



HAL
open science

Résultats de la radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules

Hannah Ghalloussi Tebaï

► **To cite this version:**

Hannah Ghalloussi Tebaï. Résultats de la radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01302593

HAL Id: dumas-01302593

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01302593>

Submitted on 14 Apr 2016

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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

**Résultats de la radiothérapie stéréotaxique par
Cyberknife dans les carcinomes bronchiques
non à petites cellules**

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement devant la faculté de Médecine de Nice

Le 12 octobre 2015

Par **Hannah GHALLOUSSI TEBAIÏ**

Interne de pneumologie

Née le 07 Août 1986, à Cannes

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE	Président du Jury
Monsieur le Professeur Bernard PADOVANI	Assesseur
Monsieur le Professeur Nicolas VENISSAC	Assesseur
Monsieur le Docteur Michel POUDENX	Assesseur
Monsieur le Docteur Jérôme DOYEN	Assesseur
Monsieur le Docteur Pierre-Yves BONDIAU	Directeur de Thèse



UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelise
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires	
M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BATT Michel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOQUET Patrice	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LE BAS Pierre
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE FICHOUX Yves
M. BRUNETON Jean-Noël	Mme LEBRETON Elisabeth
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
M. DARCOURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. HARTER Michel	M. ZIEGLER Gérard
M. INGLESAKIS Jean-André	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M.GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction
(54.05)		
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)

M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
(54.04)		
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)

M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. (46.01)	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
Mr	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A mon maitre et président du jury Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. C'est votre enseignement dont j'ai eu la chance de bénéficier durant mon externat qui m'a donné le goût à la pneumologie. Merci pour la formation de qualité et pour le soutien que vous m'avez apporté durant ces quatre ans d'internat.

A mon maitre et juge Monsieur le Professeur Bernard PADOVANI

Merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse. Je vous remercie également de nous faire partager votre expertise notamment lors des staffs PID et des RCP d'oncologie thoracique ce qui nous permet à chaque réunion d'apprendre et progresser en imagerie thoracique.

A mon maitre et juge Monsieur le Professeur Nicolas VENISSAC

Merci de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. J'ai pu apprécier lors de mon internat votre dévouement auprès de vos patients lorsqu'ils étaient hospitalisés dans notre service. J'ai également pu m'enrichir par les discussions intéressantes lors des RCP de chirurgie thoracique.

A mon maitre et juge Monsieur le Docteur POUDENX

C'est un honneur pour moi que vous fassiez parti de mon jury de thèse comme c'est un honneur de pouvoir continuer à travailler et à me former à vos côtés durant encore un an. Je suis consciente de votre forte implication afin que cela ai pu se faire et je vous en suis extrêmement reconnaissante.

A mon maitre et juge Monsieur le Docteur Jérôme DOYEN

Je suis très honorée et très heureuse que tu fasses parti de mon jury de thèse. A des milliers de kilomètres tu as pu m'apporter une aide précieuse pour la réalisation des statistiques de ce travail et je t'en remercie profondément. Merci également pour tout ce que tu m'as enseigné depuis mon externat jusqu'aujourd'hui.

A mon maitre et directeur de thèse Monsieur le Docteur Pierre-Yves BONDIAU

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail de thèse. Je vous remercie également de m'avoir proposé ce sujet sur lequel j'ai pris plaisir à travailler et pour votre disponibilité lors de la réalisation de ce travail J'ai fortement apprécié travailler avec vous lors de mon semestre de radiothérapie durant lequel vous m'avez apporté soutien et encouragement.

A ma famille,***A mes parents Naziha et Ridha,***

Il n'y a pas assez de mots pour exprimer toute la gratitude, l'amour et l'admiration que j'ai pour vous. Je ne vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté, vous avez toujours été là pour me soutenir et m'encourager et aussi me pour supporter. Vous avez fait de moi la personne que je suis aujourd'hui et je vous dois ma réussite. Vous êtes mon modèle.

A Ayoub,

Mon amour, merci d'être la personne que tu es. Ta patience et ton soutien me sont précieux. Tu fais mon bonheur au quotidien, tu es tellement tout pour moi. Je t'aime.

A mes sœurs,

Nesrine tu es celle avec qui j'ai tout partagé durant ma vie, ***Rozlen*** et ***Sapha*** à mes yeux vous serez toujours mes petites à moi. Vous êtes toutes les 3 la prunelle de mes yeux et je suis tellement fière de vous.

A mon beau frère Mahjoub,

j'ai pu compter sur ton aide lorsque j'en avais besoin.

A Noham

mon rayon de soleil, celui qui fait de moi la plus heureuse des tatas.

A toute ma famille,

Oncles, tantes, cousins et cousines. Et particulièrement à ma famille de Paris et de Lyon qui m'accueillent chaleureusement à chacun de mes passages et à ***Sofi*** qui m'as toujours encouragé. A mes ralti ***Fathia***, ***Najet*** et ***Olfa*** et à ***sarra***, qui ont fait le déplacement. Je vous aime et j'ai de la chance de faire partie d'une famille aussi soudée.

A ma belle famille,

Ammar, ***Najet***, ***Hakim***, ***Raja*** et ***Sabrina*** à qui je souhaite le meilleur avec ***Anis***. Et à mes petits chéris ***Sisi***, ***Yassine*** et ***Emna***. Je passe de merveilleux moments avec vous et je suis vraiment heureuse de faire partie de votre famille.

A ceux qui resterons à jamais dans mon cœur,

A ma Zénoura j'aurais tellement voulue que tu sois encore parmi nous, sans toi cet été rien n'était plus pareil,

A tonton Salah

A mes amis,

A mes amies de toujours ; **Julia** ton soutien et ta présence ont été les piliers de ma réussite tu as toujours été là pour moi ; **Affef** après toutes ces années d'amitiés je sais que je peux à tout moment compter sur toi, tes encouragements et ta présence sont tellement importants pour moi ; **Lydie** j'ai eu récemment l'occasion de te dire tout ce que je pensais de toi, tu es la personne qui as embelli mon adolescence j'étais heureuse d'être auprès de toi et **Julien** pour votre mariage et j'en profite pour le remercier de te rendre aussi heureuse.

Caroline j'ai tellement de bons souvenirs avec toi, merci d'être à mes côtés et pour ton amitié depuis de longues années, et merci à **Julien** qui as été le premier à m'apprendre à lire un ECG, et à **Antoine** qui me donne le sourire à chacune de ses photos. A **Naouel** qui me soutient depuis tant d'années, et **Mohamed** et **Camélia** avec qui j'ai passé de si bons moments inoubliables. A **Eugénie** et **Bastien** merci d'avoir choisi Nice pour faire votre internat ce qui m'as permis de faire une si belle rencontre, je suis contente de vous compter parmi mes amis. A **Céline** qui as réussi à me faire presque aimer aller chez le dentiste. A **Lola** qui me fait me sentir moins seule lorsque j'ai mes crises de paranoïa A **Aurore** ma colloc de choc en qui j'ai trouvé beaucoup de soutien et des pan cake le dimanche matin. A **Jordan** et **Marion** vous avez été ma deuxième famille, vous savez à quel point votre soutien et votre présence ont été importants pour moi, vous me manquez. A **Nassima** tu as été d'un grand soutien durant toute ces années, j'espère qu'après ma thèse je pourrais enfin avoir le temps de rencontrer **Ethan** et passer vous voir tous les 3 en Corse. A **Mona Sofia et Imad** vous êtes une belle petite famille et je suis heureuse de vous avoir eu à mes côtés lors de mon mariage. A **Wydian** tu as réussi à transformer ces longues heures de travail à la bibliothèque en souvenirs de fous rires et de bons moments.

A tous ceux qui leur présence a été importante lors de mes années d'externat et d'internat :

Marine N vivement que tu reviennes en métropole, **Julie N, Julie E, Yasminou** merci de m'avoir accompagné durant ces années et pendant nos longues marches à pieds pour aller à la fac, **Anne Laure, Ophélie, Coralie** dite Coco, **Florence V., Faustine, Laurent...**

A la famille Montebelovienne : **Manu Vo, Bilou, Abdel** (Aziz) et **Sandy, Kalid, Tsitsi,...**

A mes aînés,

Au Docteur MACONE, Merci pour votre enseignement, votre disponibilité, vos conseils, le partage de votre expérience et pour votre accompagnement durant mes 4 ans d'internat. Je savais qu'à tout moment je pouvais compter sur votre aide.

Au Docteur PERRIN, j'ai pu apprécier durant mon semestre dans votre service votre disponibilité, vos qualités humaines, scientifiques et pédagogiques. Vous m'avez énormément appris. Je suis très heureuse d'avoir la possibilité de travailler avec vous dans l'avenir.

A Sylvie LEROY, merci pour votre enseignement et votre écoute au quotidien durant ce dernier semestre, vos conseils m'ont beaucoup apportés. C'est une chance d'avoir pu bénéficier du partage que vous faites de vos connaissances et de votre expérience durant mon internat.

A Pierre WOLTER, merci pour votre soutien, vos encouragements et pour le temps que vous avez consacré pour me fournir de précieux conseils et pour m'aider notamment pour la réalisation de mon mémoire et lors de mon semestre en HDS.

A Céline, merci pour tout ce que tu m'as appris depuis mes premiers pas en pneumo jusqu'aujourd'hui ainsi que pour ta disponibilité et tes encouragements. Je regrette que tu ne puisses pas être là ce soir, même si c'est pour la bonne cause !

A Sabine pour ta gentillesse et pour ton enseignement lors de mes débuts en pneumologie, c'était un véritable plaisir d'avoir travaillé et appris à tes côtés durant 1 an.

A Yannick, le semestre à Cannes a été l'un des meilleurs, tu es gentil, drôle et compétent c'est pour ça que je suis tellement heureuse de bientôt retravailler avec toi.

A Valérie, merci de m'avoir fait partager tes connaissances par ton enseignement lors de mon semestre à Cannes, c'était un plaisir de travailler avec toi.

Au Docteur Otto : Je suis heureuse de pouvoir poursuivre ma formation à vos côtés, merci pour ce que vous m'avez appris et ce que vous allez encore m'apprendre.

Au Docteur François : C'est une chance pour moi d'avoir débuté à vos côtés vous m'avez tellement appris en médecine mais aussi en culture générale j'ai hâte de retravailler à vos côtés.

Au Docteur Follana, lors de mes premiers pas vous m'avez fait confiance soutenu et encourager, je suis très heureuse de bientôt revenir dans votre service.

Au Docteur Barriere, merci pour ton soutien et ta confiance et pour tous ces bons moments au B3.

A Karen, ta gentillesse, ta bonne humeur et ta compétence font de toi une personne exceptionnelle.

A Axel, Merci pour tes conseils et ton aide.

A Dany tu m'as conseillé et encourager durant la réalisation de ce travail et je t'en remercie.

A Sebastian qui est un cardiologue exceptionnel et qui m'as énormément enseigné.

A Xavier, qui m'a accepté dans son service même si je ne savais pas jouer au ping-pong

A mes anciennes cointernes de pneumo devenu chefs : **Stéphanie, Sylvia, Héloïse et Johana**, c'était un plaisir de travailler ensemble, Un grand merci car j'ai pu énormément compter sur vos conseils, votre écoute et votre soutien.

A mes cointernes :

A ceux de pneumo :

A **Gwendoline** ma copine de parcourt ça y est on arrive à la fin! A **Jeremy** c'était super de partager le bureau du H3 avec toi, **Linda** merci pour ton soutien et ton écoute, a **Loïc** et **Jonathan** pour tous ces bons moments où vous m'avez fait rire ce dernier semestre, et à **Paul, Matthieu** et **Clément**.

A ceux avec qui j'ai eu la chance de travailler lors de mes différents semestres :

Au CAL Acte 1: **Alexander** le premier cointerne, **Alexandra, Marine, Clémence, Sonia, Sadal, Cyril, Joseph, Sandrine, Audrey** et **Romain**, Merci pour tous les merveilleux souvenirs que j'ai avec vous !

A ceux qui sont passé en pneumo : **Laure Elise** une personne si douce et gentille j'ai apprécié travailler avec toi, **Sibylle** j'ai découvert une super personne si vidéogénique !, **Romain, Lucille, Adil** et **Lilia**.

A **Astrid** qui a une vie digne d'un film de cinéma, je te souhaite le meilleur ; et à **Carine**.

A **Caroline et Charline** : Vive nos sessions nocturnes, nos rires et pleurs dans le bureau, nos appels téléphoniques de patients et nos tableurs Excel. Que de bons souvenirs. Votre soutien a été primordial durant la réalisation de ce travail. On se retrouve très vite au CAL et nous allons enfin pouvoir manger ensembles toutes les 3 et ça c'est l'essentiel!

