB. Ils ont tous été traités par chirurgie et radiothérapie.
- Un patient présentait un nodule pulmonaire controlatéral à la lésion primitive et avait été classé initialement stade IV (T1bN0M1a). Il a été traité par radio-chimiothérapie.

L'histologie prédominante était l'adénocarcinome dans 57.1% des cas (n=8), puis le carcinome épidermoïde dans 28.6% des cas. Un patient présentait un carcinome bronchique à petites cellules et un autre avait été traité sans preuve histologique du fait de sa fonction respiratoire.

Sur les 14 patients ayant déjà été traités pour un cancer bronchique ;

- Douze ont présenté un nouveau cancer bronchique localisé (IA ou IB).
- Pour les 2 autres la pathologie était d'emblée métastatique.

Les 10 patients (71.4%) qui avaient été irradiés lors de leur premier cancer ont présenté une nouvelle lésion à un stade localisé. Ils ont pu bénéficier d'un traitement local par radiofréquence.

iii. Séquences thérapeutiques

Les 29 patients de notre série ont été répartis en groupe en fonction de l'indication du traitement (Figure 12) :

- Dix-neuf patients (65.5%) ont été traités par l'association radiothérapie et radiofréquence au cours de la prise en charge de la même néoplasie :
  - Cinq à visée curative en combinant les deux traitements locaux chez des patients ne pouvant bénéficier d'un traitement complet par radiothérapie (groupe 1).
  - Six pour traitement local de clôture après bonne réponse au traitement standard (groupe 3).
  - Huit dans le cadre d'un traitement de rattrapage sur une progression isolée (groupe 4).
- Dix patients (34.5%) ont reçu ces traitements « à distance » : après irradiation dans le cadre de leur premier cancer, ils ont été traités par radiofréquence pour la prise en charge d'une nouvelle néoplasie bronchique (groupe 2).

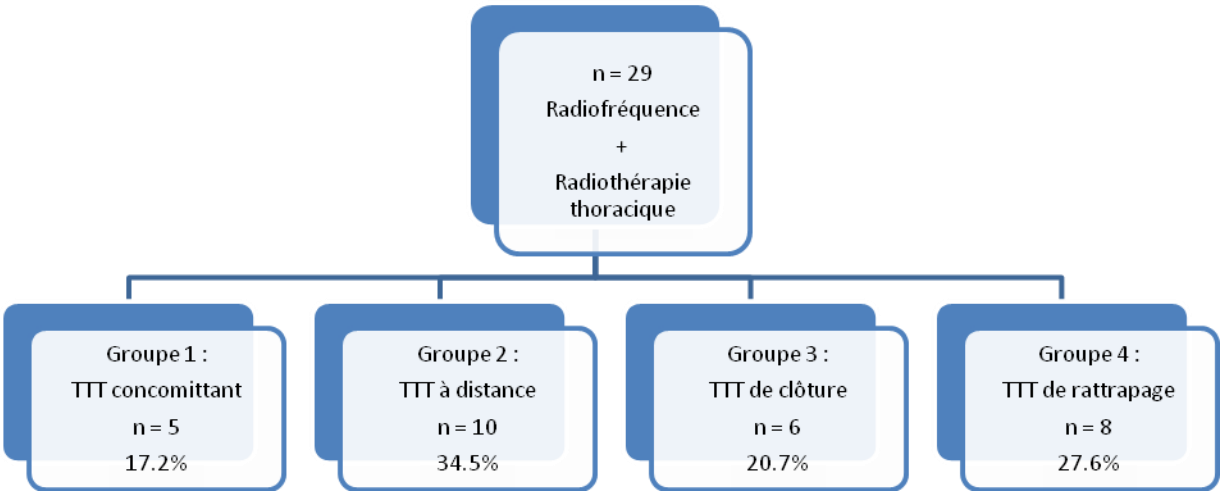


Figure 12 : Répartition des 29 patients selon la séquence thérapeutique reçue.

Groupe 1 : traitement concomitant

Cinq patients (17.2%) ont reçu un traitement par radiofréquence et radiothérapie dans le cadre de maladies localement avancées pour lesquelles un traitement standard était contre-indiqué.

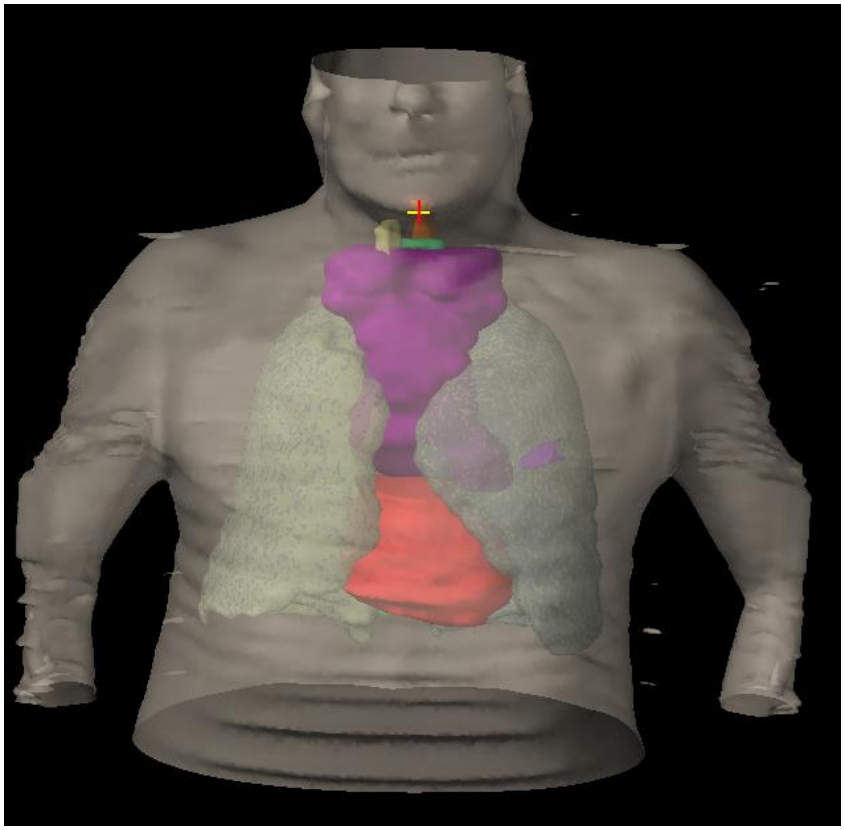
- Un patient avait 2 lésions localisées T1a, bilatérales, et présentait une contre-indication respiratoire à la chirurgie. Une irradiation thoracique bilatérale n'était pas possible du fait du volume pulmonaire sain à irradier (pas de radiothérapie stéréotaxique au moins de la prise ne charge) : une des lésions a était traitée par radiofréquence et l'autre par radiothérapie conformationnelle.

- Les quatre autres patients étaient des stades IIIA et IIIB dont un était muté sur le gène de l'EGFR. Ils présentaient des lésions primitives T1a (n=3) et T2 (n=1), distales, associées à des adénopathies classées N2 (n=2) ou N3 (n=2) (Tableau 4). Du fait de tumeurs primitives trop distales, le volume d'irradiation théorique nécessaire pour couvrir à la fois les adénopathies et la lésion primitive était trop important (Figure 13-14). La lésion T a donc été traitée par radiofréquence et les adénopathies irradiées (radiothérapie externe conformationnelle).

Traitement concomitant	**Fréquence n=5**	**Radiofréquence**	**Radiothérapie**
Stade		*Localisation*	*Localisation*
2xT1a	1	T	T
T1aN2	1	T	N
T1aN3	2	T	N
T2N2	1	T	N

Tableau 4 : Répartition des patients du groupe traitement concomitant selon leur stade TNM, les traitements reçus et leurs localisations.

Exemple patient groupe 1 :



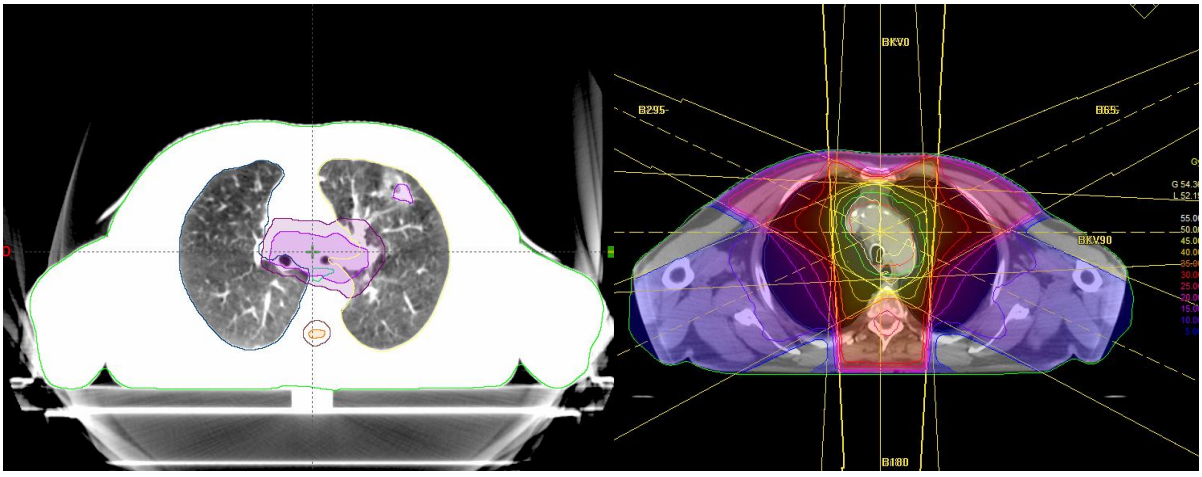


Figure 13 : Reconstruction 3D, scanner de centrage, et simulation de traitement (3 faisceaux) d'un patient T1bN3 avec une lésion primitive distale. *Une grande partie du poumon sain est irradié rien qu'en traitant le volume médiastinal.*

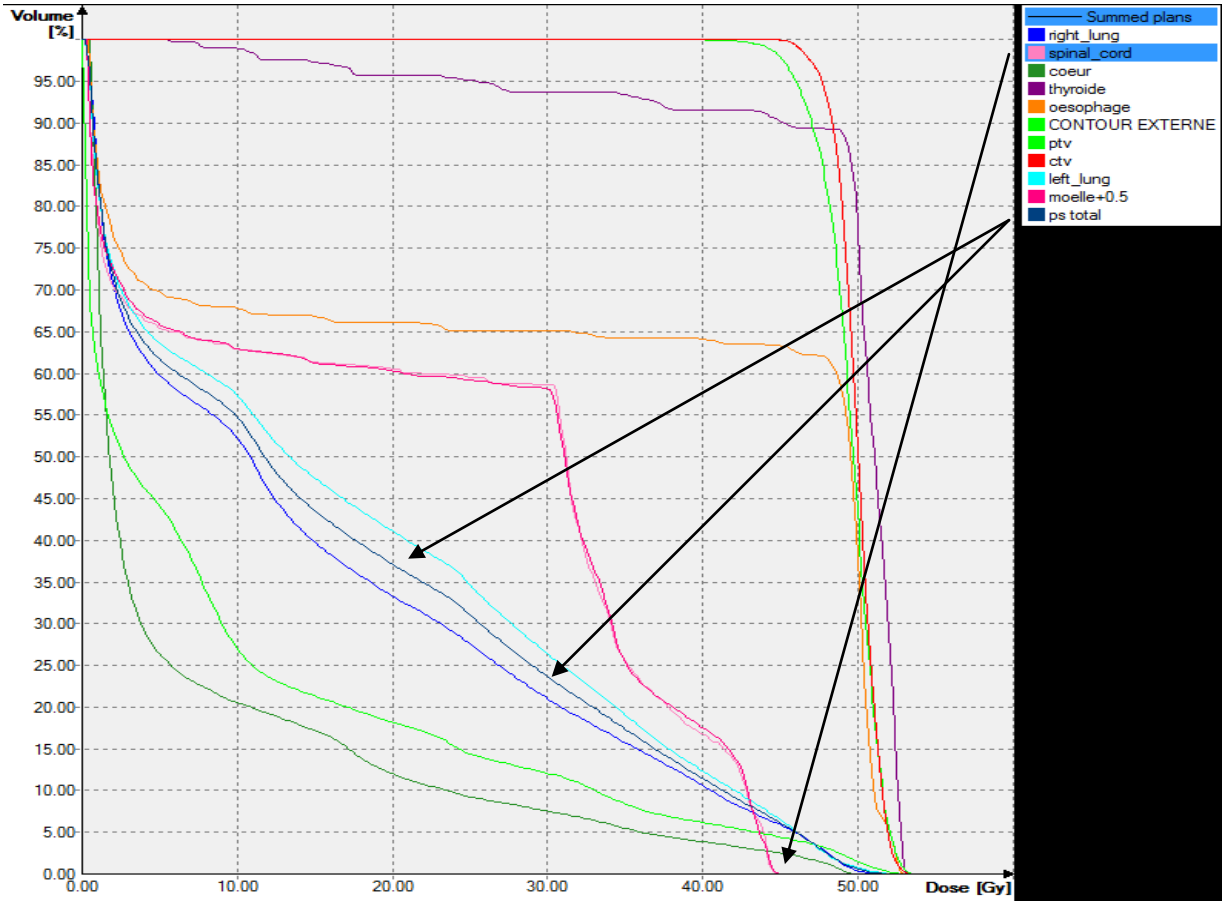


Figure 14 : Histogramme dose/volume d'un patient traité par radio-chimiothérapie médiastinale d'un CBNPC classé T1bN3M0. *V20 poumon = 33Gy, V30 poumon = 22Gy, Moelle = 44Gy. Après irradiation médiastinale il n'est pas possible d'irradier la lésion T, les doses limites étant atteintes sur le poumon sain et la moelle.*

Groupe 2 : traitement à distance

Ce groupe comprend 10 patients (34.5%) ayant tous un antécédent de néoplasie bronchique irradiée à un stade avancé et qui présentent une nouvelle lésion pulmonaire prise en charge à un stade localisé (stade IA ou IB) (Tableau 5).