Aux services dans lesquels je suis passé :

Au service du B3 du CAL : Aux IDE, Aide soignants, secrétaires, ASH. Merci de m'avoir aidé lors de mes premiers pas. Je garde un super souvenir de mon premier semestre dans votre équipe. Tellement bon que je reviens ! Je suis heureuse de bientôt vous retrouver.

A toute l'équipe de l'USIC de Fréjus : Merci pour ces 6 mois passé auprès de votre équipe pour ces bons moments et pour tout ce que vous m'avez appris en cardio.

A tout le service de pneumologie de l'hôpital de Cannes, c'était un vrai plaisir de vous retrouver tous les matins. J'ai hâte de retravailler avec vous. A **Jules** pour ta psychothérapie de soutien.

Aux dosimétristes, physiciens, manip, secrétaires, cadres... du service de radiothérapie du CAL. Merci pour tous les bons moments que l'ont a passé, pour votre soutien lors de la réalisation de ce travail, et pour tout ce que vous m'avez appris en radiothérapie. Une mention spéciale pour **Pascale** (la maman de la dosi) et **Adi** qui étaient prêt à faire de moi une dosimétriste, ainsi qu'à **Aurélia** pour toutes les fois où elle m'a sauvé lorsque j'ai du tuer des études ! Merci d'avoir fait de ces moments de contournage de supers moments

A toutes les équipes de nuit et de jour du service de pneumologie du CHU de Nice.

Au H2 pour avoir été là lors de mes premiers pas en pneumo jusqu'à maintenant.

A l'HDS merci de m'avoir prêté votre matériel de PG pour faire mes vidéos de mémoire et à **Thomas** avec ses conseil capillaires.

Aux IDE et AS de l'endoscopie c'est toujours un plaisir de venir vous voir.

Au H3 réa une équipe aussi folle qu'efficace et compétente j'ai énormément apprécié travailler avec vous.

Et enfin à toute l'équipe de l'HDJ c'est un grand plaisir d'avoir passé ces derniers mois d'internat avec vous, à **Marie Pierre** et **Isabelle** pour leur précieuse aide en allergologie. A **Yohann** merci de ne pas m'avoir saccagé ma voiture ce soir, et à **Jessica** merci d'avoir été là ces derniers mois pour me faire bien rire lorsque j'en avais besoin.

A tous les médecins traitants et aux oncologues qui ont pris le temps de se replongé dans les dossiers de leurs patients pour répondre avec précision à mes questions.

Et aux patients inclus dans cette étude et ***à leur famille*** qui m'ont tous répondu avec une extrême gentillesse même lorsqu'ils ont du abordé des souvenirs difficiles. Ceci a fortement contribué à la réalisation de ce travail.

A tous les patients que j'ai croisés durant mon internat qui nous donnent des leçons de vie tous les jours.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
I-INTRODUCTION	15
1-Epidémiologie :	15
2-Les principes de la radiothérapie stéréotaxique :	17
3-Les principes du traitement par Cyberknife :	17
4-Objectifs de l'étude :	19
II-MATERIEL ET METHODE.....	20
1-Sélection des patients	20
2-Suivi des patients	20
3-Recueil des données	21
4-Caractéristiques du traitement reçu	22
5-Analyses statistiques	25
III-RESULTATS	26
1-Caractéristiques de la population	26
2-Réponse et modifications morphologiques de la lésion observées sur le Scanner à 3 mois	28
3-Résultats en termes de survie et de contrôle local à 12 et 24 mois:	28
4-Résultats de survie selon le stade de la maladie.....	31
5-Indentification des facteurs prédictifs de survie.....	34
a) Analyse univariée :	34
b) Analyse multivariée.....	39
6-Toxicités.....	41
IV-DISCUSSION.....	44
CONCLUSION.....	56
ANNEXE	58
RESUME.....	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	63
SERMENT D'HIPPOCRATE	68

LISTE DES ABREVIATIONS

BED	Biological effective dose (Dose effective biologique)
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CBNPC	Carcinome bronchique non à petites cellules
CTCAE v4	Common terminology criteria for adverse events version 4
CTV	Clinical target volume (Volume cible anatomique)
EQD2	Dose équivalente biologique pour 2 Gy par fraction
GTV	Gross tumor volume (Volume tumoral macroscopique)
Gy	Gray
HAS	Haute autorité de santé
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
INCA	Institut national du cancer
MV	Méga Volts
OAR	Organes à risque
PG	Progression
PS	Performans status (Indice de performance)
PTV	Planning target volume (Volume cible prévisionnel)
RC	Réponse complète
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RP	Réponse partielle
RECIST	Response Evaluation Criteria In solid Tumors
SG	Survie globale
SSP	Survie spécifique
SSR	Survie sans récurrence
SSRL	Survie sans récurrence locale
SSRLR	Survie sans récurrence locorégionale
SSRM	Survie sans récurrence métastatique
ST	Stabilité
SUV	Standard uptake value of fluorodeoxyglucose, valeur de fixation normalisée
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie à émission de positons
VS	Versus

I-INTRODUCTION

1-Epidémiologie :

Le cancer du poumon est une pathologie très fréquente. Avec une incidence de 39 495 nouveaux cas par an [1] (28 211 hommes et 11 284 femmes), il s'agit du 4^{ème} cancer le plus fréquent en France. Avec 20% des causes de décès par cancer, le cancer du poumon est aussi la principale cause de décès par cancer dans notre pays. L'âge moyen au diagnostic est de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. Au cours des 15 dernières années, il a été observé une baisse de la croissance de l'incidence du cancer du poumon et de la mortalité associée chez les hommes avec en revanche, une croissance continue de l'incidence ainsi que de la mortalité chez les femmes. Ceci est corrélé à l'entrée des femmes dans le tabagisme dans les années 60 et à contrario la baisse du taux de tabagisme chez les hommes [2]. En effet 81% des cas de cancer broncho-pulmonaires sont attribuables au tabac [3], qui est le principal facteur de risque du cancer du poumon. Il est important de noter l'existence d'autres facteurs de risques que sont notamment les expositions professionnelles : amiante, rayonnements ionisants, radon, silice, métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques ...

Le cancer du poumon est donc un problème de santé publique majeur de par sa forte incidence et sa morbimortalité. L'utilisation de techniques d'imagerie plus sensibles ainsi que le développement de programme de dépistage [4] ont permis d'augmenter la détection des cancers de stade précoce dont le standard thérapeutique est l'exérèse chirurgicale. Celle-ci permet un taux de contrôle local de 80% et une survie sans progression à 5 ans entre 50% et 70% [5 ; 6 ; 7]. Cependant les patients atteints de cancer du poumon présentent souvent de nombreuses comorbidités associées en raison : d'une part de leur âge et d'autre part du tabagisme qui est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires et respiratoires chroniques tel que la BPCO et l'emphysème pulmonaire. Par conséquent, ces patients peuvent parfois être récusés pour une résection chirurgicale [8] en raison du risque anesthésique trop important ou de la limitation de leur fonction respiratoire. D'autres patients, qui sont eux opérables, refusent la prise en charge chirurgicale pour des raisons personnelles. La radiothérapie stéréotaxique est alors une alternative thérapeutique pour ces patients. Auparavant, la radiothérapie conventionnelle

qui leur était proposée présentait des résultats de survie à 5 ans de 10 à 30% [9 ;10] et un taux de récurrence locale compris entre 60 et 70% [11]. Ces résultats insatisfaisants sont dus à une dose d'irradiation insuffisante ne permettant pas le contrôle local de la maladie [12], celle-ci ne pouvant pas être majorée en raison du risque de toxicité sur les organes adjacents. De ce fait des alternatives thérapeutiques devaient être proposées et la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne a donc été développée dans cette indication [13], puis son utilisation a cru de manière importante. L'étude de Timmerman de phase I avait permis de déterminer la dose maximale tolérée à 3 fractions de 20 Gy [14]. D'autres études prospectives [15;16 ; 17] ainsi que de nombreuses études rétrospectives multicentriques au niveau international : Japon [18 ; 19], Etats Unis [20], Nouvelle Zélande ont été réalisées afin d'évaluer son efficacité. Toutes ces études ont objectivé de bons résultats avec une toxicité acceptable, le plus souvent limitée aux grades I et II. La technique de stéréotaxie utilisée dans ces études était souvent différente d'un centre investigateur à un autre avec l'utilisation d'un fractionnement différent [21] et par conséquent les patients inclus dans une même étude étaient traités avec une plus ou moins grande précision selon le centre investigateur où ils ont été traités, nous avons peu d'études portant sur une technique de stéréotaxie en particulier. La plupart de ces études incluaient des patients atteints de tumeurs broncho-pulmonaires de stade I. Elles ont conduit à la recommandation de l'HAS en 2006 [22] proposant l'utilisation de radiothérapie stéréotaxique extra crânienne pour les tumeurs broncho-pulmonaires primitives T1 T2 N0 M0 inopérables ou pour les patients opérables refusant la chirurgie. Cependant la radiothérapie stéréotaxique peut également être utilisée sur d'autres stades de la maladie comme cela est indiqué dans le référentiel national sur les CBNPC [23] chez les patients oligométastatiques dont l'atteinte à distance est contrôlée. Elle est en étude actuellement pour les stades III localement avancés après radio-chimiothérapie concomitante, dans le cadre de l'étude de phase I «Cybertaxis» actuellement en cours au Centre Antoine Lacassagne [24]. Enfin lors de rechutes locales ou régionales sur territoire préalablement irradié les données de la littérature retrouvent une efficacité sur le contrôle local mais toutefois avec une forte toxicité de la réirradiation autant en radiothérapie conventionnelle [25] qu'en radiothérapie stéréotaxique [26].

2-Les principes de la radiothérapie stéréotaxique :

La radiothérapie stéréotaxique est une irradiation de précision millimétrique grâce à des faisceaux multiples [27] généralement non coplanaires et une immobilisation méticuleuse. Cette technique, en diminuant la marge de sécurité habituellement admise autour du volume à traiter, permet de minimiser au maximum les doses de rayonnement reçus par les organes à risques adjacents, tout en délivrant de fortes doses au volume cible correspondant à des doses effectives biologiques supérieures à 100 Gy. Cette dose correspond à la dose totale de rayonnement reçu par le tissu, elle dépend du tissu traité, du fractionnement utilisé et de la dose par fraction administrée. A noter que les effets de la radiothérapie aussi bien sur les tissus sains et tumoraux sont connus avec des séances de 2 Gy, habituellement 30 fractions de 2 Gy sont utilisées pour les cancers du poumon. En radiothérapie stéréotaxique par l'augmentation de la précision, cette dose de 2 Gy peut être augmentée à chaque séance sans être toxique à des doses beaucoup plus élevées aux alentours de 10 Gy (tumeurs centrales) à 20 Gy (tumeurs périphériques). Cette modification de dose modifie la radiobiologie. Différents volumes sont définis [28] en radiothérapie: Le GTV, ce qui correspond à la lésion telle qu'elle est visible à l'imagerie, le CTV qui est défini par une marge autour du GTV et qui correspond à la possibilité de dissémination micrométastatique de la maladie. Enfin le PTV est défini par une marge autour du CTV qui correspond à la possibilité d'erreur lié au repositionnement ou aux mouvements des organes. La radiothérapie stéréotaxique permet de réduire considérablement le PTV par rapport à la radiothérapie conventionnelle. La radiothérapie stéréotaxique est également hypofractionnée avec de fortes doses par fraction, incluant différentes méthodes de planification [29].