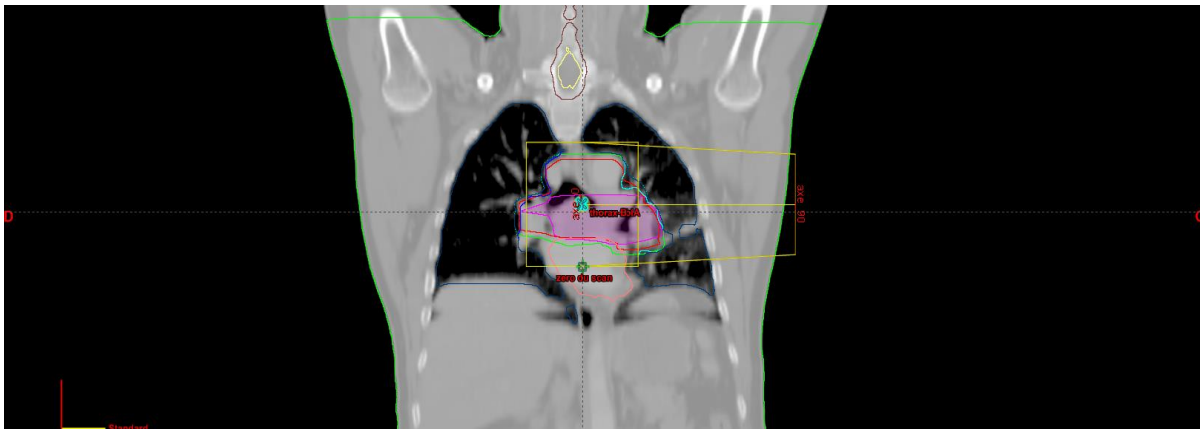
- Neuf patients avaient déjà été traités dans le cadre d'une néoplasie bronchique à un stade localement évolué (IIIA-IIIB).
- Un des patients présentait un nodule controlatéral à la lésion primitive et avait été classé stade IV.

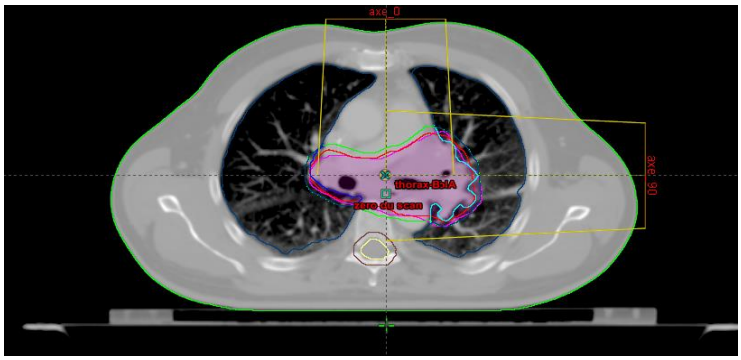
Traitement à distance	Fréquence n=10
Antécédent de néoplasie bronchique	
	ATCD - Stade
IIB	1
IIIA	6
IIIB	2
IV	1
	ATCD -Traitements
Chirurgie	5
Chimiothérapie	7
Radiothérapie	10
Médiastin seul	3
Médiastin + Homolatéral nouvelle lésion	4
Médiastin + Controlatéral nouvelle lésion	3
Nouvelle néoplasie bronchique	*Stade*
IA	8
IB	2

Tableau 5 : Caractéristiques tumorales, traitements reçus et sites de traitement pour les patients traités par radiofréquence pour nouveau cancer bronchique après ATCD d'irradiation thoracique, n=10.

Lors de la découverte de la lésion actuelle, les patients présentaient tous une contre-indication à une prise en charge chirurgicale (8 insuffisances respiratoires, 1 comorbidité cardiovasculaire, 1 refus). L'ensemble des patients avaient été irradiés au niveau médiastinal lors du premier traitement, dont 4 sur un volume incluant le médiastin et une lésion pulmonaire homolatérale à la nouvelle lésion. Une nouvelle irradiation n'était pas possible du fait des volumes déjà irradiés avec atteinte des doses limites pour le poumon sain et/ou la moelle épinière (Figure 15). Un traitement local par radiofréquence a donc été réalisé sur la nouvelle lésion.

Exemple patient groupe 2 :





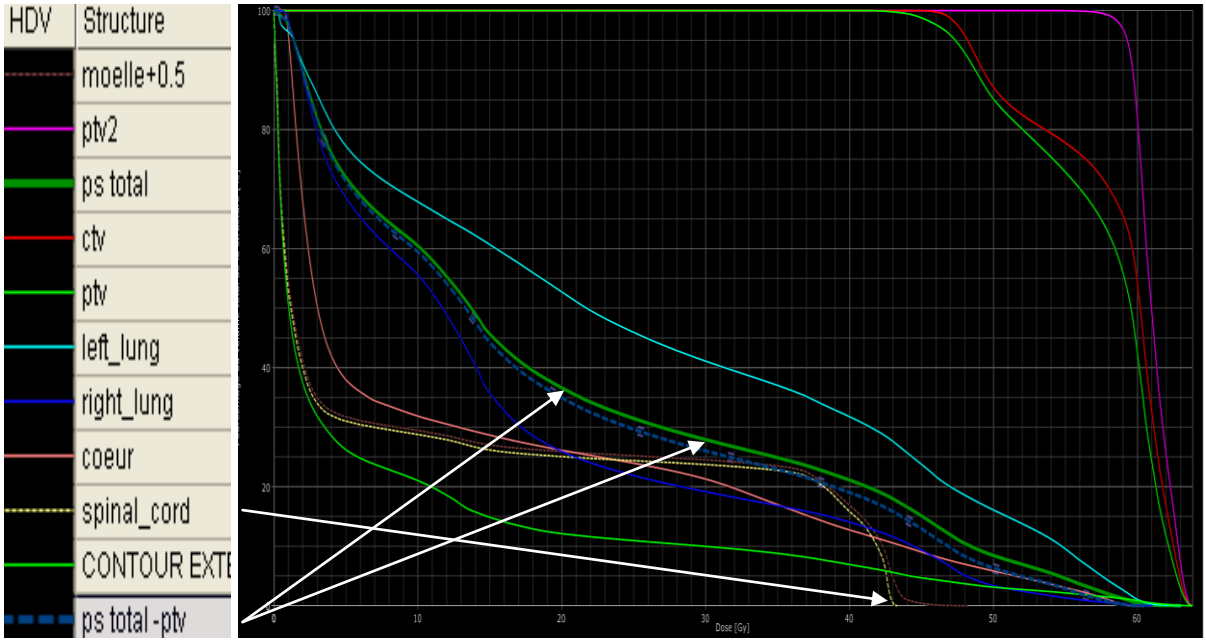


Figure 15 : Histogramme dose/volume et scanner de centrage (champs placés) d'un patient traité par radio-chimiothérapie CBNPC classé T3N3M0.*V20 poumon = 32Gy, V30 = 29Gy, Moelle = 43Gy. En cas de nouvelle lésion au niveau thoracique une irradiation serait trop risquée au niveau pulmonaire du fait de doses limites déjà atteintes lors de l'ancienne irradiation.*

Groupe 3 : traitement de clôture :

Six patients ont été traités par radiothérapie et radiofréquence dans le cadre d'un traitement local de clôture (4 ADK, 2 épidermoïdes). L'ensemble des patients étaient classés stade IV au diagnostic (Tableau 6) :

- Quatre d'entre eux présentaient des métastases pulmonaires.
- Deux des métastases extra-thoraciques (os et encéphale).

Une bonne réponse avait été obtenue après chimiothérapie (et irradiation des métastases à distance) :

- Chez 5 patients les lésions primitives avaient régressé en taille et étaient accessibles à un traitement par radiofréquence (19-35mm). Les adénopathies pouvaient être traitées par radiothérapie, et les métastases pulmonaires avaient complètement disparues après traitement général.
- Un patient a été traité par radiothérapie sur le complexe ganglio-tumoral et par radiofréquence sur une lésion résiduel classée M1a.

L'objectif était de traiter les lésions résiduelles afin d'obtenir un bon contrôle local et de prolonger au maximum la survie sans progression ainsi que l'intervalle libre entre deux chimiothérapie.

Traitement de clôture n = 6	**Chimiothérapie**	
	Radiothérapie	**Radiofréquence**
Stade	*Localisation*	*Localisation*
TxNxM1a	T + N	M1a
TxNxM1a	T + N	M1a
T1N3M1a	T + N	M1a
T3N2M1a	N	T
T2N2M1b encéphale	N	T
T3N2M1b os	N	T

Tableau 6 : Stades TNM, traitements reçus et sites de traitement pour les patients pris en charge dans le cadre d'un traitement de clôture, n=6.

Groupe 4 : traitement de rattrapage

Huit patients ont été traités par l'association radiothérapie radiofréquence dans le cadre d'un rattrapage sur une lésion évolutive unique, localisée, après traitement par l'une ou l'autre des techniques (Tableau 7). L'objectif était de traiter les rechutes localement afin de retarder la mise en place d'un traitement systémique.

- Deux patients pris en charge à un stade localisé, contre-indiqués à une chirurgie, ont été initialement irradiés sur leur lésion primitive puis traités par radiofréquence après récidive localisée (un en zone irradiée, l'autre dans le même lobe). Dans ces conditions l'objectif du traitement local était curatif.
- Trois patients présentant un CBNPC localement avancé et traités par radiothérapie seule ou radio-chimiothérapie ont rechuté (2 en zone irradié, 1 dans le même poumon). Ils ont été traités par radiofréquence afin de contrôler cette rechute unique sans avoir recours à un traitement systémique.
- Trois patients initialement métastatiques (2 M1b (cutané) et 1 M1a) ont été traités par chimiothérapie (et métastasectomie pour les M1b) puis radiofréquence de la lésion primitive permettant d'obtenir une réponse complète. Ces patients avaient la particularité de présenter des métastases uniques au diagnostic, associées à de petites lésions primitives (T1), sans adénopathies retrouvé (N0). L'objectif du traitement était donc curatif. Ces 3 patients ont bénéficié d'une irradiation de rattrapage suite à une rechute médiastinale pour deux d'entre eux, et sur cicatrice de radiofréquence pour le troisième.

Traitement de rattrapage	Fréquence n=8
	Stade initial
IA	2
IIIA	1
IIIB	2
IV	3
	Traitement reçu initialement
Radiothérapie seule	3
RT-chimiothérapie	2
RF-chimio	1
RF-chimio + traitement métastase	2
	Traitement de rattrapage + site de récidive
Radiothérapie	3
Médiastin	2
Zone de RF	1
Radiofréquence	5
Zone irradiée	3
Autre lobe	2

Tableau 7 : Descriptif stade et traitements des 8 patients traités localement dans le cadre d'un rattrapage, n=8.

3b. Traitements

i. Radiofréquence

Au cours de notre étude 29 lésions ont été traitées par radiofréquence soit initialement, soit après chimiothérapie, radiothérapie, et/ou chirurgie. La technique a été réalisée en zone irradiée dans 3 cas (10.3%).

La médiane de taille des lésions traitées était de 20mm (10 - 36mm), et la durée d'hospitalisation de 3 jours (2-9 jours) (Tableau 8).

Complications

Dix-neuf patients (65.5%) ont présenté au moins une complication. Vingt-deux événements ont été rapportés, 18 complications immédiates et 4 à distance (Figure 16).

Concernant la gravité des complications nous retenons 14 événements de grade 1, 5 de grade 2-3, et 1 de grade 5. Un patient (3.4%) est décédé d'une pleurésie purulente avec choc septique et défaillance multi-viscérale 2 mois après le geste de radiofréquence.

- La complication la plus fréquente est le pneumothorax chez 9 patients (31%), dont 5 ont nécessité une pose de drain thoracique (17.2%). L'ensemble des pneumothorax étaient complètements résorbés au scanner de contrôle à 1 ou 3 mois.
- Des pleurésies ont été retrouvées chez 6 patients. Une seule était purulente, et a dû être drainée. Les autres pleurésies, minimes (lame liquidienne), semblaient réactionnelles et n'ont pas nécessité d'évacuation.
- Nous rapportons aussi un cas d'hémoptysie et un cas de fistule broncho-vasculaire.
- A long terme, des douleurs résiduelles étaient présentes chez 3 patients (10.3%).

L'impact du traitement par radiofréquence sur la fonction respiratoire n'a pu être étudié faute de données sur les VEMS pré et post-traitement pour l'ensemble des patients.