3-Les principes du traitement par Cyberknife :

Le Cyberknife (Figure 1) est un système comportant un accélérateur linéaire miniaturisé produisant des Rayons X à 6 MV avec un débit de dose de 600 unités moniteur/min soit 2 à 3 Gy par minutes. Cet accélérateur est dirigé par un bras robotisé contrôlé par un ordinateur, il oriente les faisceaux suivant six degrés de liberté, trois translations et trois rotations. Il est équipé de 12 collimateurs circulaires dont le diamètre s'échelonne de 0,5 à 6 cm. Ce système permet de délivrer des mini-faisceaux non coplanaires. Pour les tumeurs dans les zones très mobiles en raison des mouvements respiratoires, un

clip fiduciaire est préalablement posé à proximité de la tumeur permettant le suivi en temps réel par le logiciel « Synchrony » [30]. Le clip fiduciaire est posé soit par endoscopie bronchique lorsque la tumeur est centrale, ou par voie transthoracique sous contrôle scannographique lorsque la tumeur est périphérique. Des diodes émettant une lumière infrarouge sont placées sur le thorax de chaque patient permettant ainsi l'enregistrement de ses mouvements respiratoires par des capteurs infrarouges intégrés dans la salle de traitement (Figure 2). Ceci est couplé à des images radiographiques réalisées en temps réel par le système orthogonal de rayons X disposé dans la salle de traitement. Ces images radiographiques permettent de localiser les clips fiduciaires disposés à proximité de la tumeur et de corrélérer leur position à un temps respiratoire connu du logiciel. Après un suivi de quelques cycles respiratoires, la position de la tumeur est ainsi connue pour chaque temps respiratoire ce qui permet de prédire la position de la tumeur sur les cycles respiratoire suivant en fonction des mouvements respiratoires. Ainsi le robot peut anticiper la position de la tumeur et se déplacer en synchronisation avec celle-ci. La position réelle des clips fiduciaires et les mouvements respiratoires sont constamment enregistrés et le modèle de corrélation constamment actualisé. En cas de décalage de plus de 5 mm entre les images virtuelles et réelles, le traitement est stoppé pour réinitialiser un modèle stable. Grâce à ce suivi en temps réel, la délivrance du traitement est très précise [31]. Pour les tumeurs à proximité du rachis, le logiciel « Xsight Spine™ » est utilisé, il permet par l'enregistrement de l'anatomie osseuse de chaque patient de suivre, détecter et corriger les mouvements en temps réel. Lorsque les tumeurs sont hyperdenses, il est possible d'utiliser le logiciel « Xsight Lung Tracking System™ » qui utilise la différence de contraste entre la tumeur et le parenchyme pulmonaire pour cibler les faisceaux.

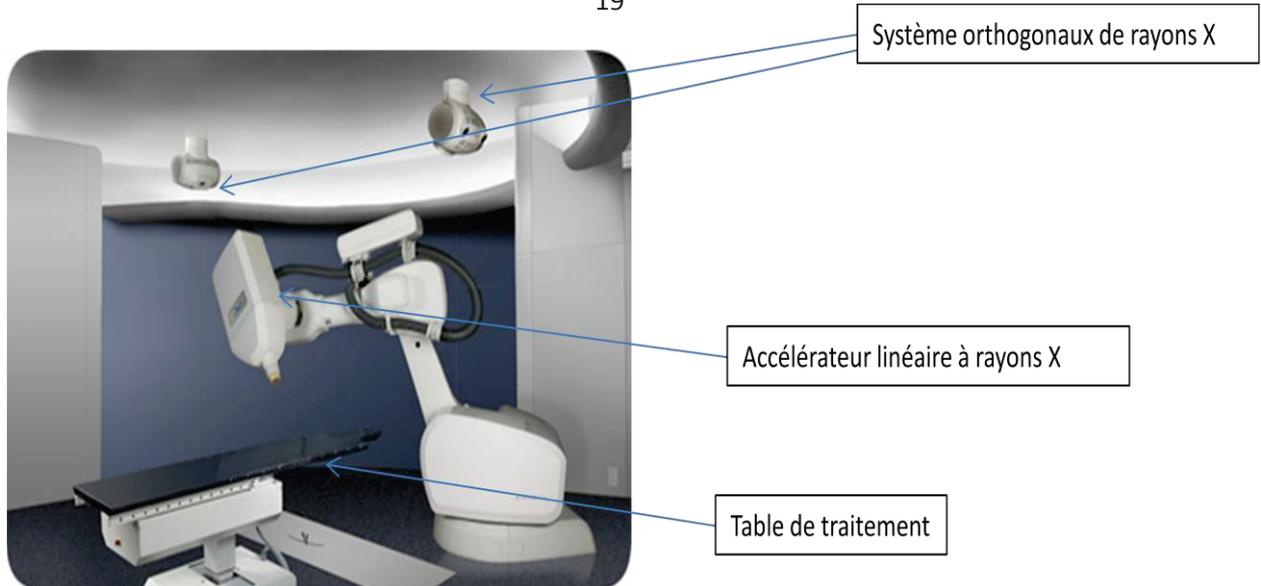


Figure 1 : Salle de traitement par Cyberknife

a)



b)



Figure 1 Système de suivi en temps réel des mouvements respiratoires (a) détecteur de lumière à infra-rouge disposé dans la salle de traitement, (b) diodes sur le thorax du patient

4-Objectifs de l'étude :

Les objectifs de cette étude rétrospective du traitement par Cyberknife sur le cancer bronchique non à petites cellules sont :

- de donner les résultats à 12 et 24 mois en termes de survie, de contrôle local et de toxicité,
- de comparer les résultats de survie selon les stades de la maladie,
- d'identifier des facteurs prédictifs de survie,
- d'identifier des facteurs prédictifs de toxicité.

II-MATERIEL ET METHODE

1-Sélection des patients

Nous avons inclus dans notre étude les patients traités par Cyberknife au niveau thoracique, présentant un CBNPC prouvé histologiquement et des patients présentant une lésion pulmonaire suspecte sans diagnostic anatomopathologique. Dans ce dernier cas la démonstration de croissance tumorale avec deux scanners itératifs et un SUV significatif était nécessaire. Les patients traités pour une métastase ont été exclus, les tumeurs de plus de 7cm, et les patients traités par Cyberknife pour un CBPNC de stade III avancé dans le cadre du protocole Cybertaxis. Nous avons inclus l'ensemble des patients traités par Cyberknife pour un CBNPC de stade I unique, pour des tumeurs synchrones (tumeurs primitives multiples de stade I apparaissant simultanément) ou métachrones (tumeurs primitives multiples de stade I n'apparaissant pas simultanément), les patients ayant déjà été traités par radiothérapie pour un cancer bronchique et réirradiés par Cyberknife dans le cadre d'une récurrence locale, ainsi que les tumeurs traitées par Cyberknife en clôture après un traitement par chimiothérapie pour des tumeurs avant traitement qui étaient initialement des stades IIa et IIb.

2-Suivi des patients

Les patients suivis au sein du centre Antoine Lacassagne bénéficiaient d'une consultation avec un radiothérapeute un mois après le traitement, au cours de cette consultation les toxicités du traitement étaient recherchées. Par la suite le suivi consistait en un examen clinique et un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Ces examens étaient réalisés 3 mois après la fin du traitement puis 6, 12, 18 et 24 mois. En cas de doute sur une progression au scanner un TEP-TDM était réalisé. En cas de doute sur une progression au TEP-TDM, une fibroscopie bronchique avec biopsies et analyse anatomopathologique était réalisée afin de confirmer ou d'infirmer la récurrence. Puis le dossier était rediscuté en RCP. Concernant les patients domiciliés hors la région PACA, le suivi était réalisé par leur oncologue référent qui nous avait initialement adressé le patient au centre Antoine Lacassagne pour la réalisation du traitement par Cyberknife. Un courrier était adressé à chaque oncologue référent afin de proposer le même suivi dans sa région que celui réalisé au Centre Antoine Lacassagne à Nice.

3-Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé à partir de la base de données Cyberknife en choisissant la localisation thoracique entre janvier 2007 (date de début d'utilisation du Cyberknife au Centre Antoine Lacassagne pour le traitement des tumeurs pulmonaires), et février 2013 (date maximum nous permettant un recul d'au moins 2 ans après la fin du traitement). Chaque dossier de patient contenu dans cette liste a été étudié, les patients ayant bénéficié d'irradiation par Cyberknife au niveau thoracique pour une métastase étaient exclus. Le dossier informatisé du centre comprenait l'ensemble des comptes rendus de consultation des patients ainsi que les résultats de l'ensemble des examens paracliniques et des consultations médicales réalisés par le patient, que ce soit au sein du centre ou hors centre. Ceci a donc permis de recueillir l'ensemble des caractéristiques des patients traités, le traitement reçu ainsi que leur réponse au traitement et leur évolution. Pour les patients suivis après leur traitement par Cyberknife hors du centre Antoine Lacassagne et dont on ne bénéficiait pas de leur comptes rendus de suivi dans le dossier, nous avons contacté leur oncologue référent, leur médecin traitant ou le patient lui-même ou leurs proches en cas de décès. Le dossier médical des établissements où ils ont été ultérieurement suivis a aussi été récupéré. L'ensemble des données collectées ont ensuite été intégré dans un tableur Excel. La base de données Excel générée comportait 62 items par patient, précisant les caractéristiques des patients (âge, sexe, statut tabagique, cause de non opérabilité, PS, traitements antérieurs), les caractéristiques de la tumeur (lobe de localisation, localisation centrale ou périphérique, histologie, statut mutationnel, SUV au TEP initial, stade, taille de la tumeur, mode de « tracking », complication post pose de clip), les caractéristiques du traitement (nombre de fraction, dose en gray, isodose), l'évolution des patients après traitement (réponse au scanner à 3, 6, 12, 18 et 24 mois, les dates du décès et la cause du décès, de la rechute locale, de la rechute locorégionale, de la rechute métastatique, du nouveau traitement reçu) ainsi que les toxicités du traitement. La réponse locale au traitement donnée par les imageries a été recueillie sur les comptes rendu des radiologues et des médecins nucléaires ayant interprété les examens. Celle-ci a été évaluée selon les critères RECIST [32 ; 33]. La réponse complète a été définie par la disparition complète de la lésion, la réponse partielle est une diminution de la lésion dans son plus grand axe de plus de 30%, la progression est l'augmentation de la lésion de 20% dans son plus grand axe, la stabilité est lorsque la lésion est visible

et ne correspond à aucun des 2 autres critères Concernant le TEP-TDM selon la valeur du SUV la réponse était définie selon les critères RECIST modifiés [34 ; 35]. (Annexe 3). La récurrence locale a été définie par la récurrence dans le champ de traitement. Une récurrence dans le même lobe mais en dehors du champ d'irradiation a été définie comme une récurrence régionale de même que les récurrences pulmonaires dans d'autres lobes homolatéraux. Les toxicités du traitement ont été cotées par grades selon les critères CTCAE v4 (Annexe 5). Afin de comparer l'effet des variations des protocoles de traitement selon le nombre de fractions et la dose totale prescrite, la dose effective biologique soit la BED a été calculée en utilisant le modèle linéaire quadratique [36] selon la formule suivante :

$$BED = (\text{dose par fraction} * \text{nombre de fractions}) * (1 + \frac{\text{dose par fraction}}{\alpha/\beta})$$

La EQD2 est la dose équivalente biologique correspond à la dose équivalente par rapport à un traitement standard par fraction de 2 Gy, a été également calculée :

$$EQD2 = \frac{BED}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}$$

Pour le CBNPC $\alpha/\beta=10$

L'équation de la dose effective biologique est utilisée en remplacement de l'équation de la dose équivalente biologique, lors de l'analyse de l'efficacité sur la tumeur (et non sur les tissus sains).

4-Caractéristiques du traitement reçu

L'ensemble des patients inclus ont été traités par un Cyberknife de 4^{ème} génération

-Scanner de repérage ou simulation :

Il s'agissait de la première étape du traitement, qui consistait en l'acquisition d'images au niveau de la zone à irradier. Celle-ci a été réalisée par un Scanner 16 barrettes. Le patient a été installé dans la position identique du traitement. Des coupes axiales millimétriques ont été réalisées.

-Immobilisation :

Afin d'obtenir une position identique à celle du scanner de repérage lors de chaque séance de traitement, un matériel de contention a été utilisé. Chaque patient a bénéficié d'une contention par des matelas à dépression : il s'agissait d'un matelas rempli de billes de polystyrène qui était moulé directement sur le patient manuellement, puis le vide était fait dans le matelas qui se figeait et qui était réutilisé tel quel à chaque séance de traitement. Ainsi le patient était positionné sur le matelas en décubitus dorsal les bras le long du corps et gardait exactement la même position lors de chaque séance de traitement.

-Planification :

Le radiothérapeute contourait le volume cible, coupe par coupe pour chaque patient, sur le scanner de repérage en fenêtre parenchymateuse (1600-400 Unités Hounsfield) et en coupes axiales. Le GTV est contouré à l'aide d'une fusion entre le scanner de repérage et le TEP-TDM pré traitement (figure 3). Le CTV est défini par une marge d'extension automatique de 5 mm autour du GTV dans le plan coronal, axial et sagittal (la marge est diminuée de quelques mm en regard de barrières anatomiques, s'arrêtant sur ces barrières anatomiques telles que la plèvre, l'os ou les vaisseaux à moins qu'ils ne soient envahis). Le PTV comprenait le CTV avec une marge d'extension automatique dans les 3 dimensions de 1 mm autour en cas de pose de fiduciaires. Les marges étant différentes pour les autres systèmes de repérage. Chaque organe à risque adjacent au volume cible (œsophage, cœur, moelle, poumons, trachée, bronche souche droite et gauche, artères pulmonaires droite et gauche, aorte) est également contouré coupe par coupe sur le scanner de repérage.



Figure 3 : Un exemple de fusion. A gauche scanner dosimétrique, au milieu fusion TEP-TDM et scanner dosimétrique, à droite.TEP TDM.

Les contraintes de doses à respecter vis-à-vis des organes à risque sont données dans l'annexe 4. Entre 100 à 250 fins faisceaux non coplanaires (figure 4) sont utilisés selon la complexité du volume d'irradiation, le diamètre des faisceaux est compris entre 0,5 et 6 cm ont été utilisé ce qui permettait une irradiation très précise et donc de concentrer de très fortes doses sur le volume cible tout en respectant les organes sains autour. L'isodose de prescription avait été déterminée au préalable pour chaque patient, elle variait entre 70 et 100%.

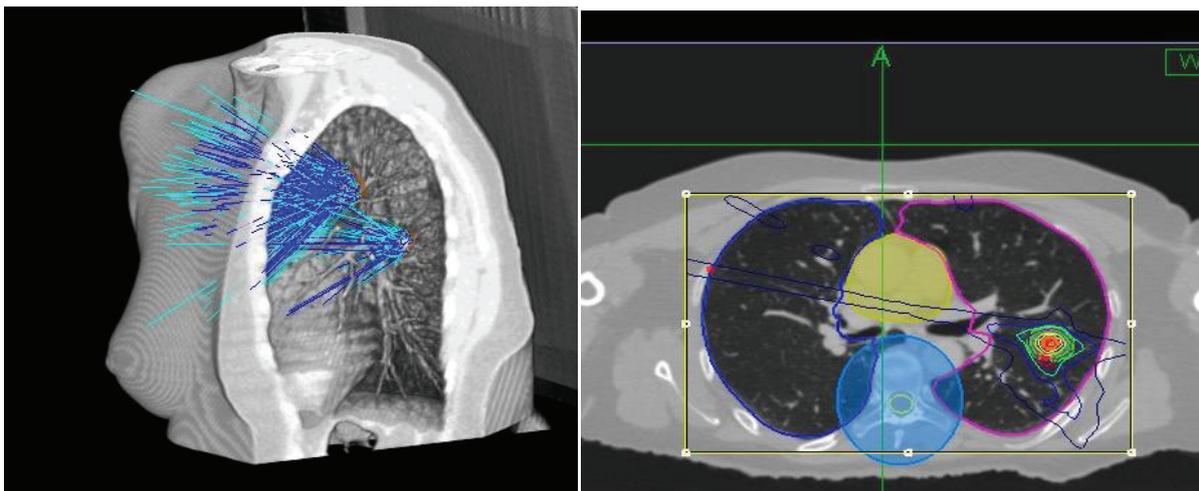


Figure 4 Un exemple de dosimétrie d'un traitement par Cyberknife utilisant de multiples faisceaux non coplanaires (2 lésions)

- La synchronisation respiratoire avec la position du Cyberknife.

La synchronisation était réalisée selon la caractéristique de la tumeur soit à l'aide du logiciel Xsight Spine (synchronisation sur l'os) ou Xsight Lung (synchronisation sur la densité pulmonaire) ou Gold Synchrony (synchronisation sur un fiduciaire implanté au préalable).

-délivrance et fractionnement du traitement :

Le nombre de fractions variait entre 1, 3 et 5 selon la position, centrale ou périphérique, (une lésion centrale est définie par la localisation de la tumeur à moins de 2 cm d'une bronche de gros calibre [37]) et selon la taille de la tumeur. Pour les tumeurs localisées au niveau central, le fractionnement était augmenté afin de limiter la dose reçue aux organes à risque. Pour certains patients, l'augmentation du fractionnement était aussi accompagnée d'une augmentation de la dose prescrite (exemple : 5*15 Gy) afin d'obtenir une dose équivalente biologique aussi importante que pour les schémas à 3 fractions habituellement utilisés (3*20 Gy).

La durée du traitement variait entre 30 min et 2h00 selon le nombre de faisceaux, et le mode de synchronisation. Le traitement était délivré quotidiennement durant les jours ouvrés.

5-Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 20. Les résultats du traitement ont été analysés selon la méthode de Kaplan-Meier, donnant la survie globale, la survie spécifique, la survie sans récurrence, la survie sans récurrence locale, la survie sans récurrence locorégionale et la survie sans récurrence métastatique. La date de la dernière séance de traitement par Cyberknife a été considérée comme la date de début de suivi pour l'analyse statistique. Les facteurs étudiés pour leurs effets pronostiques sont : le stade, la localisation centrale ou périphérique, l'âge du patient traité, la réponse de la lésion au scanner à 3 mois, la dose de BED, le nombre de faisceaux utilisés pour le traitement, la taille de la tumeur, l'isodose de prescription. La valeur du $p < 0,05$ a été considéré comme le seuil de significativité statistique. L'analyse des facteurs pronostics de survies et de toxicités a été réalisée en modèle univarié avec la comparaison selon le test de log Rank. Une seconde analyse a été réalisée pour les survies et les toxicités en utilisant un modèle multivarié avec une régression de Cox.

III-RESULTATS

1-Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 322 patients qui ont reçu un traitement par Cyberknife pour un total de 371 lésions, car certains patients ont été traités sur de multiples localisations. La médiane de suivi était de 24 mois. Les caractéristiques des patients inclus, des lésions traitées et du traitement réalisé sont illustrées dans le tableau 1. Parmi les patients inclus, 73,9% étaient des hommes soit 238 hommes pour 84 femmes. L'âge moyen au moment du premier traitement par Cyberknife était de 71 ans. La cause de non opérabilité des patients était principalement médicale du fait des comorbidités (BPCO, cardiopathies, diabète, maladies vasculaires) pour 64,9 % d'entre eux soit 209 patients, 20 patients ont refusé la chirurgie, 4 patients ont été récusés car la tumeur était inextirpable. Les autres patients étaient contre indiqués à la chirurgie sur l'altération de leur fonction respiratoire, secondaire à un traitement antérieur du cancer. En effet, 18 patients présentaient une amputation de leur fonction respiratoire suite à une radiothérapie antérieure et 71 patients suite à une chirurgie de leur cancer. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome pour 139 lésions soit 37,5% des lésions traitées, 124 lésions correspondaient à des carcinomes épidermoïdes, 31 lésions ont été traitées sans diagnostic histologique de malignité, le traitement ayant été validé en RCP après confirmation de la croissance de la lésion sur 2 scanners successifs ainsi qu'un aspect hypermétabolique de la lésion au TEP scanner. Parmi les lésions traitées, 56 avaient une localisation centrale et 315 périphériques. Nous avons inclus des lésions de différents stades au moment du traitement par Cyberknife. 177 lésions étaient des stades I unique donc T1 ou T2 N0 M0, 96 étaient des lésions métachrones c'est à dire qu'au moment où le patient a été traité par Cyberknife il avait un antécédent de cancer pulmonaire de stade I antérieurement traité, 26 étaient des tumeurs synchrones de multiples tumeurs pulmonaires étaient découvertes simultanément, leur caractère métachrone ou synchrone a été déterminé par le suivi évolutif et l'histoire clinique en RCP, 50 étaient des tumeurs récidivantes après une première irradiation, le plus souvent conventionnelle, 22 patients ont été traités par Cyberknife en clôture d'un traitement par chimiothérapie pour des tumeurs qui étaient initialement trop volumineuses pour être traitée par Cyberknife correspondant à des stades II a et II b avant la chimiothérapie.

La médiane de BED était de 180 Gy et la médiane d'EQD2 était de 150 Gy.

CARACTERISTIQUES	EFFECTIFS	POURCENTAGES			
Sexe	n= 322				
-Homme-	238	73,9%			
Femme	84	26,1%			
Age au traitement (an)	n=322				
-Moyenne	71 ans				
-Médiane	72,8 ans				
-Minimum	38 ans				
-Maximum	94 ans				
PS initial	n=322				
-0	92	28,6%			
-1	102	31,7%			
-2	11	3,4%			
-Non connu	117	36,3%			
Cause de non opérabilité :	n=322				
-Médicale					
-Refus	209	64,9%			
-Radiothérapie antérieure	20	6,2%			
-Chirurgie antérieure	18	5,6%			
-Inextirpable	71	22%			
	4	1,2%			
Résection chirurgicale antérieure :	n=322				
-Aucune	218	67,7%			
-Pneumectomie	17	5,3%			
-Lobectomie	71	22%			
-Résection atypique	11	3,4%			
-Segmentectomie	5	1,6%			
Localisation lésion :	n=371				
-Centrale	56	15,1%			
-Périphérique	315	84,9%			
Histologie lésion :	n=371				
-Adénocarcinome	139	37,5%			
-Carcinome épidermoïde	124	33,4%			
-Autres histologie	77	20,8%			
-Histologie non analysée	31	8,3%			
Stade de la tumeur:	n=371				
-Stade 1 unique	177	47,7%			
-Stade 1 métachrone	96	25,9%			
-Tumeurs réirradiés	50	13,5%			
-Stade 1 post chimiothérapie	22	5,9%			
-Stade 1 synchrone	26	7%			
Caractéristiques du traitement :	Effectif	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
EQ2D (Gy)	n=371	141,51	150	50	218,75
BED (Gy)	n=371	169,82	180	60	263,5
ISODOSE	n=371	69,34%	80%	60%	99%
NOMBRE DE FAISCEAUX	n=371	138,18	135	47	260
TAILLE TUMEUR (mm)	n=371	27,18	25	0	72

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus, des lésions traitées et du traitement administré.

n=nombre de patients total.

2-Réponse et modifications morphologiques de la lésion observées sur le Scanner à 3 mois

Le tableau 2 représente les différentes réponses scannographique au traitement par Cyberknife évaluées à 3 mois. Sur les 371 lésions traitées dans notre étude, les résultats du scanner à 3 mois du traitement ont été obtenus pour 333 traitements. Pour 10% des traitements le scanner n'avait pas été réalisé à 3 mois. Sur ce scanner de contrôle nous avons retrouvé 130 lésions stables (ST) à 3 mois, parmi elles 106 s'étaient condensées, et les 24 autres ne rentraient pas la définition des autres critères RECIST (Réponse partielle : ou progression). Trois lésions n'ont pu être identifiées sur le scanner de contrôle en raison de la présence d'un épanchement pleural ou d'une atélectasie. Onze lésions étaient en progression à 3 mois du traitement par Cyberknife et 139 lésions (soit 37,5% des lésions traitées) présentaient une réponse partielle (RP) selon les critères RECIST. Au total un bénéfice clinique global (réponse complète+ réponse partielle+ stabilité) a été obtenu chez 86% des patients.

Réponse au TDM	RC	RP	Stabilité	Progression	Non identifié	TDM non réalisé
Nombre de patients	50	139	130	11	3	38
Pourcentage	13,5%	37,5%	35%	3%	0,8%	10%

Tableau 2 : réponse au scanner à 3 mois

RC= Réponse complète, RP= Réponse partielle

3-Résultats en termes de survie et de contrôle local à 12 et 24 mois:

-Survie globale :

Les taux de survie globale à 12 mois et 24 mois pour l'ensemble des patients étaient respectivement de 76,6% et 60,5%. Au total 172 patients sur les 322 inclus sont décédés aux dernières nouvelles. La courbe de survie globale est représentée sur la figure 5 a.

-Survie spécifique :

Le taux de survie spécifique à 12 mois était de 88,3% et à 24 mois de 74%.

-Survie sans récurrence :

Le taux de survie sans récurrence était de 65,7% à 12 mois et 48,4% à 24 mois.

130 patients sur les 322 soit 40,4% ont présentés une récurrence de leur cancer pendant la période d'observation. La courbe de survie est donnée dans la figure 5b.

-Survie sans récurrence locorégionale :

La survie sans récurrence locorégionale (incluant les récurrences locales au niveau de la zone d'irradiation et régionale donc pulmonaires homolatérales au poumon traité) était respectivement à 12 mois et 24 mois de 71% et 54,8%. 48,1% des patients inclus dans l'étude ont présenté une récurrence locorégionale du cancer durant la période d'observation, soit un total de 155 patients. (Figure 6, a)

-Survie sans récurrence métastatique :

Le taux de survie sans récurrence métastatique était de 88,2% à 12 mois et 80,7% à 24 mois. 80,4% des patients inclus n'ont pas présenté de récurrence métastatique sur la période d'observation. Au total 63 patients ont développé une métastase alors que 259 patients n'ont pas eu de récurrence à distance. (Figure 6, b).