Sur les 4 patients traités sur récidive en zone irradiée un seul a présenté une complication (pleurésie).

	Fréquence n=29	**Pourcentage**
	Taille de la lésion	
Médiane, en mm	20 (Min-Max : 10-36)	
	Durée d'hospitalisation	
Médiane, en jours	3 (Min-Max : 2-9)	
	Complications	
Non	10	34.4%
Oui	19	65.5%

Tableau 8 : Descriptif traitement par radiofréquence, n=29.

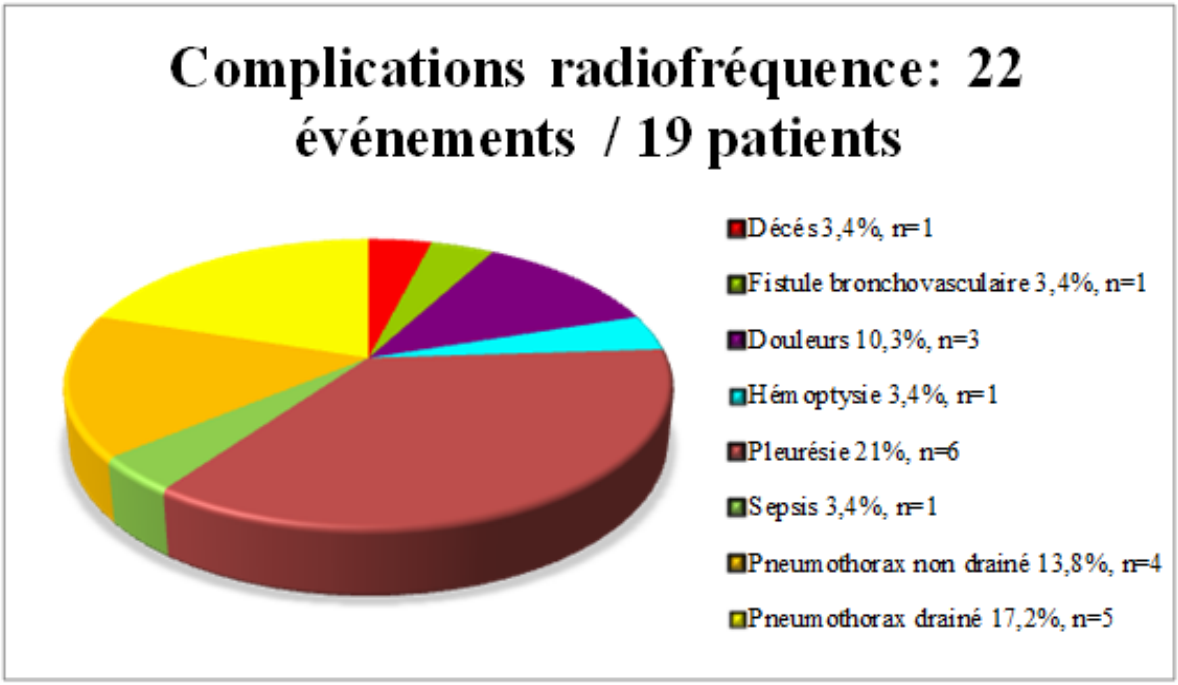


Figure 16 : Complications de la radiofréquence ; 25 événements chez 19 patients.

Contrôle local

Sur les 29 patients traités dans notre série, 4 (13.8%) ont rechutés localement sur la cicatrice de radiofréquence, soit un contrôle local de 86.2% au cours du suivi médian de 29.4 mois.

Trois patients appartiennent au groupe 4, ils ont été traités dans le cadre d'un traitement de rattrapage sur récidive localisée.

- Deux patients étaient métastatiques d'emblée au niveau cutané. Ils avaient été traités par chimiothérapie, métastasectomie, et radiofréquence de leur lésion primitive (20 et 29mm). Après récidive sur la cicatrice de radiofréquence, ils ont bénéficié d'une irradiation de cette zone.
- Le 3éme patient avait été traité par radio-chimiothérapie et chirurgie pour une lésion classée T4N2, puis par radiofréquence sur une récidive unique au niveau thoracique. Il a rechuté sur la cicatrice de radiofréquence et bénéficié d'un retraitement par radiofréquence

Le 4ème patient est issu du groupe 2 ; il avait été traité pour un adénocarcinome localement avancé par radio-chimiothérapie. Secondairement il a présenté une nouvelle lésion T1a traitée par radiofréquence. Il a ensuite récidivé sur la cicatrice de radiofréquence et été traité une nouvelle fois par radiofréquence.

ii. Radiothérapie

Sur les 29 patients traités par radiothérapie (Tableau 9) :

- Vingt-deux ont été traités par irradiation médiastinale ; 50% unique, 50% en association à une lésion lobaire.
- Des lésions primitives ont été irradiées chez 7 patients (24.1%).

Dans la majorité des cas l'irradiation a été réalisée en condition conformationnelle (93.1%). Deux patients ont bénéficié d'une irradiation stéréotaxique, l'un en première intention sur lésion T1a, l'autre lors d'une récidive isolée sur cicatrice de radiofréquence.

La dose moyenne délivrée était de 60.2Gy (Min 44 – Max 70). Aucune complication notable de la radiothérapie, à court ou long terme, n'a été retrouvée.

	Fréquence	**Pourcentage**
	Localisation	
Médiastin	22	75.9%
Médiastin + lésion primitive	11	37.9%
Médiastin seul	11	37.9%
Lésion primitive seule	7	24.1%
	Type de radiothérapie	
Conformationnelle	27	93.1%
Stéréotaxique	2	6.9%
	Dose reçue	
Dose moyenne, en Gray	60.2	Min-Max : 44-70

Tableau 9 : Descriptif radiothérapie : zone traitée, conditions de traitement et doses reçues, n=29.

Concernant le contrôle local en zone irradié, 7 patients ont rechutés en zone déjà traitée par radiothérapie au cours du suivi, soit un contrôle local de 75.9% sur 29.4 mois.

- Un patient a rechuté au niveau médiastinal après irradiation de cette zone.
- Quatre patients ont rechuté après irradiation sur un complexe ganglio-tumoral comprenant des adénopathies médiastinales et la lésion primitive ;
- Un patient a rechuté au niveau médiastinal,
- Les 3 autres ont présenté une rechute au niveau de leur lésion primitive (classées initialement T1, T2 et Tx).
- Enfin, 2 patients ont rechuté sur la lésion primitive (classée initialement T1a dans les 2 cas) après irradiation de celle-ci.

3c. Suivi des patients

Le suivi médian de notre série est de 29.4 mois (19,1 – 56,5). Au cours de cette période 17 rechutes (58.6%) ont été notées, et 10 patients sont décédés (34.5%). Aucun patient n'a été perdu de vue.

i. Survie sans progression

Après réalisation des 2 traitements, 17 patients (58.6%) ont présenté une rechute au cours du suivi (Tableau 10).

La survie sans progression à 12, 24, et 36 mois est estimée respectivement à 82% (IC95% : 62-92), 40.5% (IC95% : 20.4-60), et 34.7% (IC95% : 15.6-54.7) (Figure 17).

- Cinq patients (29.4%) ont rechuté localement sur zone traitée : 2 sur cicatrice de radiofréquence et 3 en zone irradiée.
- Deux patients (11.8%) ont rechuté au niveau régional médiastinal après traitement d'une lésion localisée.
- Dix patients (58.8%) ont présenté des métastases à distance au cours du suivi.

Les rechutes localisées ou régionales ont été prises en charge par radiothérapie ou radiofréquence. Les patients progressant à distance ont reçu une chimiothérapie ou une thérapie ciblée (pour les 2 patients mutés sur le gène de l'EGFR).

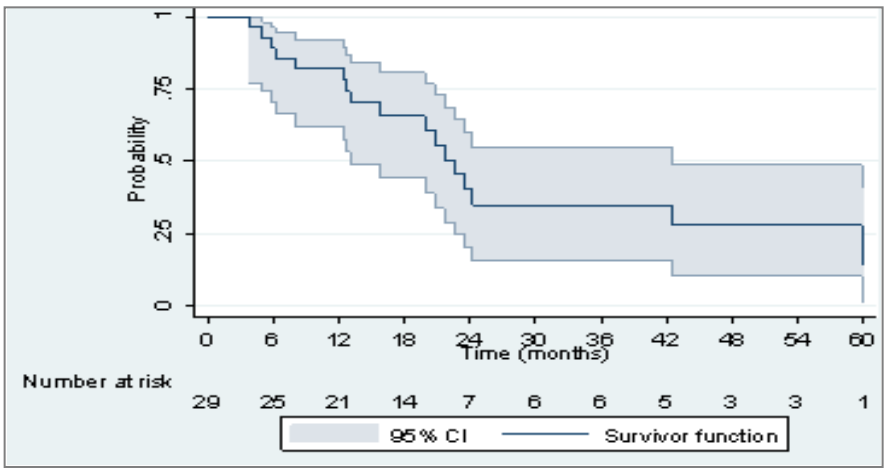


Figure 17 : Survie sans progression tous groupes confondus.

Survie sans progression selon l'indication de traitement (Tableau 10)

- **Groupe 1**

Dans le cadre du traitement combiné 2 patients sur 5 (40%) ont rechutés à distance à 8 et 22 mois.

- Un patient a présenté une métastase cérébelleuse unique traitée par radiothérapie de l'encéphale et chimiothérapie. Ce patient avait été traité par radiofréquence et radiothérapie stéréotaxique pour 2 adénocarcinomes T1a synchrones.
- Le 2ème a rechuté en multi-site d'un adénocarcinome classée T1aN3M0 présentant une mutation du gène de l'EGFR. Un traitement par thérapie ciblée a été repris.

- **Groupe 2**

Sur les 10 patients ayant bénéficié d'une radiofréquence pour CBNPC localisé après irradiation d'une néoplasie ancienne ; 2 patients, soit 20%, ont rechutés au cours du suivi.

- Le 1er patient a rechuté localement sur la cicatrice de radiofréquence à 2 mois du traitement. Il a été retraité par radiofréquence.
- Le 2ème patient a progressé à 42 mois, en multi-site, et traité par chimiothérapie.

- **Groupe 3**

L'ensemble des 6 patients initialement métastasique (100%) traités par radiofréquence et radiothérapie en clôture après traitement général ont rechuté durant la période de suivi.

- Sous forme localisée pour 3 d'entre eux (en zone irradiée pour les 3).
- Sous forme métastatique pour les 3 autres.

Un patient a été traité par radiofréquence sur la rechute localisée. Les 5 autres patients ont reçu une chimiothérapie. La médiane de survie sans progression était de 15.8 mois (IC95% : 5.8-non atteinte)

➢ **Groupe 4**

Sept des 8 patients (87.5%) traités dans le cadre d'un rattrapage sur une évolution localisée ont rechuté avec une médiane de survie sans progression de 12.7 mois (IC95% : 3.7-22.7) :

- Un patient a récidivé sur la cicatrice de radiofréquence et a bénéficié d'une irradiation de rattrapage.
- Deux patients ont évolué au niveau régional, médiastinal, et ont été irradiés.
- Quatre ont présenté des métastases à distance : 3 d'entre eux ont reçu une chimiothérapie standard, le dernier a été traité par thérapie ciblée et radiothérapie médiastinale.

	Fréquence n=17/29	**Pourcentage**
	Survie sans progression	
Médiane en mois	22.7 IC95%(13-42.5)	
	Localisation de la rechute n=17	
Zone de radiofréquence	2	11.8%
Zone irradiée	3	17.6%
Régional/thoracique	2	11.8%
A distance	10	58.8%
	Traitements de la rechute n=30	
Radiothérapie	5	16.7%
Radiofréquence	2	6.7%
Chimiothérapie	13	43.3%
Thérapie ciblée	2	6.7%
	Nombres de rechutes / groupe	
Groupe 1, n=5	2	40%
Groupe 2, n=10	2	20%
Groupe 3, n=6	6	100%
Groupe 4, n=8	7	87%

Tableau 10 : Descriptif des rechutes après réalisation des 2 traitements, n=17/29.

ii. Survie globale

Dix patients (34.5%) sont décédés au cours du suivi (Tableau 11).

La survie globale à 12, 24 et 36 mois est estimée respectivement à 85.94% (IC95% : 66.7-94.5), 74.0% (IC95% : 52.8-86.7), et 74% (Figure 18).

- Sept patients (24.1%) sont décédés de l'évolution de leur CBNPC.
- Un patient (3.4%) est décédé des complications de la radiofréquence.
- Les causes de décès des 2 derniers patients n'étaient pas en lien avec leur pathologie néoplasique.