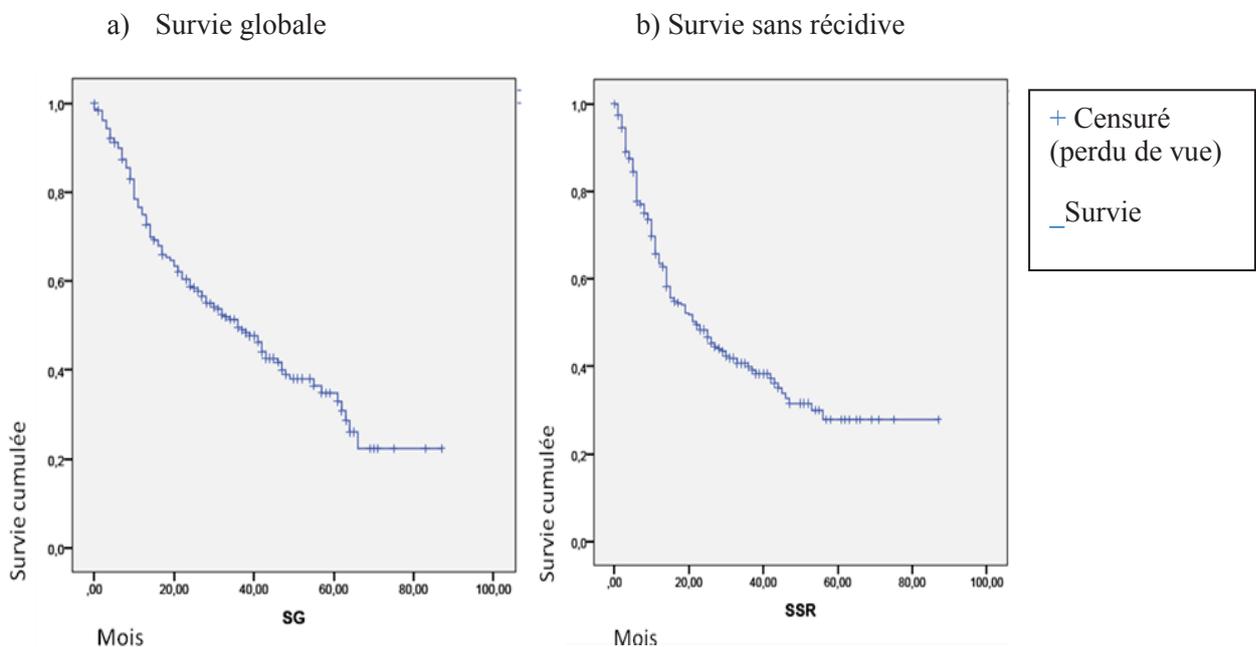


Figure 5 : Courbe de survie globale(a) et de survie sans récurrence (b), sur l'ensemble de la cohorte (n=322 patients)

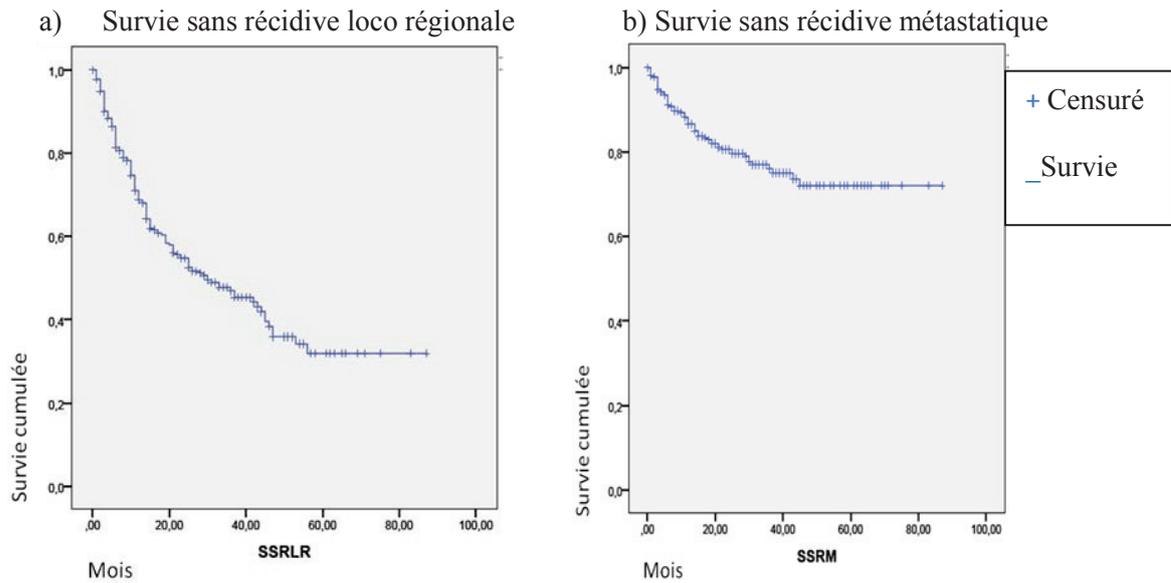


Figure 6 : Courbe de survie sans récurrence locorégionale (a) et sans récurrence métastatique (b) de l'ensemble de la cohorte 322 patients

-Réponse locale :

L'analyse de la réponse locale a inclus l'ensemble des lésions traitées soit 371 lésions. Le taux de survie sans récurrence locale à 12 mois était de 89%, et de 80,8% à 24 mois. 68 lésions sur les 371 traités ont récidivé localement pendant la période d'observation. (Figure 7)

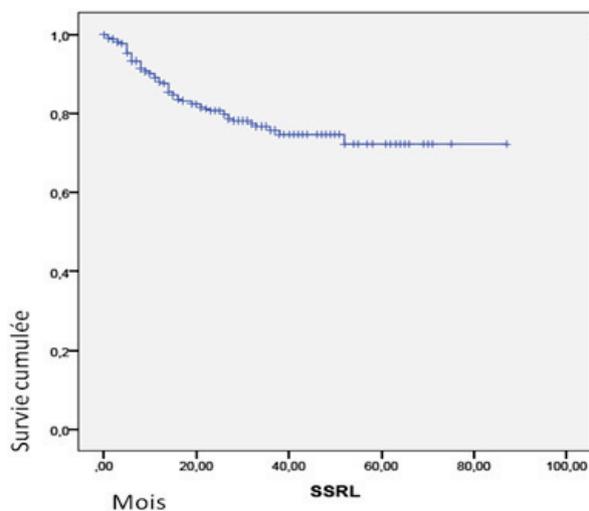


Figure 7 : Survie sans récurrence locale sur l'ensemble des lésions traitées (n=371)

4-Résultats de survie selon le stade de la maladie

a) Taux de survie selon les groupes :

Nous avons étudiés les taux de survie en fonction du groupe présenté : les stades I uniques, les tumeurs métachrones, les tumeurs synchrones, les tumeurs ré-irradiée et les tumeurs traitée par Cyberknife en clôture d'un traitement par chimiothérapie. Les résultats des taux de survie à 12 et 24 mois pour chaque sous groupe étudié sont donnés dans le tableau 3.

-Stades I uniques : (n=177)

On retrouve respectivement à 12 et 24 mois une survie globale de 80,9% et 67,3%, le contrôle local est de 93,5% et 86,1% à respectivement 12 et 24 mois.

-Tumeurs Métachrones : (n=96)

On retrouve respectivement à 12 et 24 mois une survie globale de 73,7% et 58,4%, le contrôle local est de respectivement 86,1% et 79,7% à 12 et 24 mois.

-Tumeurs Synchrones : (n=26)

Le taux de survie globale est de 83,3% à 12 mois et 64,8% à 24 mois, le contrôle local est de 90% à 12 et 24 mois.

-Ré-irradiations : (n=50)

La survie globale est de respectivement 64,8% et 37,7% à 12 et 24 mois, le contrôle local est de 64,4% et 48,3% à respectivement 12 et 24 mois.

-Radiothérapie de clôture post chimiothérapie : (n=22)

La survie globale est de respectivement à 12 et 24 mois de 64,7% et 52,9%, le contrôle local est de 81,9% et 72,8% à respectivement 12 et 24 mois.

	Stades I uniques	Métachrone	Synchrones	Ré- irradiations	Clôture post chimio
Survie Globale					
12 mois	80,9%	73,7%	83,3%	64,8%	64,7%
24 mois	67,3%	58,4%	64,8%	37,7%	52,9%
Survie spécifique					
12 mois	92%	83%	90,9%	85,5%	78,6%
24 mois	80,9%	69,4%	68,2%	54%	71,4%
Survie sans récurrence					
12 mois	71,2%	59,6%	47,6%	50%	74,9%
24 mois	53,9%	46,6%	38,1%	25%	57,8%
Survie sans récurrence locale					
12 mois	93,5%	86,1%	90%	64,4%	81,9%
24 mois	86,1%	79,7%	90%	48,3%	72,8%
Survie sans récurrence loco régionale					
12 mois	73,6%	66,5%	57,1%	65,7%	74,9%
24 mois	55,9%	55%	47,6%	51,4%	57,8%
Survie sans récurrence métastatique					
12 mois	92%	83,7%	75%	81%	80,9%
24 mois	83,9%	80%	75%	72,1%	70,8%

Tableau 3 : Taux de survie à 12 et 24 mois selon le stade

b) Comparaison des résultats de survie selon le stade:

Le tableau 4 illustre les seuils de significativités de la différence du taux de survie à 12 et 24 mois entre les différents sous-groupes.

Les taux de survie ont été comparés entre les patients de stade I unique et les autres groupes. Nous retrouvons une différence de survie significative avec les patients appartenant au groupe des ré-irradiations qui ont une survie globale à 12 mois et 24 mois significativement inférieure aux patients de stade I unique ($p=0,002$) et aux patients de tous les autres stades confondu ($p=0,003$). Il en est de même en ce qui concerne la survie spécifique. La survie sans récurrence est également significativement inférieure chez les patients ré-irradiés, avec un taux de 50% à 12 mois et 25% à 24 mois, en comparaison aux patients de tous les autres groupes confondus qui présentent une survie sans récurrence respectivement à 12 et 24 mois de 67,6% et 51,4% ($p=0,001$). Les patients appartenant au groupe des ré-irradiés développent également de manière significative plus de métastases (survie sans récurrence métastatique à 81% à 12 mois et 72,1% à 24 mois) que les patients appartenant aux autres stades

($p=0,04$). Le contrôle local est également significativement inférieur dans le groupe ré-irradiation par rapport aux autres groupes ($p<0,001$). En revanche nous n'avons pas retrouvé de différence de survie globale chez les patients traités par Cyberknife pour une tumeur de stade I unique par rapport à des tumeurs métachrones ($p=0,3$), ni avec les tumeurs synchrones ($p=0,7$). Absence de différence également entre les stades I uniques et les tumeurs de stade II traitées par Cyberknife en clôture après chimiothérapie ($p=0,5$). Il en est de même pour la survie spécifique, la survie sans récurrence, la survie sans récurrence locorégionale et la survie sans récurrence métastatique. Seule la survie sans récurrence locorégionale n'est pas différente entre les patients ré-irradiés et les stades I uniques, ainsi qu'entre les ré-irradiés et tous les autres stades confondus.

Stade	Survie globale	Survie sans récurrence locale	Survie sans récurrence locorégionale	Survie sans récurrence métastatique	Survie sans récurrence	Survie spécifique
Stade 1 vs métachrones	0,3	0,6	0,8	0,19	0,36	0,07
Stade 1 vs synchrone	0,7	0,7	0,4	0,4	0,27	0,7
Stade 1 vs ré-irradiations	0,002	<0,001	0,19	0,01	<0,001	<0,001
Stade 1 vs clôture post chimio	0,5	0,1	0,7	0,3	0,8	0,4
Ré-irradiations vs autres stades	0,003	<0,001	0,2	0,004	0,001	0,001

Tableau 4 : Valeur du p relatif à la comparaison des survies entre les stades (test du Log Rank $p<0,05$)

5-Identification des facteurs prédictifs de survie

a) Analyse univariée :

-Facteurs prédictifs de survie globale

En analyse univariée le sexe apparaît être un facteur pronostic de survie globale, en effet les femmes ont un meilleur pronostic avec une survie globale à 12 et 24 mois de respectivement 83,2% et 69,8%, alors que chez les hommes, elle est de respectivement 72,9% et 57,1% ($p=0,02$). La taille de la tumeur a aussi été identifiée comme facteur pronostic de survie globale avec un meilleur pronostic pour les T1 par rapport aux T2 ($p<0,001$) (Figure 8, b). Par ailleurs nous avons retrouvé qu'un âge inférieur à 72 ans est un bon facteur pronostic de survie globale par rapport aux plus de 72 ans ($p<0,001$) (Figure 7, a). Il en est de même pour les tumeurs traitées avec une BED supérieure à 180 Gy la survie globale est significativement supérieure à celles traitées à moins de 180 Gy ($p=0,009$). Enfin les patients avec une tumeur présentant une réponse au scanner à 3 mois complète ou partielle ont une survie globale supérieure aux tumeurs stables ou en progression sur le scanner à 3 mois ($p=0,005$) (Figure 8, c).

-Facteurs prédictifs de Survie spécifique

Concernant la survie spécifique, les facteurs de mauvais pronostic identifiés en analyse univariée sont également l'âge supérieur à 72 ans ($p=0,04$), la taille de la tumeur T2 versus T1 ($p=0,005$), le traitement à une BED inférieure à 180 Gy ($p=0,009$), l'absence de réponse locale (complète ou partielle) sur le scanner de contrôle à 3 mois, donc tumeur stable ou en progression ($p<0,001$). Le sexe n'est pas retrouvé comme étant un facteur pronostic de survie spécifique ($p=0,19$).

-Facteurs prédictifs de survie sans récurrence

Les facteurs pronostics de survie sans récurrence sont la BED et la réponse tumorale au scanner. En effet, les patients recevant une dose de BED supérieure à 180 Gy récidivent moins que ceux traités à une dose inférieure à 180 Gy (Figure 9, b). De même la réponse au scanner est un facteur pronostic de survie sans récurrence (Figure 9, a) : les patients présentant une réponse complète ou partielle ont un taux de survie sans récurrence supérieur à ceux présentant une stabilité ou une progression ($p=0,001$). La taille de la tumeur n'est en revanche pas retrouvée comme facteur prédictif de survie sans récurrence ($p=0,4$).

-Facteurs prédictifs de survie sans récurrence métastatique

Les tumeurs traitées avec une BED inférieure à 180 Gy développent plus fréquemment des métastases par rapport à celles recevant plus de 180 Gy ($p=0,001$) (Figure 10, a). La réponse partielle ou complète au scanner est de meilleur pronostic de survie sans récurrence métastatique par rapport aux patients stables ou en progression sur le scanner ($p=0,007$). Il n'y a pas de différence de survie sans récurrence métastatique selon la taille de la tumeur ($p=0,27$).

-Survie sans récurrence locorégionale

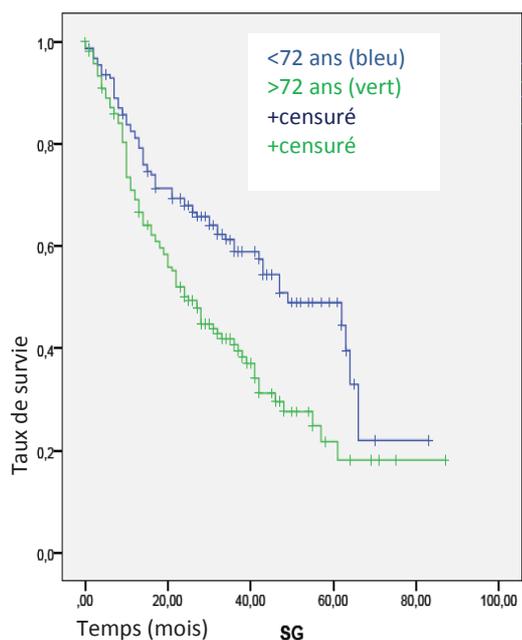
La BED supérieure à 180 Gy est un facteur de meilleur pronostic de survie sans récurrence locorégionale par rapport à un traitement à une dose de moins de 180 Gy ($p=0,01$). La réponse tumorale au scanner apparaît également comme facteur pronostic de survie sans récurrence locorégionale ($p<0,001$).

-Survie sans récurrence locale

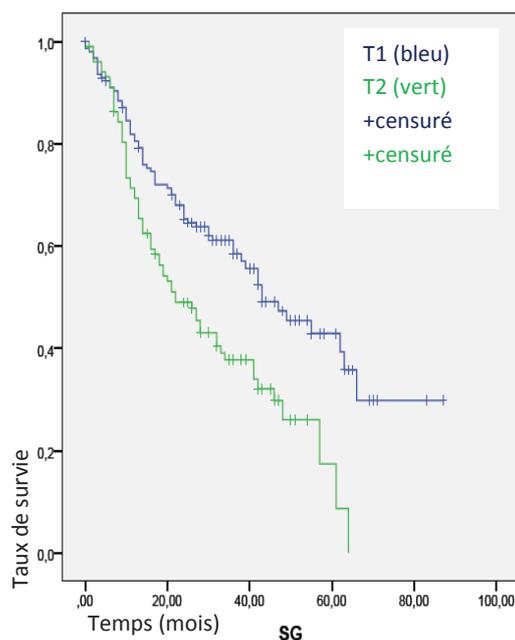
Les tumeurs centrales ont un plus mauvais pronostic quant à la récurrence locale que les tumeurs périphériques ($p=0,001$). La taille de la tumeur est également un facteur pronostic de récurrence locale ($p=0,01$), en effet les tumeurs T2 ont un moins bon pronostic de survie sans rechute locale que les T1. La BED supérieure à 180 Gy est également un facteur de bon pronostic ($p<0,001$) (Figure 10, b). La réponse au scanner, en excluant de l'analyse les scanners objectivant une progression, est retrouvé également comme un facteur de bon pronostic ($p=0,002$) (Figure 10,c).

Un résumé de l'ensemble des facteurs pronostiques étudiés, sur la survie globale, la survie spécifique, la survie sans récurrence, la survie sans récurrence locale, la survie sans récurrence régionale et la survie sans récurrence métastatique est donné dans le tableau 5.

a) Survie globale selon l'âge



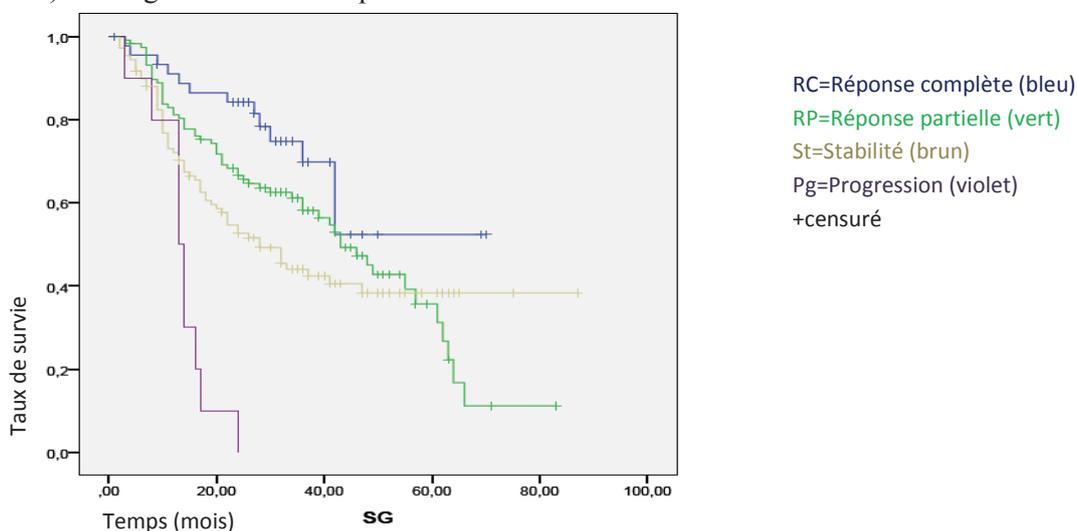
b) Survie globale selon la Taille (T1 ou T2)



Notes : La survie globale des patients de moins de 72 ans au moment du traitement est de 82,5% et 69,3% à respectivement 12 et 24 mois, pour les plus de 72 ans elle est de 71% à 12 mois et 52% à 24 mois ($p < 0,001$).

Elle est respectivement de 81,9% et 68% à 12 et 24 mois pour les T1, et de 71,4% à 12 mois et 49% à 24 mois pour les T2 ($p < 0,001$)

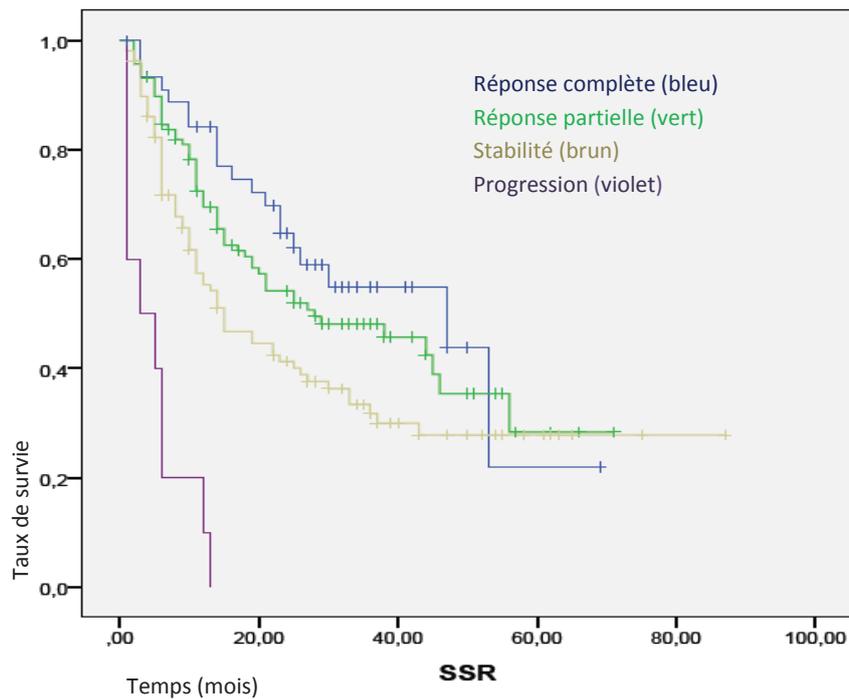
c) Survie globale selon la réponse RECIST au TDM à 3 mois



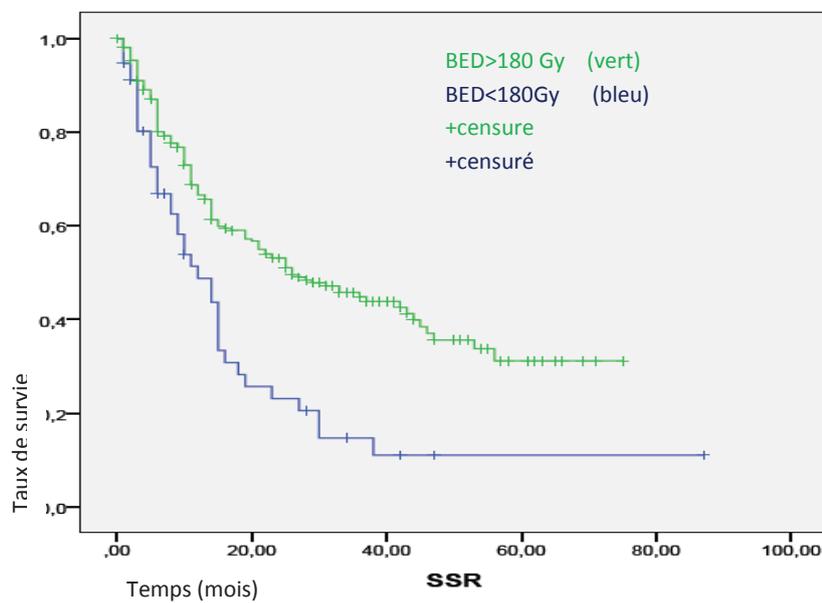
Notes : Le taux de survie globale dans le groupe réponse complète est de 91,1% à 12 mois et 86,5% à 24 mois. Dans le groupe réponse partielle elle est de 82,9% et 68,3% respectivement à 12 et 24 mois. Elle est de 72,1% et 54,7% à respectivement à 12 et 24 mois. dans le groupe avec une stabilité à 3 mois. Chez les patients en progression à 3 mois elle est de 80% à 12 mois et 0% à 24 mois. ($p < 0,001$)