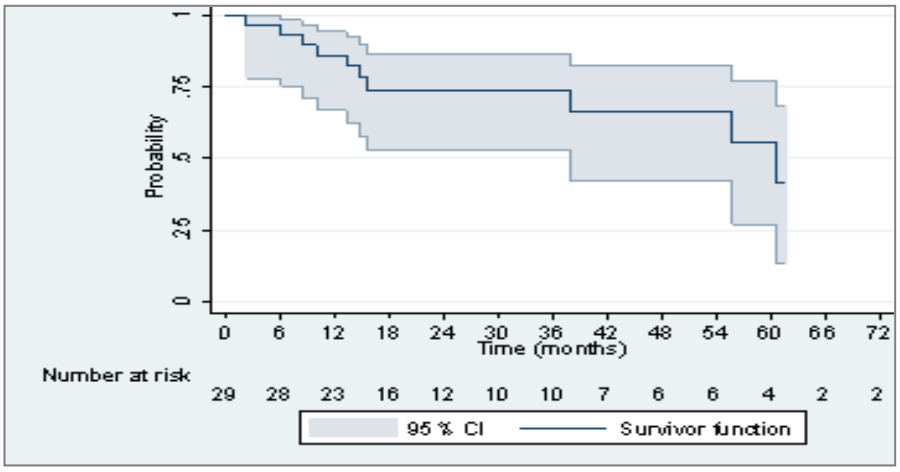


Figure 18 : Survie globale tous groupes confondus.

Survie globale selon les groupes de traitement (Tableau 11)

- **<u>Groupe 1</u>**

  Dans le cadre du traitement combiné, 2 patients sur 5 sont décédés (40%).

  - Un des patients est décédé au cours d'une intervention chirurgicale sans lien avec sa pathologie, il avait présenté une récidive multi-site traitée par radio-chimiothérapie.
  - Le second patient est décédé dans les suites d'un choc septique avec défaillance multi-viscérale après traitement par radiofréquence.

Le patient qui avait récidivé en multi-site et traité par thérapie ciblée est toujours en vie.

- **Groupe 2**

Un patient sur 10 est décédé après rechute multi-site. Ce patient avait été traité par radio-chimiothérapie dans le cadre d'un adénocarcinome bronchique T1bN3M0. Deux ans plus tard il présentait un nouvel adénocarcinome dans un autre lobe du même poumon traité par radiofréquence. Une rechute métastatique avait été diagnostiquée 5 ans après et prise en charge par chimiothérapie.

- **Groupe 3**

Quatre des 6 patients (66.7%) traités par radiofréquence et radiothérapie en clôture après traitement général d'un CBNPC sont décédés.

Ces 4 patients, tous initialement métastatiques (3 M1a et 1 M1b os), ont rechuté ;

- sous forme localisée pour l'un d'entre eux,
- sous forme métastatique pour les 3 autres.

Les 4 patients avaient été traités par chimiothérapie lors de la rechute.

- **Groupe 4**

Trois des 8 patients (40%) traités localement dans le cadre d'un rattrapage sont décédés.

- Deux des patients avaient présenté une rechute multi-site traitée par chimiothérapie. L'un d'eux est décédé d'une altération de l'état général liée à l'évolution de sa maladie, l'autre d'un infarctus du myocarde non liée directement à sa pathologie néoplasique.
- Le 3ème patient avait présenté une rechute localisée au thorax. Le traitement par radio-chimiothérapie n'a pu contrôler la maladie.

Les 3 patients métastatiques du groupe sont toujours en vie (1 M1a et 2 M1b cutané).

	Fréquence n=10/29	Pourcentage
	Survie globale	
Médiane en mois	60.7 IC95% (37,9-non calculable)	
	Causes de décès	
Complication Rf	1	3.4%
Evolution néoplasie	7	24.1%
Autre	2	6.9%
	Nombres de décès / groupe	
Groupe 1, n=5	2	40%
Groupe 2, n=10	1	10%
Groupe 3, n=6	4	66.7%
Groupe 4, n=8	3	60%

Tableau 11 : Descriptif des décès après réalisation du traitement combiné, n=10/29.

N° patient	Fumeur	Sexe	ATCD néo stade	ATCD néo TNM	ATCD TTT	Stade PEC	TNM PEC	Traitement reçu	Rechute	Traitement rechute	Cause décès
Groupe 1 : traitements concomitants											
1	+	M				IA	T1a synchrones	RT-RF	Encéphale	RT encéphale	Autre
18	+	F				IIIA	T1aN2	RT-RF			RF
3	+	F					T2N2	RT-RF			
4	-	M				IIIB	T1N3	RT-RF	Multi-site	Th. Ciblée	
8	+	F					T1N3*	RT-RF			
Groupe 2 : traitements à distance											
15	+	M	IIB	T3	RT-Chir	IA	T1a	RF			
16	-	F	IIIA	T2N2	RT-C		T2a	RF			
22	-	F		T2N2	RT-C-Chir		T2a	RF			
25	-	F		T2N2	RT-C-Chir		T1b	RF			
5	+	M		T3N2	RT-C		T1a	RF			
9	+	F		T3N2	RT-C		T1a	RF			
10	0	M		T3N2	RT-C		T1a	RF			
27	-	M	IIIB	T1N3	RT-Chir		T1a	RF	Cicatrice RF	RF	
29	-	M		T1N3	RT-Chir		T1a	RF	Multi-site	C	Néo
23	+	F	IV	T1bM1a	RT-C		T1b	RF			
Groupe 3 : : traitement de clôture											
7	+	F	IA	T1a	Chir	IV thorax	TxNxM1a	RT(TN)-RF(M)-C	Zone RT	RF	
13	-	M					TxNxM1a	RT(TN)-RF(M)-C	Multi-site	C	Néo
28	-	M					T1N3M1a	RT(TN)-RF(M)-C	Zone RT	C	Néo
17	-	M					T3N2M1a	RT(N)-RF(T)-C	Zone RT	C	
6	-	M	IA	T1a	Chir	IV distance	T2N2M1b enc	RT(N)-RF(T)-C	Multi-site	C	Néo
19	+	F					T3N2M1b os	RT(N)-RF(T)-C	Multi-site	C	Néo
Groupe 4 : rattrapage											
N° patient	Tabac	Sexe	ATCD Néo	ATCD TTT	Stade initial	TNM	TTT 1ère intention	Localisation rechute	TTT rattrapage	Rechute	Traitement	Décès
2	+	M	T1a	Chir	IA	T1a	RT	Zone RT	RF			
11	0	M	T1a	RF		T1a	RT	Zone RT	RF	Multi-site	C	Néo
20	0	M			IIIA	T2N2	RT	Zone RT	RF	Multi-site	C	Néo
21	-	M			IIIB	T4N2	RT-C-Chir	Thorax	RF	Cicatrice RF	RF	
26	+	M				T1N3	RT-C	Zone RT	RF	Médiastin	RT-C	Néo
14	+	F			IV thorax	T1aM1a*	RF-C	Médiastin	RT	Multi-site	Th. Ciblée-RT	
12	+	M			IV distance	T1bM1b cut	RF-C	Cicatrice RF	RT stéréo	Multi-site	C	
24	-	M				T1bM1b cut	RF-C	Cicatrice RF	RT	Médiastin	RT	

Tableau 12 : Descriptif des traitements reçus par les patients dans les 4 groupes.

TTT : traitement / RT : radiothérapie / RF : radiofréquence / C : chimiothérapie / Chir : chirurgie / Néo : néoplasie / * : patient muté sur le gène EGFR / Th ciblée : thérapie ciblée / RT stéréo : radiothérapie et condition stéréotaxique

Statut tabagique : 0 : néant, - : sevré, + : actif

4. Discussion

4a. Patients

i. Performance status OMS

90% des patients de notre étude étaient en bon état général, avec un score OMS à 0 ou 1. Aucun patient n'avait de PS à 3 ou 4.

Si ce taux de patient en bon état général semble tout à fait cohérent pour des malades pris en charge initialement et à un stade localisé, plus de 50% de nos patients avaient une pathologie au moins localement avancée dont 30% métastatiques au moment de la radiofréquence. De plus, 37% des patients (100% des métastatiques et 28% des stades localement avancés) avaient déjà reçu un traitement par chimiothérapie au moment de ce traitement. Hors, même si le nombre de lignes reçues ainsi que les molécules et les doses de chimiothérapies délivrées n'ont pu être recueillies pour chaque sujet, nous savons que certains patients peuvent ressortir affaiblis après de tels traitements.

Bien que rarement rapporté dans les séries, les PS des patients de notre étude semblent proches de ceux des patients traités dans la littérature, notamment l'étude de ***Li et al.*** (62) rapportant la prise en charge par radiofréquence, en traitement de clôture après chimiothérapie, de patients présentant un CBNPC à un stade avancé. En effet, un traitement multimodal de ce type ne pourra être proposé que s'il peut apporter un bénéfice en terme de survie, mais surtout de qualité de vie et nécessite donc de bien sélectionner les patients avant traitement.

Pour les stades localisés, nous pourrions penser que les patients étant récusés pour une chirurgie auraient un état général moins bon. Hors, les critères pour la contre-indication chirurgicale semblent souvent liés au terrain respiratoire ou à d'autres comorbidités n'entravant forcement l'état général des patients.

ii. Sexe, tabagisme, BPCO et antécédent de néoplasie bronchique

Sexe

Notre population comprend 11 hommes (38%) et 18 femmes (62%), tous atteints de CBNPC. La proportion de femme de notre étude semble plus importante que dans la réalité. Dans une étude Française étudiant l'incidence des cancers bronchiques en France de 1997 à 2003, le taux de femme était de 15.8% (95). En effet, même si le taux de cancers bronchiques chez les femmes tant à augmenter les dernières années (96), le ratio homme/femme dans les autres études de radiofréquence est plus proche du 60/40 ou 80/20 (46,62,97).

Tabac, antécédents de néoplasie bronchique et BPCO

La majorité de cette population est constituée de fumeurs (55%) ou ex-fumeurs (35%). Cette proportion (90%) de patients tabagiques ou sevrés au moment de diagnostic de cancers bronchique semble correspondre aux données de la littérature (9), de même que la répartition fumeur/ex-fumeur (98).

47% de nos patients pris en charge pour CBNPC avaient déjà été traités pour un antécédent de cancer bronchique, cette variable n'est habituellement pas rapportée dans les autres études de ce type, cependant, ce taux nous parait élevé. En effet, une revue de la littérature effectuée par ***Johnson et al.*** (99) sur les risques de développer une second CBNPC après un 1er cancer bronchique retrouve une incidence estimée à 1%/patient/an. De même, dans la série française de 2013 de ***Mordant et al.*** (106), portant sur 5846 patients pris en charge chirurgicalement pour des CBNPC, les patients aux antécédents de CBNPC ne représentaient que 21% des cas.

42.9% de nos patients aux antécédents de cancer bronchique (n=6/14) avaient toujours une consommation tabagique active au moment de la prise en charge de leur nouveau cancer. Peu d'études ont été retrouvées concernant le taux de sevrage tabagique après un diagnostic de 1er cancer bronchique et les taux semblent varier de 20 à 90% (99). Il parait légitime de se demander si le taux important de fumeurs toujours actifs après un premier diagnostic de cancer bronchique peut expliquer le taux élevé de récidives dans notre série.

28% de nos patients présentent une pathologie respiratoire à type de syndrome obstructif sachant que plus de 90% de nos patients fument ou ont déjà fumé. Ces données correspondent à celles retrouvées dans la littérature ; le risque de développer une BPCO chez des patients fumeurs serait estimé entre 20 et 50% selon les études. Du fait d'un manque d'information dans les dossiers, la consommation tabagique (estimation en paquets-année) et les valeurs du VEMS n'ont pu être recueillis pour chaque patient. Ces données pourraient être intéressantes, sachant que le risque de développer une BPCO et/ou un cancer bronchique augmente avec le nombre d'années-tabac. De même, le risque de développer un cancer bronchique pourrait varier selon la gravité de la BPCO, représentée par l'abaissement du VEMS (98).

iii. Anatomopathologie

L'ensemble des patients de notre série sont traités pour des CBNPC. Il s'agit d'adénocarcinomes bronchiques dans près de 2/3 des cas (59%). 29% sont des carcinomes épidermoïdes. 6.9% (2 patients) présentent une mutation sur le gène de l'EGFR. Ces chiffres sont concordants avec les données de la littérature sur les séries de patients traités par radiofréquence (62,100). Notre étude débutant en 2002, la recherche d'autres mutations n'a pas toujours été faite et/ou n'était pas retrouvée dans tous les dossiers (pour les patients diagnostiqués dans d'autres centres).

iv. Stade TNM

Notre série comprend 29% de patients à un stade métastatique, dont presque 14% des patients présentant une métastase à distance.

- La particularité de nos patients métastatiques à distance vient du fait qu'ils ont une métastase unique, associée à une petite lésion primitive et sans extension régionale visible. Dans ces conditions, même chez des patients métastatiques, un traitement à visée curative reste envisageable et une prise en charge par des traitements locaux justifiable (8).
- Concernant les patients présentant des métastases pulmonaires M1a, comme nous l'avons vu plus haut, bien que stade IV, le pronostic de ces patients est plus proche de

celui des patients stades III que des patients présentant des métastases à distance (16). Pour ces patients la question d'un traitement multimodal à visée curative doit donc se poser dès que celui-ci semble accessible. En effet, après une chimiothérapie dans le cadre d'une pathologie localisée au thorax, le nombre de cibles diminuant celles-ci peuvent être traité localement.

Dans notre série le nombre de nodules pulmonaires (lésion primitive comprise) au diagnostic était compris entre 2 et 6. Après bonne réponse à la chimiothérapie, pour 5 patients une seule métastase pulmonaire persistait et était accessible à un traitement par radiofréquence. Chez le dernier patient, la métastase unique avait complètement disparue après chimiothérapie. Concernant ces patients, il est légitime de se demander si lors de la prise en charge initiale nous étions réellement en présence de lésions métastatiques ou s'il s'agissait de plusieurs cancers bronchiques synchrones localisés: d'où l'absence de rechute à distance après traitements locaux…

4b. Traitement par radiofréquence

29 patients et 29 lésions ont été traités par radiofréquence au cours de notre étude, nous ne détaillons pas la dose (Watt) reçue ni le type d'aiguille utilisée en considérant que, au vue du petit nombre de patients traités et de leur hétérogénéité, nous ne pourrons démontrer leur imputabilité en cas de récidive ou non sur cicatrice de radiofréquence. Pour les mêmes raisons, la recherche de facteurs de risque influant sur le taux de contrôle local ou la survenue de complication n'est pas rapportée dans notre travail.

La durée médiane d'hospitalisation est de 3 jours (2-9jours), celle-ci semble en rapport avec les données retrouvées dans de la littérature (2 à 3 jours dans la majorité des séries) (38,44).

i. Complications

Le taux de complication est de 65.5% avec une majorité de pneumothorax (31%) dont la moitié ont nécessité une pose de drain thoracique. Ce taux de pneumothorax est proche de ceux retrouvés dans la littérature (38,43,44,46,61,62) (Tableau 13). Il correspond aussi aux

taux rapportés lors des ponctions pulmonaires simples qui varient de 15 à 45% selon les auteurs.

Dans la série de ***Nour-Eldin et al.*** (45), les facteurs identifiés comme pouvant être associés à la survenue d'un pneumothorax semblent être la présence d'un emphysème (p=0.02), la taille de la lésion traitée < 1.5cm (p=0.0008), la localisation de la lésion (nécessité de traverser plus de 2.6cm de parenchyme pulmonaire (p=0.027) et/ou de traverser une scissure (p=0.0017)).

Concernant les complications graves (grade supérieur ou égal à 3), dans sa méta-analyse, ***Antoni et al.*** (10) rapportent un taux allant de 0 à 7% selon les séries, ce taux est de 10% dans la série de ***Kashima et al.*** (46). La mortalité liée à la radiofréquence dans leur série est de 0.4%. Celle-ci semble varier de 0 à 3% selon les études. Ce taux de mortalité est comparable à ceux retrouvés lors des résections chirurgicales des lésions stade I (1.1 à 3.2%) ou lors de traitements par radiothérapie stéréotaxique (0-7.4%).

Même si la réalisation d'un traitement par radiofréquence et les complications qui en découlent restent opérateur dépendant, nos données semblent concordantes avec celles retrouvées dans la littérature.

Complications n (%) / Etude	*De Baère et al.* (30)	*Teriitehau et al.* (38)	*Kashima et al.* (46)	*Simon et al* .(61)	*Li et al.* (62)	*Chamming et al.* (44)
Procédures, n	74	244	1000	153	61	29
Décès	0	0	4 (0.4%)	4 (3%)	0	0
Complications	-	161 (66%)	696 (70%)	113 (74%)	21 (34%)	28 (96%)
Pneumothorax	40 (54%)	144 (60%)	445 (44%)	52 (34%)	-	21 (72%)
Drainé	7 (9%)	29 (12%)	224 (22%)	34 (22%)	8 (13%)	2 (7%)
Non drainé	33 (45%)	71 (29%)	221 (22%)	18 (12%)	-	19 (65%)
Pleurésie	-	2 (8%)	23 (2%)	-	-	2 (7%)
Hémoptysie	7 (10%)	12 (5%)	60 (6%)	6 (4%)	-	0

Tableau 13 : Résumé des taux de complications de la radiofréquence retrouvés dans la littérature.

ii. Contrôle local

Dans notre série le contrôle local au cours du est de 86.2%. Ce taux est difficilement comparable à ceux d'autres techniques comme la chirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique étant donné le nombre de patients traités à un stade avancé de la maladie au cours de notre étude.

Par rapport aux autres série de radiofréquence, la comparaison est difficile aussi vu l'hétérogénéité de nos patients. En effet, de nombreux facteurs prédictifs de bon contrôle local ont été étudiés, notamment le lien entre la taille de la tumeur ou le stade de la maladie et une récidive locale.

Ambrogi et al. (59) retrouvent un contrôle local de 59.3% au cours de leur suivi médian de 47 mois.

Lanuti et al. (101) mettent en évidence des récidives locales chez 33% des patients au cours de leur suivi médian de 32 mois.

Hiraki et al. (102) rapportent, dans une série de patients traités localement pour un rattrapage sur récidive isolée, un contrôle local de 72% à 1 ans, et 63% à 2 et 3 ans. Le contrôle local est influencé par la taille de la tumeur, inférieure versus supérieure ou égale à 25mm (p=0.000002).

Beland et al. (103) retrouvent un taux de contrôle local de 78.1% à 1 an et 62% à 2 ans. Il existe une influence de la taille de la tumeur (p=0.02) et du stade de la maladie (p=0.007) sur le risque de récidive local. Le sexe, la localisation de la tumeur, et un traitement en zone irradiée n'influence pas sur le taux de contrôle local.

Pour ***Simon et al.*** (61), qui décrivent une large série de 153 patients traités par radiofréquence dans le cadre de CBNPC ou de métastases d'autres cancers, le contrôle local est influencé par la taille de la tumeur inférieur ou égal versus supérieur à 3cm ($p<0.002$). Le contrôle local est de 83%, 57%, 47% à 1,3 et 5 ans pour les tumeurs de moins de 3 cm. Pour les tumeurs strictement supérieurs à 3cm il est de 45, 25 et 25%.

La possibilité d'un retraitement est un des avantages de l'ablation thermique par rapport au traitement par radiothérapie ou chirurgie, qui se répètent moins facilement. Il a été démontré récemment que répéter un traitement par radiofréquence chez des patients récidivant d'un CBNPC sur cicatrice de radiofréquence n'impute pas la survie globale (104), de même, le taux de contrôle local ne semble pas diminué en cas de retraitement en zone irradiée (103).

iii. Et pour la radiothérapie ?

Complications

Aucune complication retardée de la radiothérapie n'a été rapportée dans notre étude. Nous supposons donc qu'aucun patient n'a gardé de séquelles tardives liées aux effets secondaires de la radiothérapie (myélite, pneumopathie ou cardiopathie radique…).

Concernant les effets secondaires immédiats du traitement nous n'en avons pas non plus retrouvé de « notables ». Tout d'abord car notre étude ne visait pas à évaluer les complications d'un traitement par radiothérapie. De plus, de nombreux traitements ont été réalisés hors centres et seuls les comptes rendus de fin de traitement ont été récupérés pour l'étude. Nous pouvons supposer que les effets secondaires « habituels » du traitement (mucites, radio-épithélites…) n'ont pas été rapportés dans les courriers car considérés comme banals. Ceux-ci pouvaient aussi avoir régressés ou disparus au moment du courrier de fin d'irradiation. Nous pouvons tout de même supposer que si des complications immédiates graves avaient été mises en évidence (supérieurs ou égales au grade 3 ; nécessitant une hospitalisation et/ou un arrêt du traitement), celles-ci auraient été rapportées dans les courriers.

Contrôle local

Contrairement à la radiofréquence, pour la radiothérapie, le contrôle local dans cette étude est moins pertinent et difficilement extrapolable. En effet, contrairement à la radiofréquence où tous les patients ont été traités au niveau parenchymateux, les localisations des zones irradiées sont différentes d'un patient à l'autre. Le contrôle local est donc difficilement interprétable :

- Certains patients ont été irradiés au niveau de leur lésion primitive T (lésion visible macroscopiquement).
- D'autres patients ont été irradiés sur les aires ganglionnaires médiastinales (sur une zone large comprenant une maladie visible mais aussi une extension microscopique). Même si, par mesure de sécurité, le radiothérapeute traite toute la chaine ganglionnaire envahie entourée d'une marge de sécurité, une partie de la maladie microscopique au

niveau régionale peut ne pas être traitée ou être sous traités du fait des contraintes de doses.

Une autre limite à l'interprétation des résultats vient du fait que deux techniques de radiothérapie ont été utilisées dans notre étude avec des taux de contrôle locaux différents d'une technique à l'autre. Seulement 2 patients ont été traités par radiothérapie stéréotaxique sur leur lésion primitive. Même si nous ne disposons pas de l'ensemble des données concernant la topographie des lésions primitives, certaines lésions auraient peut-être été accessible à un traitement par stéréotaxie (et donc un meilleur contrôle local) si celui-ci avait été disponible au moment de la prise ne charge.

4c. Survie

Dans notre expérience, la survie globale à 12 et 24 mois est estimée respectivement à 85.94% (IC95% : 66.7-94.5), 74.0% (IC95% : 52.8-86.7). La survie sans progression à 12 et 24 mois est quant à elle de 82% (IC95% : 62-92), et 40.5% (IC95% : 20.4-60). La comparaison avec d'autres études est difficile du fait de l'hétérogénéité de notre population. Cependant, ces chiffres semblent proches de ceux retrouvés dans la littérature sur des séries de patients assez hétérogènes.

Ambrogi et al. (59), sur une série de patients pris en charge à un stade localisé, retrouvent un taux de survie sans progression 1 et 5 ans de 89% et 40%. La survie globale à 1 est estimée à 79%.

Chamming's et al. (44), sur une autre série de CBNPC localisés, retrouve des taux de survie globale et sans progression à 1 an de 79 et 54% respectivement.

Concernant les facteurs prédictifs en terme de survie globale et sans progression ; ***Palussière et al***, sur une série de 87 patients traités par radiofréquence dans le cadre de CBNPC (dont une partie de notre population est issue) montrent que les survies globales et sans progression ne semblent pas influencées de manière significative par le stade de la maladie (stade I-II vs IV). La survie sans progression serait par contre influencée par la taille de la tumeur > 2cm (IC95% : 1.05-3.23, $p<0.03$).

Dans l'étude de ***Li et al.*** (62), portant sur des CBNPC à un stade avancé et ayant été préalablement traités par chimiothérapie, la survie sans progression semble influencée par le PS 0/1/2 (IC95% : 1.095–5.917; p=0.030) et à la réponse initiale au traitement (complète/partielle/stabilité) (IC95% : 3.193–16.438; p<0.0001).

i. Traitement concomitant (groupe 1)

Dans ce groupe le recours à un traitement concomitant peut être utilisé dans plusieurs situations sont possibles :

- Deux lésions synchrones chez un patient non opérable. Si les 2 lésions ne peuvent être irradiées du fait de la proximité des OAR ou d'une trop grande zone de poumon sain dans les champs d'irradiation ; l'une sera traitée par radiofréquence l'autre par radiothérapie. Dans cette situation les taux de contrôle local et de survies devraient être les mêmes que pour des prises en charge standard de patients présentant un CBNPC de stade I.
- Une lésion non opérable associée à des adénopathies médiastinales. Dans cette situation l'intérêt est de conserver un projet curatif pour des patients à un stade localement avancé ne pouvant bénéficier d'un traitement complet par radiothérapie soit du fait des antécédents de radiothérapie soit du fait d'un volume trop important avec atteinte des doses maximales tolérables par les OAR. De plus, plusieurs études ont démontré que, comme pour la radiothérapie, la radiofréquence agirait de manière synergique avec la chimiothérapie en suggérant que les lésions thermiques in situ résultant de la radiofréquence pourraient produire un effet de « chimio-sensibilisation » (105).

Aucune autre étude n'a été rapportée concernant ce type de prise en charge.

ii. Traitement à distance (groupe 2)

Du fait du tabagisme croissant et de vieillissement de la population, de plus en plus de patients sont à risque de présenter de multiples CBNPC (99).

Chez des patients non opérables car fragiles tant sur le plan général que respiratoire, le traitement recommandé s'avère être la radiothérapie en condition stéréotaxique (8). Cependant, dans une population multi-traitée, en cas de contre-indication à la chirurgie et à la

radiothérapie (notamment du fait d'une insuffisance respiratoire très sévère ou atteinte des doses limites sur les OAR) certains patients se retrouvaient dans une impasse thérapeutique. Dans ces conditions la radiofréquence, qui offre un bon contrôle local sur les lésions de petites tailles, représente une bonne alternative pour ces patients.

Dans cette population à risque de développer plusieurs néoplasies bronchique, l'utilisation consécutive de différentes techniques peu invasives permettant un bon contrôle local de la maladie lors de la prise en charge de CBNPC récurrents, peut offrir aux patients la possibilité d'une prise en charge curative tout en entrainant une morbi-mortalité faible et en épargnant le parenchyme sain et les organes à risque.

iii. Traitement de clôture (groupe 3)

Le traitement de première ligne standard actuel pour les CBNPC à un stade métastatique est composé de quatre ou six cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (8). Bien que 70 à 80% des patients traités par chimiothérapie obtiennent une réponse en termes de régression ou de stabilisation de la maladie, les profils de survie globale restent faibles avec des médianes comprises entre 8 et 12 mois. Une progression de la maladie est retrouvée en moyenne 2 à 4 mois après la fin du dernier cycle de chimiothérapie (107). Même si pendant des décennies, après traitement par chimiothérapie la norme était de surveiller et d'attendre avant de proposer une nouvelle ligne de traitement à la progression de la maladie. À ce jour, de nombreux articles suggèrent l'utilité de la prolongation de la survie sans progression par l'administration d'un traitement d'entretien bien toléré chez des patients ayant obtenus un bon contrôle de la tumeur après une chimiothérapie de première ligne (108).