Figure 8 : Survie globale selon l'âge (a), la taille T1 ou T2 (b), la réponse au TDM (c) complète, partielle, stabilité, progression.

a) Survie sans récurrence selon la réponse au TDM



b) Survie sans récurrence selon la BED en Gy

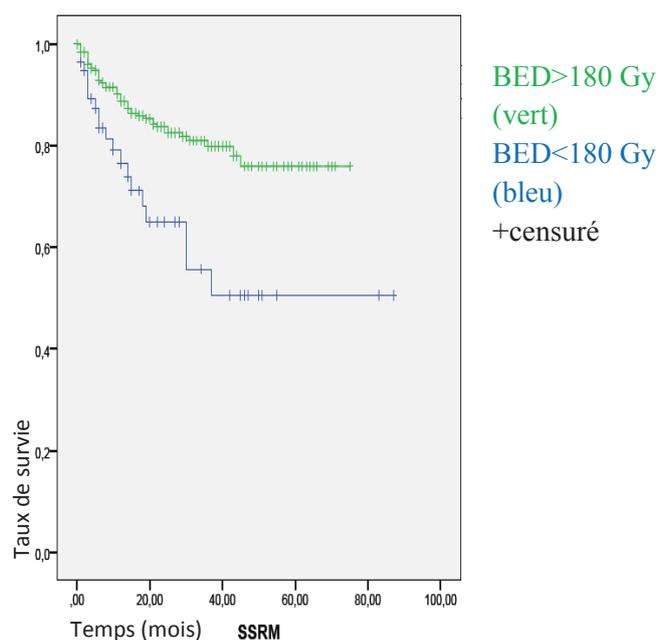


Notes : Le taux de survie sans récurrence à 12 et 24 mois est de respectivement 84,2% et 64,87 dans le groupe réponse complète, et de respectivement 72,5% et 54,2% dans le groupe réponse partielle. Les patients présentant une stabilité au scanner à 3 mois ont une survie sans récurrence à 12 mois de 57,5% et 41,3% à 24 mois, alors qu'elle est de 10% à 12 mois et 0% à 24 mois chez les patients en progression sur le scanner.

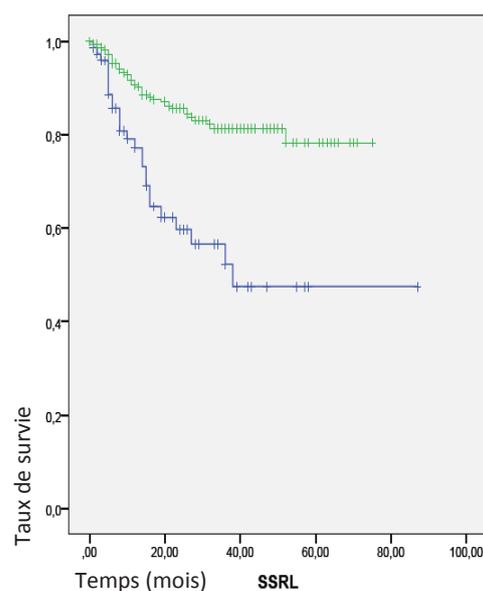
La survie sans récurrence chez les patients avec lésion traitée à une BED de plus de 180 Gy est respectivement à 12 et 24 mois de 68,7% et 53,1%. Chez les patients traités à moins de 180 Gy la survie sans récurrence est de 48,8% à 12 mois et 23,1% à 24 mois < 0,001

Figure 9 : Survie sans récurrence selon la réponse au TDM (a) et selon la BED (b).

a) Survie sans récurrence métastatique selon la BED

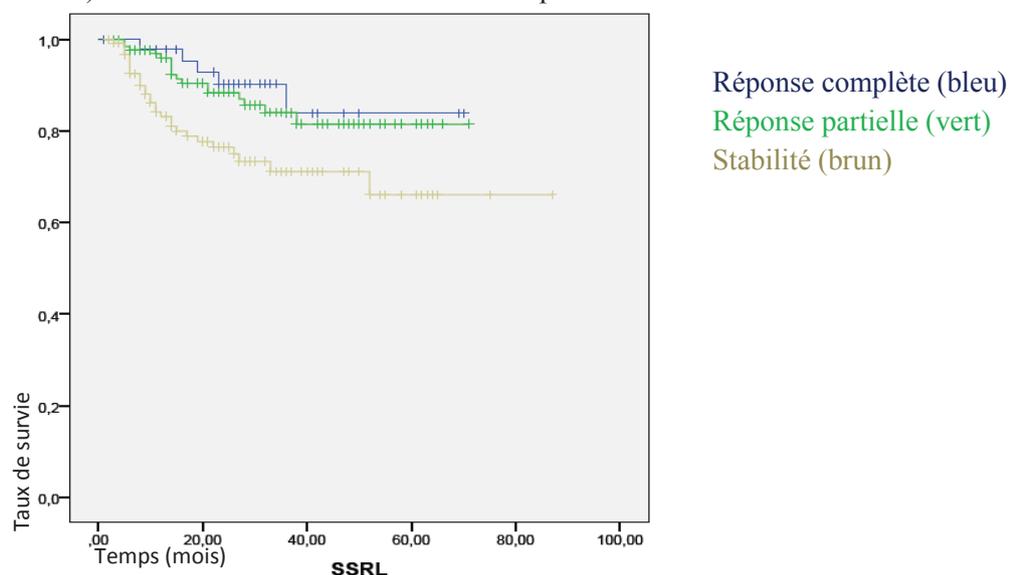


b) Survie sans récurrence locale selon la BED



Notes : La survie sans récurrence métastatique chez les patients traités avec une BED supérieure à 180 Gy, est respectivement de 90,2% et 83,8% à 12 et 24 mois. Chez les patients traités à une BED inférieure à 180 Gy la survie sans récurrence métastatique est de 76,5% à 12 mois et 65% à 24 mois. ($p=0,001$). La survie sans récurrence locale est à respectivement 12 et 24 mois de 91,6% et 85,7% chez les patients traités avec une BED de plus de 180 Gy. Chez les patients traités avec une BED de moins de 180 Gy elle est de 77,2% à 12 mois et de 59,7% à 24 mois. ($p<0,001$)

c) Survie sans récurrence locale selon la réponse au scanner à 3 mois du traitement.



Notes : La survie sans récurrence locale lorsque la réponse à l'imagerie est complète est de 97,8% à 12 mois et 90,4% à 24 mois. Lorsque la réponse est partielle la survie sans récurrence locale est de 96% à 12 mois et 88,4% à 24 mois. S'il y a une stabilité à l'imagerie la survie sans récurrence locale est de respectivement de 83,2% et 76,5% à 12 et 24 mois ($p=0,009$)

Figure 10 : Survie sans récurrence métastatique selon la BED (a) et récurrence sans récurrence locale selon la BED (b), Survie sans récurrence locale selon la réponse à l'imagerie (c).

Facteur	Survie globale	Survie sans récidive locale	Survie sans récidive loco régionale	Survie sans récidive métastatique	Survie sans récidive	Survie spécifique
Sexe	0,02	0,9	0,3	0,8	0,3	0,19
Age	<0,001	0,053	0,4	0,7	0,9	0,04
Taille	<0,001	0,01	0,5	0,27	0,4	0,005
Centrale ou périphérique	0,055	0,001	0,9	0,7	0,12	0,19
EQD2	0,009	<0,001	0,01	0,001	<0,001	0,009
BED	0,009	<0,001	0,01	0,001	<0,001	0,009
Isodose	0,001	<0,001	0,07	0,8	0,002	0,001
Nombre de faisceaux	0,3	0,03	0,5	0,2	0,2	0,2
RéponseTDM à 3 mois	<0,001	0,009	<0,001	0,007	0,001	<0,001
PS initial	0,009	0,7	0,3	0,7	0,3	0,3
Etalement	0,06	<0,001	0,05	0,03	0,001	0,002

Tableau 5 : Analyse univariée des possibles facteurs pronostics de survie globale, survie sans récidive locale, de survie sans récidive régionale, survie sans récidive métastatique et de survie sans récidive. (Seuil de significativité $p < 0,05$)

b) Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée sont illustrés dans le tableau 6.

En analyse multivariée, les facteurs pronostiques indépendants significatifs sont la taille de la tumeur, l'âge du patient au traitement, la réponse au scanner et la BED. La localisation centrale ou périphérique a été retirée du modèle multivarié car elle est très corrélée à la BED (les tumeurs centrales ayant systématiquement une prescription de dose inférieure il s'agit donc d'un facteur redondant). De même les tumeurs réirradiées ont également été retirées du modèle car il s'agit à la base de tumeurs de stade III en situation de rechute donc d'un pronostic forcément plus sévère que les autres tumeurs:

-La réponse (complète ou partielle) au scanner à 3 mois :

La réponse complète ou partielle selon les critères RECIST au scanner d'évaluation à 3 mois après un traitement par Cyberknife est identifié comme étant un facteur indépendant de meilleure survie globale (HR=1,63 ; p=0,009 IC 95% [1.13 ; 2,35]), de meilleure survie spécifique et de meilleure survie sans récurrence.

La réponse au scanner à 3 mois (partielle ou complète) est également un facteur indépendant de survie sans récurrence locale par rapport à une stabilité retrouvée à l'imagerie (HR=0,48 ; p=0,02 ; IC95% [0.25 ; 0.91]).

-L'âge :

L'âge supérieur à 72 ans est un facteur de mauvais pronostic de survie globale et de survie spécifique par rapport aux moins de 72 ans.

-La taille

Les tumeurs T1 ont un meilleur pronostic de survie globale et de survie spécifique par rapport aux tumeurs T2.

-La BED

La BED supérieure à 180 Gy est un facteur prédictif indépendant de meilleure survie sans récurrence, et de contrôle local et c'est également le seul facteur prédictif de survie sans récurrence métastatique. Mais ce n'est pas un facteur pronostic indépendant de survie globale.

Aucun facteur prédictif de survie sans récurrence locorégionale n'est retrouvé en analyse multivariée.

		Sexe : homme vs femmes	Age : >72 ans vs <72 ans	Taille : T2 vs T1	BED : >180 Gy vs <180Gy	Réponse TDM à 3 mois
Survie globale	HR	0,63	0,58	0,59	1,2	1,63
	p	0,60	0,007	0,007	0,43	0,009
	IC95%	[0.39 ;1.02]	[0.39 ;0.86]	[0,4 ;0,86]	[0 .75 ;1,9]	[1.13 ;2,35]
Survie spécifique	HR		0,54	0,53		2,39
	p		0,024	0,017		0,001
	IC95%		[0.31 ;0.92]	[0.31 ;0.85]		[1.45 ;3.93]
Survie sans récidive	HR				1,89	1,60
	p				0,001	0,003
	IC95%				[1.29;2.76]	[1.17 ;2,21]
Survie sans récidive métastatique	HR				2,29	1,38
	p				0,024	0,23
	IC95%				[1.11;4.71]	[0.81 ;2.37]
Survie sans récidive locale	HR			0,65	3,48	0,48
	p			0,19	0,000	0,026
	IC95%			[0.34 ;1.24]	[1.80 ;6.73]	[0.25 ;0.91]
Survie sans récidive locorégionale	HR				1,48	1,33
	p				0,060	0,095
	IC95%				[0.98 ;2.24]	[0.95 ;1.86]

Tableau 6 : Facteurs prédictifs de survie en analyse multivarié. HR= Hazard ratio, IC =intervalle de confiance, réponse tumorale à 3 mois= Réponse complète ou partielle au scanner à 3 mois versus stabilité ou progression.