Bien que n'agissant pas au niveau général, des traitements peu invasifs comme la radiofréquence ou la radiothérapie pourraient permettre, en traitant les lésions résiduelles, de constituer une bonne option thérapeutique dans le cadre de la maintenance des CBNPC, d'autant plus que leur efficacité n'est pas affectée par le profil histologique de la tumeur (51).

Lee et al (105), retrouvent une amélioration du contrôle local de la maladie et une amélioration du taux de survie sans progression qui passe de 29 à 42 mois (gain de 13 mois) lors de l'administration d'une chimiothérapie combinée à un traitement par radiofréquence en comparaison à une chimiothérapie seule pour le traitement des CBNPC de stade III ou IV.

Li et al. (62), rapportent le traitement par radiofréquence de 49 patients stade III ou IV (sans précision sur le nombre et la localisation des métastases) précédemment traités par doublet de chimiothérapie et présentant des lésions stables ou en réponse partielle après traitement. L'objectif était de retarder la progression de la maladie. Un contrôle local était présent dans 63% des cas. La survie sans progression était de 16 semaines et la survie globale de 14 mois, ce qui est cohérent par rapport aux autres traitements de maintenance.

Ces résultats prometteurs indiquent que les traitements par radiothérapie et radiofréquence sont une option thérapeutique possible pour le maintien d'un contrôle local dans les CBNPC à un stade avancé déjà bien contrôlés par traitement général. Ces traitements peu invasifs ont pour objectif de retarder la rechute et de prolonger l'intervalle libre entre 2 chimiothérapies.

iv. Traitement de rattrapage (groupe 4)

Dans le cadre de rechutes localisées de CBNPC, la succession de traitements locaux différents peut permettre de proposer un contrôle local de la maladie en retardant au maximum la nécessité de mise en place d'un traitement par voie générale. Les deux techniques peuvent être réalisées de manière successive en cas de récidives sur une zone déjà traitée par l'autre des traitements.

L'objectif de cette stratégie thérapeutique peut être de deux sortes :

- Contrôler localement les lésions évolutives afin de prolonger la durée de survie sans progression et de retarder une nouvelle chimiothérapie alors que le reste de la maladie semble contrôlé chez des patients pris en charge à visée palliative.
- Traiter de manière curative une rechute en cas de récidive localisée après traitement initial optimal chez un patient sans maladie résiduelle. L'ensemble des patients de notre étude traités pour une rechute étaient tous pris en charge dans un but curatif (stade I, III, et IV avec métastase unique).

Schoellnast et al. (97) ont évalué l'intérêt d'un traitement par radiofréquence chez 33 patients rechutant localement après traitement par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie ; le médiane concernant le contrôle local était de 14 mois, la survie sans progression de 8 mois, et la survie globale de 21 mois. Les stades des maladies n'étaient pas détaillés dans l'étude.

Kodama et al. (100) rapportent l'expérience de 44 patients traités par radiofréquence en traitement de « sauvetage » sur rechute localisée après traitement d'un CBNPC (77% de stade I et 23% de stade II-III-IV). Les taux de progression locale à 1 et 3 ans sont respectivement de 5.4% et 14.2%. Les survies globale et sans progression à 1 et 3 ans sont estimées à 97.7%, 72.9% et 76.7%, 41.1%. Les facteurs influençant positivement la survie globale étaient le sexe féminin ($p=0.02$) et la taille de la tumeur inférieur ou égale à 3cm ($p<0.01$).

Yu et al. (28) rapportent l'efficacité de cette prise en charge chez des patients présentant une mutation activatrice du gène de l'EGFR traités par TKI. Au moment de la progression unique traitée localement, la survie sans progression depuis la mise en place du traitement était de 19 mois. Après traitement, la médiane de survie sans progression était de 10 mois, la durée avant la mise en place d'une chimiothérapie de 22 mois, et la survie globale de 41 mois.

La majorité des mutations mises en jeu dans la carcinogénèse des CBNPC n'ont probablement, à ce jour, pas été mises en évidence. Dans ces conditions, même en l'absence de mutation connue, chez des patients très bon répondeurs et stabilisés sous traitement général, devant l'apparition une évolution unique, localisée, l'hypothèse de l'acquisition, sur un site, d'un clone résistant d'une mutation non connue pourrait être évoquée. Un traitement local pourrait alors avoir toute sa place afin de ne pas devoir stopper un traitement efficace sur la majorité de la maladie à condition de vérifier auparavant le caractère unique de la récidive.

4d. Limites

Les principales limites de cette étude résident dans son caractère rétrospectif ainsi que la faible population et l'hétérogénéité des patients sur le plan de la pathologie traitée et des objectifs de traitement. Ses deux derniers critères interférent avec la précision et donc la pertinence des résultats. Une étude prospective sur un plus grand échantillon serait nécessaire en classant d'emblée les patients par groupe selon la séquence thérapeutique reçue et le stade de la maladie.

En effet, du fait du petit nombre de patients inclus dans chaque groupe, les taux de survie par groupes sont difficilement interprétables avec des intervalles de confiance trop larges. De plus, la recherche de facteurs pronostics influant sur le contrôle local, la survie sans

progression ou les complications de la radiofréquence n'a pas été rapporté pour les mêmes raisons. Une autre difficulté vient de notre médiane de suivi qui reste courte, 29.4 mois (IC95% : 19 ,1-56,5). Un suivi plus long serait nécessaire afin de pourvoir calculer les médiane de survie propres à chaque groupe.

Notre étude étant rétrospective et réalisée dans deux centres différents, un des biais de celle-ci semble être un biais de classement. Bien qu'un des centres bénéficie d'une base de données précise concernant les modalités des traitements par radiofréquence, les données cliniques concernant les antécédents, pathologies antérieurs et leurs traitements, ne faisaient pas parti de cette base. Ces éléments ont été retrouvés dans les dossiers d'anesthésie ou dans les services d'hospitalisation des deux centres pour les patients traités au CHU ou à l'IB. Concernant les modalités de radiothérapie et/ou les traitements reçus antérieurement pour les patients traités en dehors des centres de notre étude, les données ont été récupérées auprès de plus d'une dizaine de services différents ayant traités les patients. Les dossiers étaient remplis par des opérateurs différents plus ou moins précis (par exemple ; l'absence d'antécédents « notable » est une valeur relative, propre à chaque opérateur). C'est l'un des principaux écueils de ce type d'étude rétrospective, que l'on souhaiterait mener de façon prospective avec le support d'une base de données clinique.

Conclusion

La radiofréquence associée à la radiothérapie thoracique semble donc avoir un intérêt dans plusieurs situations au cours de la prise en charge des CBNPC et ne pas se cantonner au traitement des stades I et II.

Leur utilisation peut être séquentielle en offrant plusieurs alternatives thérapeutiques à visée curative à des patients développant plusieurs cancers bronchiques.

Cette stratégie peut aussi intégrer dans le cadre d'un traitement multi-modal dans la prise en charge des CBNPC à un stade avancé :

- de manière concomitante chez des patients ne pouvant être irradiés sur l'ensemble du volume tumoral,
- en traitement de clôture afin de prolonger le contrôle local d'une pathologie ayant bien répondu au traitement systémique,
- en thérapie de sauvetage en cas de récidive isolée chez un patient par ailleurs bien contrôlé après traitement adapté.

Même si le nombre limité de patients de notre étude et leur hétérogénéité ne nous permettent pas d'affirmer le bénéfice de tels traitements pour chaque indication décrite, ce travail fait tout de même un état des lieux concernant les modalités de réalisation et les possibilités offertes par cette association dans la prise en charge des CBNPC localisés ou avancés. Cet algorithme thérapeutique devra faire ses preuves dans de nouvelles études, prospectives et sur des groupes bien définis de patients.

Bibliographie

1. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage i and stage ii: Accp evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3):234S-242S.

2. Mountain C. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest. 1997;111(6):1710-7.

3. de Baère T. Destruction par radiofréquence des tumeurs pulmonaires et osseuses. Cancer/Radiothérapie. 2006 Nov;10(6-7):430-6.

4. Mellot F, Friard S, Doubre H, Guth A, Chapelier A, Scherrer A, et al. Le traitement par radiofréquence des tumeurs pulmonaires. Rev Pneumol Clin. 2011 Sep;67(4):238-43.

5. Haasbeek CJA, Senan S, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Critical review of nonsurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer. The Oncologist. 2008 Mar;13(3):309-19.

6. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Nov;166(9):1166–96.

7. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Apr;61(2):69-90.

8. INCa. Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules. Collection Recommandations & référentiels. 2010 Sep.

9. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5):1S-29S.

10. Antoni D, Srour I, Noël G, Mornex F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs broncho-pulmonaires. Cancer/Radiothérapie. 2014 Jul;18(4):297-307.

11. Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, et al. . Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. Clin Occup Env Med. 2002;2(4):779-801.

12. Foulkes WD. Inherited Susceptibility to Common Cancers. N Engl J Med. 2008;359(20):2143-53.

13. Lewis DR, Chen HS, Feurer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Natl Cancer Inst. 2010.

14. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 2008;56:159-75.

15. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5):400S-419S.

16. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5):191S-210S.

17. Hoboken, NJ Wiley-Blackwell. TNM Classification of Malignant Tumors.7th ed. Union Internationale Contre le Cancer;2009.

18. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5):211S-250S.

19. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009 Jul;136(1):260-71.

20. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2009 May;4(5):568-77.

21. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al; The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol. 2007;2(8):686–93.

22. Bonnette P. Chirurgie des tumeurs pulmonaires de stade I. Cancer/Radiothérapie. 2011 Oct;15(6–7):518-21.

23. Krol AD, Aussems P, Noordijk EM, Hermans J, Leer JW. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1996;34(2):297-302.

24. Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, Nishio M, Sakai K, Tamaki Y et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. Radiotherapy & Oncology. 1997;42(1):31-6.

25. Sirzen F, Kjellen E, Sorenson S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. Acta Oncologica. 2003;42(5-6):493-515.

26. Bradley JD, Wahab S, Lockett MA, Perez CA, Purdy JA. Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with Stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56(2):342-7.

27. Conforti F, Catania C, Toffalorio F, Duca M, Spitaleri G, Barberis M, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. Lung Cancer Amst Neth. 2013 Sep;81(3):440-4.

28. Yu HA, Sima CS, Huang J, Solomon SB, Rimner A, Paik P, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2013 Mar;8(3):346-51.

29. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2012 Dec;7(12):1807-14.

30. de Baère T. New techniques of tumor ablation (microwaves, electroporation). J Radiol. 2011 Sep;92(9):789-95.

31. Riquet M, Foucault C, Cazeq A, Mitry E, Dujon A, Le Pimpec Barthes F, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2010;89:375-80.

32. Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? International Registry of Lung Metastases. Ann Thorac Surg. 1999;68:2039-43.

33. Palussière J, Descat E, Fonck M, Bonichon F, Chomy F, Bécouarn Y, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver and lung tumors. Bull Cancer. 2009 Nov;96(11):1099-109.

34. Brenac F. Traitement par radiofréquence des tumeurs pulmonaires. Rev Mal Respir Actual. 2010 Sep;2(3):247-51.

35. Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the “heat sink” effect. AJR Am J Roentgenol. 2002;178:47-51.

36. Vaughn C, Mychaskiw G, Sewell P. Massive hemorrhage during radiofrequency ablation of a pulmonary neoplasm. Anesth Analg. 2002 May;94(5):1149-51.

37. Herrera LJ, Fernando HC, Perry Y, Gooding WE, Buenaventura PO, Christie NA, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Apr;125(4):929-37.

38. Teriitehau C, Tselikas L, Potet J, Farouille G, Deschamps F, de Baère T. Thermo-ablation par radiofréquence des lésions pulmonaires. Rev Mal Respir Actual. 2013 Sep;5(5):496-503.

39. Okuma T, Okamura T, Matsuoka T, Yamamoto A, Oyama Y, Toyoshima M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of patients with unresectable recurrent or metastatic lung cancers after CT-guided radiofrequency ablation: preliminary results. Ann Nucl Med. 2006;20:115-21.

40. McTaggart R, Dupuy D. Thermal ablation of lung tumors. Tech Vasc Interventional Rad. 2007;10:102-13.

41. Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, Pulido M, Descat E, Devillers A, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre prospective study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Dec;40(12):1817-27.

42. Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Toyooka S, Fujiwara H, Yasui K, et al. Radiofrequency ablation of lung cancer at Okayama University Hospital: a review of 10 years of experience. Acta Med Okayama. 2011 Oct;65(5):287-97.

43. de Baère T, Palussière J, Aupérin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. Radiology. 2006 Aug;240(2):587-96.

44. Chamming's F, Lévèque N, Mazières J, Auriol J, Otal P, Rousseau H, et al. Thermal ablation: tolerance and efficacy in a population mostly composed of primary lung cancers. J Radiol. 2010 Sep;91(9):885-94.

45. Nour-Eldin N, Naguib N, Saeed A, Ackermann H, Lehnert T, Korkusuz H, et al. Risk factors involved in the development of pneumothorax during radiofrequency ablation of lung neoplasms. AJR Am J Roentgenol. 2009 Jul;193(1):43-8.

46. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kodama H, Yamada T, Uraki J, et al. Complications After 1000 Lung Radiofrequency Ablation Sessions in 420 Patients: A Single Center's Experiences. Am J Roentgenol. 2011 Oct 1;197(4):576-80.

47. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). Lancet Oncol. 2008 Jul;9(7):621-8.

48. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. AJR Am J Roentgenol. 2000 Jan;174(1):57-9.

49. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. Eur Respir J. 1998 Jan;11(1):198-212.

50. Modesto A, Giron J, Massabeau C, Sans N, Berjaud J, Mazieres J. Radiofrequency ablation for non-small-cell lung cancer in a single-lung patient: Case report and review of the literature. Lung Cancer. 2013 Jun;80(3):341-3.

51. Zhu JC, Yan TD, Morris DL. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. Ann Surg Oncol. 2008 Jun;15(6):1765-74.

52. Hess A, Palussière J, Goyers J-F, Guth A, Aupérin A, de Baère T. Pulmonary radiofrequency ablation in patients with a single lung: feasibility, efficacy, and tolerance. Radiology. 2011 Feb;258(2):635-42.

53. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. Ann Thorac Surg. 1996 Jul;62(1):213–6.

54. Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomised trials. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2008 Feb;33(2):300-2.

55. Friedel G, Pastorino U, Buyse M, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases--the International Registry of Lung Metastases. Zentralblatt Für Chir. 1999;124(2):96-103.

56. Chua TC, Thornbury K, Saxena A, Liauw W, Glenn D, Zhao J, et al. Radiofrequency ablation as an adjunct to systemic chemotherapy for colorectal pulmonary metastases. Cancer. 2010 May;116(9):2106-14.

57. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 Jan;113(1):37-49.

58. Zemliak A, Moore HM, Bilfinger TV. Comparison of survival after sublobar resections and ablative therapies for stage I non small cell lung cancer. J Am Coll Surg. 2010;211:68-72.

59. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, Dini P, De Liperi A, Cappelli C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. J Thorac Oncol. 2011 Dec;6(12):2044-51.

60. Hiraki T, Gobara H, Iishi T, Sano Y, Iguchi T, Fujiwara H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for clinical stage I non-small cell lung cancer: results in 20 non-surgical candidates. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;134:1306-12.

61. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. Radiology. 2007 Apr;243(1):268-75.

62. Li X, Zhao M, Wang J, Fan W, Li W, Pan T, et al. Percutaneous CT-Guided Radiofrequency Ablation as Supplemental Therapy After Systemic Chemotherapy for Selected Advanced Non–Small Cell Lung Cancers. Am J Roentgenol. 2013 Nov;201(6):1362-7.

63. Senan S, Palma DA, Lagerwaard FJ. Stereotactic ablative radiotherapy for stage I NSCLC: Recent advances and controversies. J Thorac Dis. 2011;3(3):189-96.

64. Société Française de Radiothérapie Oncologique. Guide des procédures de radiothérapie externe. 2007.

65. Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, 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. 2011 Nov;81(4):305-16.

66. Grutters JPC, Kessels AGH, Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Radiother Oncol. 2010 Apr;95(1):32-40.

67. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, et al. Combined Survival Analysis of Prospective Clinical Trials of Gefitinib for Non–Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations. Clin Cancer Res. 2009 Jul;15(13):4493-8.

68. Gauden SJ, Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of Stage I non-small cell lung cancer in a geriatric population. Lung Cancer. 2001;32(1):71-9.

69. Girard N, Mornex F. Radiothérapie stéréotaxique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules : d'un concept à une réalité clinique. Actualités en 2011. Cancer/Radiothérapie. 2011 Oct;15(6-7):522-6.

70. Hatime M, Elmorabit B, Elkhoti Y, Touch S, Tanguy R, Mornex F. Maladie oligométastatique, un nouveau concept : irradiation en conditions stéréotaxiques de métastases pulmonaires. Revue de la littérature. Cancer/Radiothérapie. 2012 Sep;16(5–6):351-7.

71. Andratschke N, Zimmermann F, Boehm E, Schill S, Schoenknecht C, Thamm R, et al. Stereotactic radiotherapy of histologically proven inoperable stage I non-small cell lung cancer: Patterns of failure. Radiother Oncol. 2011 Nov;101(2):245-9.

72. Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, Topor M, Lamont EB, Brown ML. Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2008;100(12):888-97.

73. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. Ann Oncol. 2010;21(4):692-706.

74. Wisnivesky JP, Halm E, Bonomi M, Powell C, Bagiella E. Effectiveness of radiation therapy for elderly patients with unresected stage I and II non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(3):264-9.

75. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative Effectiveness of 5 Treatment Strategies for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly. Int J Radiat Oncol. 2012 Dec;84(5):1060-70.

76. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kaneko T, Morita S, Handa H, et al. Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy for Octogenarians With Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol. 2013 Jun;86(2):257-63.

77. Liu H, Zhang X, Vinogradskiy YY, Swisher SG, Komaki R, Chang JY. Predicting Radiation Pneumonitis After Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Patients Previously Treated With Conventional Thoracic Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol. 2012 Nov 15;84(4):1017-23.

78. Trovo M, Minatel E, Durofil E, Polesel J, Avanzo M, Baresic T, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Re-irradiation of Persistent or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol. 2014 Avril;88(5):1114-9.

79. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009;34(1):17-41.

80. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative Treatment of Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer in Patients With Severe COPD: Stereotactic Radiotherapy Outcomes and Systematic Review. Int J Radiat Oncol. 2012 Mar;82(3):1149-56.

81. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, Michalski JM, Barriger RB, Bezjak A, 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. 2014 Apr;88(5):1092-9.

82. Guckenberger M, Klement RJ, Kestin LL, Hope AJ, Belderbos J, Werner-Wasik M, et al. Lack of a Dose-Effect Relationship for Pulmonary Function Changes After Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol. 2013 Mar;85(4):1074-81.

83. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. J Clin Oncol. 2007;25:947-52.

84. Mohammed N, Grills IS, Wong C-YO, Galerani AP, Chao K, Welsh R, et al. Radiographic and metabolic response rates following image-guided stereotactic radiotherapy for lung tumors. Radiother Oncol. 2011 Apr;99(1):18-22.

85. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: A population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. Radiother Oncol. 2011 Nov;101(2):240-4.

86. Louie AV, Rodrigues G, Hannouf M, Lagerwaard F, Palma D, Zaric GS, et al. Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: Outcomes of a markov model analysis. Radiother Oncol. 2011 May;99(2):161-5.

87. Senthi S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2012 Aug;13(8):802-9.

88. Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong, Tsang MW, Kam MK, Leung S, Chan AT. Non-surgical treatment of lung cancer: personalised stereotactic ablative radiotherapy. Hong Kong Med J. 2014 Sep.

89. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Feb;28(6):928-35.

90. Quoix É. Les nouveautés épidémiologiques du cancer bronchique : les non-fumeurs, les femmes, les fumeurs de cannabis. Rev Mal Respir. 2007 Oct;24(8):10-5.

91. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ. 1995 Oct;311(7010):899-909.

92. Sculier JP, Paesmans M, Lafitte JJ, Baumöhl J, Thiriaux J, van Cutsem O, et al. A randomised phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy to chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small-cell lung cancer responding to induction chemotherapy. Ann Oncol Off J ESMO. 1999 Mar;10(3):295-303.

93. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003 Jul;13(3):176-81.

94. Shuster. Median follow up in clinical trials. J.Clin Oncol. 1991;9:191-2.

95. Virally J, Choudat L, Chebbo M, Sartene R, Jagot J-L, Elhadad A, et al. Épidémiologie et délais de prise en charge de 355 patients atteints de cancer bronchique. Rev Mal Respir. 2006 Feb;23(1):43-8.

96. Quoix E, Lemarié E. Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. Rev Mal Respir. 2011 Oct;28(8):1048-58.

97. Schoellnast H, Deodhar A, Hsu M, Moskowitz C, Nehmeh SA, Thornton RH, et al. Recurrent non-small cell lung cancer: evaluation of CT-guided radiofrequency ablation as salvage therapy. Acta Radiol Stockh Swed. 2012 Oct;53(8):893-9.

98. Thiberville L, Paris C. Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs. EMC - Pneumol. 2004 Jan;1(1):7-18.

99. Johnson BE. Second Lung Cancers in Patients After Treatment for an Initial Lung Cancer. J Natl Cancer Inst. 1998 Sep;90(18):1335-45.

100. Kodama H, Yamakado K, Takaki H, Kashima M, Uraki J, Nakatsuka A, et al. Lung radiofrequency ablation for the treatment of unresectable recurrent non-small-cell lung cancer after surgical intervention. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Jun;35(3):563-9.

101. Lanuti M, Sharma A, Willers H, Digumarthy SR, Mathisen DJ, Shepard J-AO. Radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer: management of locoregional recurrence. Ann Thorac Surg. 2012 Mar;93(3):921-7.

102. Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, Gobara H, Sano Y, Mukai T, et al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors. Cancer. 2006 Dec;107(12):2873-80.

103. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary non-small cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. Radiology. 2010 Jan;254(1):301-7.

104. Pennathur A, Luketich JD, Abbas G, Chen M, Fernando HC, Gooding WE, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;134:857-64.

105. Lee H, Jin GY, Han YM, Chung GH, Lee YC, Kwon KS, et al. Comparison of survival rate in primary non-small-cell lung cancer among elderly patients treated with radiofrequency ablation, surgery, or chemotherapy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Apr;35(2):343-50.

106. Mordant P, Pages P-B, Foucault C, Badia A, Fabre E, Dujon A, et al. Chirurgie des cancers bronchopulmonaires après traitement d'un premier cancer. Rev Mal Respir. 2013 May;30(5):357–66.

107. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2011 Sep.

108. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):247-55.

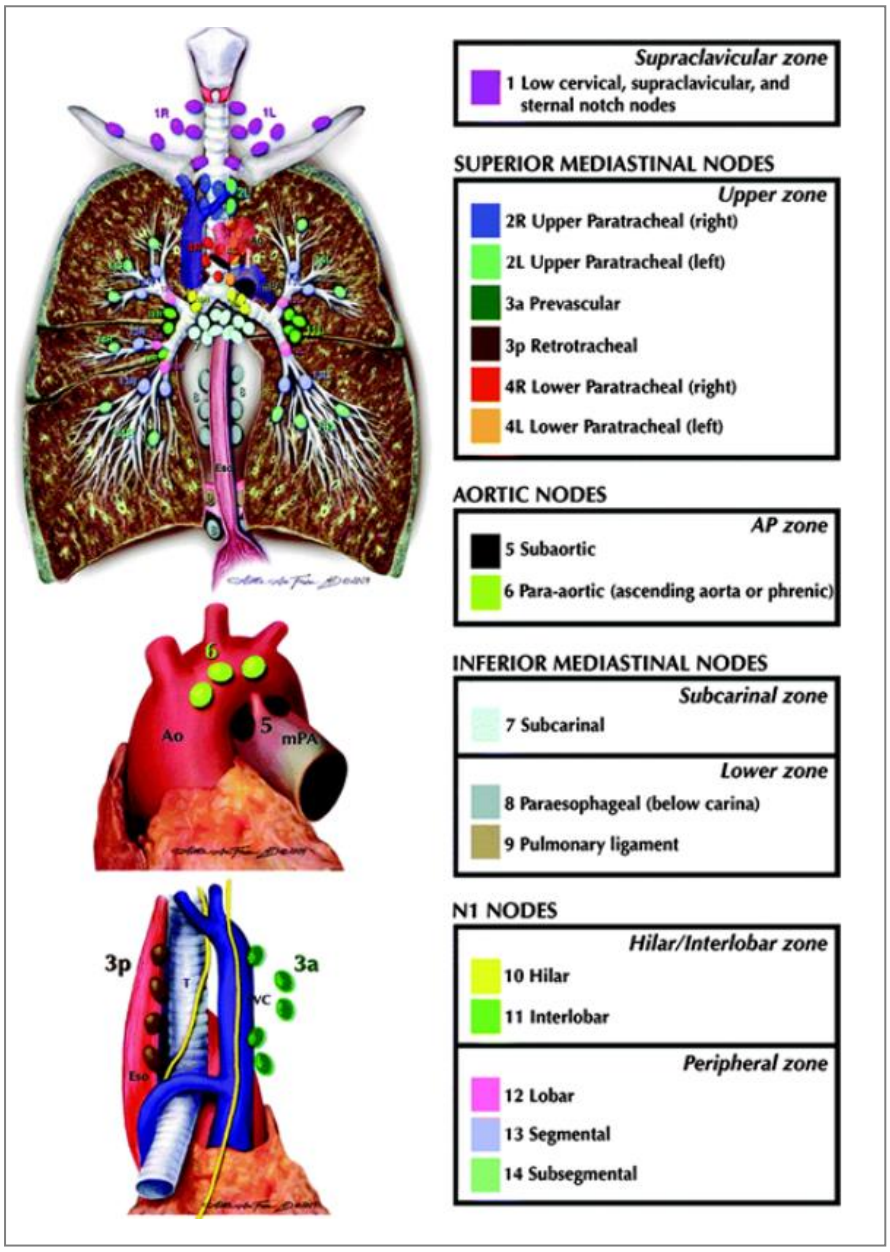
Annexes

PS	Description
0	Activité physique intacte – efforts possibles sans limitation
1	Réduction des efforts – autonomie complète
2	Personne encore autonome – se fatigue facilement – nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour
3	Personne dépendante – lever possible mais ne fait pas sa toilette seule
4	Dépendance totale – état quasi grabataire

Annexe 1 : Score de performance (PS) selon l'OMS.

T		**Tumeur primitive**
TX		Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0		Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis		Carcinome in situ
T1		Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche)
	T1a	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
	T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
T2		Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : - atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène - invasion de la plèvre viscérale - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire sans atteindre l'ensemble du poumon
	T2a	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
	T2b	Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
T3		Tumeur de plus de 7 cm ou : envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast Tobias), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
T4		Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint
N		**Ganglions régionaux**
NX		Les ganglions ne peuvent pas être évalués
N0		Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1		Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct
N2		Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires
N3		Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux
M		**Métastases**
MX		Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
M0		Absence de métastase à distance
M1		Métastase à distance
	M1a	Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
	M1b	Métastase à distance

Annexe 2 : TNM Classification of Malignant Tumors (Detterbeck et al. 2009) (19).



Annexe 3 : Staging ganglionnaire dans les CBNPC **(**Rusch et al 2009) (20)20)(20)(20)(Rusch et al.)(20).

	Tnm	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie ou thérapie ciblée
Stade IA	T1 N0	☒		
Stade IB	T2 N0	☒		O
Stade II	T1,2 N1 T3 N0	☒	O	☒
Stade I ou II Non opérable			☒	O
Stade IIIA	T3 N1	☒	O	O
	T1,3 N2	O	O	O
	T4 N0,1		☒	☒
Stade IIIB	Tous T, N3		☒	☒
	T4, N2		☒	☒
Stade IV[5]	Tous T, N, M1			☒

☒ Modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication) ;

O Selon les situations : peut être parfois envisagée, en association au traitement de référence.

Annexe 4 : Modalités thérapeutiques d'un cancer du poumon non à petites cellules selon son stade (INCa 2010) (8).

ACCP	Diagnostic N2	Résécabilité
IIIA1	Sur pièce opératoire (postopératoire)	Résécable (par définition)
IIIA2	Lors de la thoracotomie (peropératoire)	Continuer l'exérèse si la résection complète peut être obtenue Si résection complète non réalisable, se reporter aux modalités de prise en charge des stades « non opérables »
IIIA3[(1)]	Lors du bilan préthérapeutique (préopératoire) : « non IIIA4 »	Situation à envisager au cas par cas
IIIA4[(2)]	Lors du bilan préthérapeutique (préopératoire) : adénopathies « multizones », bulky au scanner, fixées et/ou en rupture capsulaire à la médiastinoscopie	Non résécable

(1) La difficulté réside dans la définition de ce stade dont les limites sont floues et dépendent des techniques d'investigation utilisées. De plus, ces techniques ayant évolué au cours du temps, il est difficile de disposer de séries importantes homogènes et donc d'extrapoler les résultats de thérapeutiques obtenus dans des sous-groupes historiques de patients.
(2) Groupe pronostique qui peut être apparenté au stade IIIB-N3.

Annexe 5 : Stade IIIA : résécabilité des tumeurs N2 (INCa 2010) (8).

Organe à risque	Principales lésions radiques précoces ou tardives
Organes très radio-sensibles : lésions sévères pour des doses faibles	
Ovaire	Stérilité et castration temporaire ou définitive Organe plus sensible chez la femme après 40 ans qu'avant 30 ans.
Testicule	Stérilité temporaire ou définitive selon la dose, aucun effet hormonal
Cristallin	Cataracte (de siège postérieur), survenue tardive : 3 à 6 ans
Sein pubertaire	Stérilisation du bourgeon mammaire atrophie du sein à la puberté.
Cartilage de conjugaison	Retard ou arrêt de croissance
Rein	Néphrite radique
Foie	Hépatite radique
Glande salivaire	Asialie temporaire (dose faible) ou définitive (dose forte).
Moelle hématopoïétique	Aplasie médullaire plus ou moins profonde et prolongée
Organes radiosensibles : lésions sévères pour des doses moyennes	
Poumon	Insuffisance respiratoire
Ganglion - rate	Atrophie ganglionnaire ou splénique
Cœur	Péricardite constrictive si un large volume est irradié
Intestin grêle	Grêle radique, perforation. Rôle du volume important; risque majoré par une laparotomie préalable
Estomac	Ulcération gastrique sévère
Moelle épinière	Myélite radique. La symptomatologie dépend du niveau irradié (paraplégie, tétraplégies)
Cheveux	Alopécie temporaire ou définitive
Colon	Sténose ou parfois perforation
Rectum	Rectite radique, perforation
Cerveau	Encéphalite radique, démence
Thyroïde	Insuffisance thyroïdiennes, essentiellement biologique
Oreille moyenne	hypoacousie
Œsophage	Oesophagite, perforation
Muqueuse ORL	Mucite, dysphagie
Peau	Radiodermite, fibrose, télangiectasie
Organes peu radio sensibles : lésions sévères pour des doses importantes	
Utérus-vagin	Sténose vaginale
Os	Fracture possible sur os fragilisé.
Muscle	Sclérose et rétraction musculaire en fonction du volume irradié.
Grosses artères	Sténose responsable d'accidents ischémiques.
Tissu conjonctif	Fibrose radique

Annexe 6 : Effets secondaires et radiosensibilité des organes à risque (Cancérologie pour le Praticien 1986).

Organe sain (organe à risque)	Dose de tolérance
Parotide controlatérale	V26 ≤ 50% Dose moyenne < 30 Gy
Tronc cérébral	Dose maximale de 50 Gy
Articulation temporo-mandibulaire, notamment controlatérale	Dose maximale de 65 Gy
Moelle épinière	Dose maximale de 45 Gy
Larynx	Dose maximale de 20 Gy
Chiasma	Dose maximale de 54 Gy
Conduit auditif, oreille moyenne et interne	Dose maximale de 50-55 Gy
Œil	Dose moyenne < 35 Gy
Poumon sain	V20 ≤ 35 % V30 ≤ 20 %
Plexus brachial	Dose maximale de 55 Gy
Œsophage	Dose maximale de 40 Gy sur une hauteur de 15 cm
Foie	V30 ≤ 50% Dose <26 Gy dans le foie total
Cœur	Dose maximale de 35 Gy dans l'ensemble du cœur
Rein	Dose maximale de 20 Gy dans un volume cumulé équivalent à un rein entier fonctionnellement normal
Intestin grêle	Dose maximale de 50 Gy Dose maximale de 40 Gy sur un grand volume
Estomac, duodénum	Dose maximale de 45 Gy Dose maximale de 54 Gy dans un petit volume
Vessie	V60 ≤ 50% V70 ≤ 25%.
Cols, têtes fémorales, grand trochanter	V 50 ≤ 10 %.
Rectum (paroi rectale)	V60 ≤ 50 %. V70 ≤ 25 % V74 ≤ 5 %

Annexe 7 : Tableau regroupant les doses de tolérance (HDV, dose maximale, dose moyenne) ayant fait l'objet d'un consensus fort ou relatif en 2007 (SFRO 2007) (64).

Multiple Primary Lung Cancers

Same histology, tumor in different lobe as primary
and no N2 or N3 involvement
and no systemic metastases

or

Different histology, molecular genetic characteristics, or
arising from a separate focus of carcinoma in situ

or

Same histology, temporally separated
≥ 4-y interval between cancers
and no systemic metastases

Annexe 8 : Definition of multiple primary lung cancers. (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2013) (18).

Grade 1 (légère) : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient. Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement.

Grade 2 (modérée) : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite le plus souvent un traitement médical.

Grade 3 (sévère) : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite un traitement avec hospitalisation.

Grade 4 (très sévère) : menace le pronostic vital. Impose des mesures de réanimation.

Grade 5 (décès) : complication mortelle.

Annexe 9 : Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) (Trotti et al. 2013) (93).

	Fréquence, n=29	**Pourcentage**
	Âge	
Âge médian à la RF, années	60 (Min-Max : 46-85)	
	Sexe	
Homme	11	37.9%
Femme	18	62.1%
	OMS	
0	7	24.1%
1	21	72.4%
2	1	3.4%
	Tabagisme	
Néant	3	10.3%
Actif	16	55.2%
Sevré	10	34.5%
	Antécédents respiratoires	
Non	19	65.5%
Oui	10	34.5%
Obstruction	8	27.6%
Restriction	3	10.3%
	Antécédents néoplasie bronchique	
Non	15	51.7%
Oui	14	48.3%

Annexe 10 : Caractéristiques démographiques des patients inclus, n=29

	Fréquence, n=29	Pourcentage
	Anatomopathologie	
C. Epidermoïde	8	28.6%
Adénocarcinome	17	58.6%
Adénocarcinome EGFR+	2	6.9%
Sans anatomopathologie	2	6.9%
	Stade	
IA	11	37.9%
IB	2	6.9%
IIIA	3	10.3%
IIIB	4	13.8%
IV	9	31.0%
1a	5	17.2%
1b	4	13.8%
Encéphale	1	
Os	1	
Cutanée	2	
	Traitements associés	
Non	14	48.3%
Oui	15	51.7%
Chirurgie	1	3.4%
Thérapie ciblée	2	6.9%
Chimiothérapie	13	44.8%
Radiothérapie métastase	2	6.9%
Métastasectomie	2	6.9%
	Séquence thérapeutique	
Complément pour même néoplasie	19	65.5%
A distance (2 néoplasies)	10	34.5%

Annexe 11 : Descriptif patients lors de la prise en charge de la lésion actuelle, n=29.

	Fréquence, n= 14	Pourcentage
Stade TNM (7éme édition,		
IA	4	28.6%
IIIA	6	42.8%
IIIB	3	21.4%
IV	1	7.1%
Anatomopathologie		
C. Epidermoïde	4	28.6%
Adénocarcinome	8	57.1%
CBPC	1	7.1%
Sans anatomopathologie	1	7.1%
Traitement reçu		
Radiofréquence	1	7.1%
Chirurgie	3	21.4%
Radio-Chimiothérapie	5	35.7%
Radiothérapie + Chirurgie	3	21.4%
Radio-Chimiothérapie + Chirurgie	2	14.3%

Annexe 12 : Patients aux antécédents de néoplasie pulmonaire : stade, histologie et traitements reçus, n=14/29.

Serment Médical

Au moment d’être admise à exercer la médecine je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination. J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée si j'y manque.

Place d'un traitement combiné par radiofréquence et radiothérapie thoracique dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules.

Objectifs : Décrire l'efficacité, en termes de survie globale et sans progression, d'un traitement combiné par radiofréquence et radiothérapie thoracique dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules tous stades confondus.
Matériels et méthodes : Nous décrivons rétrospectivement les survies globales et sans progression d'une série de 29 patients atteints de CBNPC et traités par radiofréquence et radiothérapie thoracique tous stades confondus : lors de la prise en charge de 2 néoplasies distinctes ou dans le cadre du traitement multimodal d'un CBNPC à un stade avancé. Nous évaluons aussi le contrôle local apporté par la radiofréquence ainsi que les complications de ce traitement.
Résultats : Le suivi médian de notre série est de 29.4 mois. La survie sans progression à 12, 24, et 36 mois est estimée respectivement à 82%, 40.5%, et 34.7%. La survie globale était de 85.94%, 74.0%, et 74% à 12, 24 et 36 mois. Le contrôle local de la radiofréquence au cours de notre suivi est de 86.2% avec un taux de complication de 65.5%.
Conclusion : La radiofréquence associée à la radiothérapie thoracique semble donc avoir un intérêt dans plusieurs situations au cours de la prise en charge des CBNPC et ne pas se cantonner au traitement des stades I et II.

Mots clé : Cancer bronchique non à petites cellules, traitement complémentaire, radiofréquence, chimiothérapie, radiothérapie, cancer bronchique avancé.

Combined radiofrequency and thoracic radiotherapy therapy for the treatment of non-small cell lung cancer.

Purpose: To describe efficacy of radiofrequency and thoracic radiotherapy combination therapy for the treatment of all stage lung cancer non-small cell (NSCL).
Materials and Methods: We retrospectively describe the overall and disease-free survivals of 29 NSCLC patients treated with radiofrequency and thoracic radiotherapy for all stage neoplasms either during treatment of two distinct lung carcinoma or during multimodal treatment for advanced NSCLC. We also assess local control provided by radiofrequency and complications of this treatment.
Results: The median follow-up of our series was 29.4 months (19.1 to 56.5). Progression-free survival at 12, 24, and 36 months respectively was 82%, 40.5% and 34.7%. Overall survival was 85.94%, 74.0% and 74% at 12, 24 and 36 months. Local control of radiofrequency ablation during follow-up was 86.2%, with a complication rate of 65.5%.
Conclusion: Radiofrequency associated with thoracic radiotherapy appears useful in many situations in the treatment of NSCLC and is not confined to the treatment of stage I and II.

Key-words: Non–small cell lung cancer, supplemental therapy, radiofrequency ablation, chemotherapy, radiotherapy, advanced lung carcinoma

Faculté de Médecine - Université de Bordeaux