6-Toxicités

Seules les toxicités sévères de grade III, IV ou V selon la version 4 des critères CTCAE (annexe 5) ont été analysées, en effet les toxicités faibles de grade I ou II de façon rétrospective ne sont souvent pas recherchées par le médecin et forcément sous évaluées . Le tableau 7 résume les toxicités répertoriées. Nous avons relevé 18 toxicités sévères de grade III à V sur la période d'observation. Le taux de toxicités sévères (grade III à V) à 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois est respectivement de 4.7%, 5.4%, 5.4% et 6%. Le délai d'apparition médian des toxicités sévères est de 1 mois (délais minimum 1 mois et maximum 23 mois). Nous avons retrouvé 3 décès toxiques (pneumopathie, hémoptysie et détresse respiratoire aigue sans précision étiologique) et 22 décès de cause inconnue sur 322 patients. L'âge supérieur à 72 ans apparait comme facteur prédictif de toxicités sévères, avec un taux de 8% à 1 an et 9,1% à 2 ans par rapport aux moins de 72 ans présentant un taux de toxicité qui est de 2,7% à 12 et 24 mois (p=0,02). Il en est de même pour la taille des tumeurs avec un taux de toxicités sévères de 2,6% à 12 et 24 mois pour les tumeurs T1 et respectivement de 8% et 10% à 12 et 24 mois pour les tumeurs T2 (p=0,02). Le sexe n'est pas un facteur prédictif de toxicités sévères

($p=0,9$) ; de même que le stade de la tumeur ($p=0,8$), le PS ($p=0,6$), la BED ($p=0,07$, mais tendance à la significativité en défaveur des fortes doses d'irradiation) et l'étalement ($p=0,16$). Le nombre de faisceaux utilisés n'apparaît pas significativement associé à la survenue de toxicités sévères ($p=0,09$), toutefois il existe une tendance à une toxicité plus sévère lorsqu'un nombre élevé de faisceaux de traitement. Un risque de toxicités sévère est également plus important si le patient ne présente pas de récurrence locorégionale avec une tendance à la significativité ($p=0,07$), tout comme les patients présentant une absence de réponse au scanner à 3 mois ($p=0,07$). Les patients traités sur une tumeur localisée au niveau central présentent plus de toxicités ($p<0,001$), par rapport aux tumeurs périphériques. Les traitements avec des isodoses supérieures à 80% (volume d'irradiation hétérogène avec des points recevant des doses plus élevées) est également un facteur prédictif d'apparition de toxicités sévères ($p=0,004$). Les facteurs prédictifs de toxicités sévères à 12 et 24 mois sont résumés dans le tableau 8.

En analyse multivariée classique, aucun facteur n'apparaît être prédictif de toxicité du traitement. En utilisant une option pas à pas ascendante, l'analyse statistique met en évidence un risque significativement inférieur de développer une toxicité sévère après le traitement pour les petites tumeurs (T1) versus les grosses tumeurs (T2) (HR=0,179 IC95% [0.037 ; 0.862] $p=0,03$).

D'autre part nous avons également observé des toxicités indirectement liées au traitement : il s'agissait principalement des complications secondaires à la pose de grain fiduciaire : 22 pneumothorax partiels et 10 pneumothorax complets drainés dont un sur poumon unique, et cinq cas d'hémoptysie de faible abondance après pose de clip fiduciaire par voie transthoracique nous avons aussi observé deux cas d'exacerbations de BPCO après pose de grain fiduciaire sous endoscopie.

Toxicités	I	II	III	IV	V
Dysphagie	–	1	–	–	–
Dysphonie	1	–	–	–	–
Alvéolite	39	–	1	1	–
Fistule bronchique	–	–	–	1	–
dermite	2	1	–	–	–
atélectasie	18	1	–	–	–
Asthénie	18	5	3	–	–
Epanchement pleural	25	2	1	1	–
Œsophagite	25	2	1	1	–
Douleur pleurale	11	5	–	–	–
Pneumopathie	1	4	1	–	1
Toux	19	10	–	–	–
Dyspnée	8	8	1	3	1
Hémoptysie	1	1	–	–	1
Fractures costales	1	–	–	–	–

Tableau 7 : Toxicités post Cyberknife chez 322 patients selon grade CTCAE V4

Facteur prédictif	Taux à 12 mois	Taux à 24 mois	<i>p</i>
Age			
<72 ans	2,7%	2,7%	0,02
>72 ans	8%	9,1%	
Localisation			
Centrale	18,9%	23%	<0,001
périphérique	3,3%	3,3%	
Stade			
Stade 1	4%	4,9%	0,8
Métachrones	5,7%	5,7%	
Réirradiations	8,4%	8,4%	
Post chimiothérapie	5,9%	5,9%	
Synchrones	8,3%	8,3%	
Taille tumeur			
T1	2,6%	2,6%	0,02
T2	8%	10%	
BED			
<180	11%	11%	0,07
>180	4,2%	4,8%	
Isodose			
<80%	12,8%	20,1%	0,004
>80%	4,2%	4,2%	

Tableau 8 : facteurs prédictifs de toxicités sévère (grade III, IV ou V) à 12 et 24 mois de traitement.

IV-DISCUSSION

1-Comparaison de notre étude avec les autres séries de la littérature

Notre étude porte sur 371 lésions pulmonaires soit 322 patients traités par Cyberknife. Il s'agit de la première étude qui compare le résultat de ce traitement sur différents stades de CBNPC. Le tableau 9 compare notre étude aux autres séries de la littérature portant sur la radiothérapie stéréotaxique dans les CBNPC. Avec une survie globale à 12 mois de 81% versus 80,5% pour les stades I, notre étude est similaire à celle de Lagewaard et al [38] pour ce critère. L'âge médian est comparable entre les deux études (72 ans dans notre étude et 73 ans dans leur étude), cette étude incluait également des patients médicalement inopérables ou refusant la chirurgie, en revanche la survie spécifique est meilleure dans notre série 92% à 12 mois et 80,5% à 24 mois pour les stades I versus 83% et 68% à respectivement 12 et 24 mois. Cette différence constatée avec une meilleure survie spécifique dans notre série peut être expliquée par la différence de technique de stéréotaxie utilisée entre les deux séries, dans l'étude de Lagewaard et al [38], le traitement a été délivré par un système de stéréotaxie basé sur des acquisitions d'images en 4D à plusieurs temps respiratoires, ce système nécessite des marges de PTV plus importantes que le Cyberknife (qui permet une véritable synchronisation respiratoire) et par conséquent une délivrance de traitement potentiellement moins précise que celle réalisée dans notre étude. L'étude de Guckenberger et al [21] est celle de plus grand effectif réalisée sur des CBNPC de stades I, la médiane de suivi était comparable à celle de notre étude, de même que l'âge médian, le sex ratio et la cause de non opérabilité, avec à 3 ans une survie globale de 47,1% et une survie sans récurrence locale de 79,6% ces résultats semblent moins bons que ceux retrouvés dans notre série, ceci peut également être lié aux systèmes de stéréotaxie utilisés selon l'année de traitement et le centre investigateur. Dans l'étude de Nyman et al. [39] la survie globale pour les stades I à 71% à 2 ans est également comparable à celle retrouvée dans notre série. Dans l'étude de Pennathur et al [20], utilisant du Cyberknife, une survie globale de 89% à 1 an était retrouvée pour des patients atteints de CBNPC de stade I médicalement inopérable, cette différence est expliquée par l'âge médian à 68 ans dans leur série.

Après avoir déterminé les différents taux de survies et de contrôle local, nous avons étudié les facteurs prédictifs de survies. La taille de la tumeur apparaît dans notre étude comme étant un facteur prédictif de survie globale et de survie spécifique avec une différence significative entre les T1 et les T2. Nous n'avons cependant pas mis en évidence de différence de risque de récurrence (locale, régionale ou à distance) en fonction de la taille en analyse multivariée. Il en est de même pour l'âge qui apparaît être un facteur prédictif de survie globale et spécifique, mais qui n'a pas d'impact sur la récurrence (locale, régionale ou métastatique). Notre expérience confirme les résultats de plusieurs études antérieures [37 ; 39 ; 40]. Ces résultats identifiant la taille plus grande comme étant un facteur prédictif de moins bonne survie globale et spécifique, sans pour autant avoir une influence sur le risque de récurrence peut être expliqué par le fait que la taille de la tumeur a été identifiée comme facteur prédictif de toxicités sévères. Ces toxicités sévères augmentant la morbidité vont influencer sur la survie sans avoir de conséquences sur le risque de récurrence. Cependant une étude prospective de phase II [41] qui avait été réalisée sur plusieurs centres d'Europe du nord mettait en évidence des résultats contradictoires. Cette étude incluait 57 patients de stade I et identifiait la taille comme facteur prédictif de récurrence (locale, régionale ou à distance) et non un facteur prédictif de survie globale et spécifique, dans cette étude le système de stéréotaxie utilisé était différent.

La majorité des études réalisées sur la radiothérapie stéréotaxique avait été réalisée sur des tumeurs de stade I unique. Notre étude est la première à comparer les résultats du traitement par Cyberknife selon les stades de la maladie sur lesquels il est indiqué. Une étude de Coon [35] avait été réalisée sur 51 patients à différents stades (stade I, récurrence et les métastases) mais les résultats selon le stade n'avaient pas été comparés entre eux. Une autre étude publiée récemment [43] portant sur 32 lésions soit 30 patients, de plus de 80 ans, traités par le système de stéréotaxie Elekta et qui avait également comparé les patients atteints d'un CBNPC de stades I avec ceux récidivant ou traités sur une métastase pulmonaire d'un autre cancer. Dans cette étude, il n'avait pas été mis en évidence de différence de survie globale selon le stade. De même dans notre étude nous trouvons particulièrement intéressant de ne pas retrouver de différence de pronostic entre les tumeurs de stade I unique et les métachrones. Absence de différence également avec les tumeurs synchrones et entre les stades I uniques et les

tumeurs traitées en clôture post chimiothérapie. De façon attendue seules les tumeurs réirradiées donc par définition en récurrence avaient une survie différente des stades I uniques. En effet ces résultats de survie inférieurs dans ce groupe sont tout d'abord secondaires au fait que les tumeurs récidivantes sont par définition de moins bon pronostic que les tumeurs traitées en première ligne. D'autre part la dose effective biologique utilisée est parfois moindre que celle administrée sur les tumeurs non préalablement irradiées, ceci en raison des contraintes de sommation de dose avec le premier traitement par radiothérapie. C'est probablement par le respect de ces contraintes de sommation de dose que nous n'avons pas mis en évidence de différence en termes de toxicités sévères dans ce groupe par rapport aux autres groupes. Cependant avec une survie globale à 64,8% à 1 an et 37,7% à 2 ans, une survie spécifique de 85,5% à 12 mois et 54% à 24 mois et un taux de contrôle local à respectivement 12 et 24 mois de 64,4% et 48,3% ces résultats restent très intéressants pour des patients en récurrence, chez qui auparavant aucun traitement local ne pouvait leur être proposé. D'autres études ayant analysé les résultats de radiothérapie stéréotaxique dans un contexte de réirradiation, ont également retrouvés des résultats intéressants. Dans l'étude de Peulen et al [26] la survie globale était de 59% et 43% à respectivement 12 et 24 mois avec un taux de toxicité sévère à 24 mois de 25%, ce risque pouvant être diminué en sélectionnant la population traitée. Dans la série de Kelly et al [54], à 2 ans, le taux de survie globale était de 59% et la survie sans récurrence à 26%, le taux de contrôle local à 92%. Ces résultats sont très supérieurs à ceux utilisés en ré-irradiation par radiothérapie conventionnelle [25].

Concernant la dose de traitement, des doses élevées sont généralement utilisées (BED entre 151 et 180 Gy) et sont basées sur les résultats d'une étude de phase I [44] ainsi que des études prospectives qui avaient toutes démontrées qu'un traitement à une BED inférieure à 100 Gy était de mauvais pronostic. En effet, une récente étude multicentrique en Allemagne [21] ayant inclus le plus grand effectif de tumeurs bronchiques de stade I, mettait en évidence que la BED à une dose supérieure à 106 Gy, apparaissait comme le facteur prédictif le plus significatif de survie globale et de survie sans récurrence locale, il s'agissait d'une étude multi-institution utilisant des techniques de stéréotaxie différentes, dont la définition de la stéréotaxie ne reposait pas sur le nombre de fraction (≤ 5), mais sur la

combinaison de différents paramètres. Une autre étude rétrospective multicentrique de grande importance, réalisée au Japon [18] incluant 245 patients atteints de CBNPC de stade I traités par radiothérapie stéréotaxique mettait en évidence des résultats similaires avec une BED médiane de 108 Gy. Avec un suivi médian de 24 mois, le taux de récurrence local était de 14,5% (8,1% pour les $BED \geq 100$ Gy versus 26,4% pour les $BED < 100$ Gy). De même la survie globale à 3 ans était de 88,4% chez les patients traités avec une $BED < 100$ Gy et 69,4% chez ceux traités avec $BED < 100$ Gy. Dans notre étude, l'impact des faibles doses (BED inférieure à 100 Gy) n'a pas pu être étudié en raison d'un effectif trop peu important de patients traités à ces doses. Une méta-analyse réalisée en 2011 [45] avait démontré dans les CBNPC de stades I que la dose optimale dans la radiothérapie stéréotaxique semble être une BED intermédiaire entre 83,2 Gy et 146 Gy. En effet, cette étude mettait en évidence que pour les fortes doses ($BED > 146$ Gy) le contrôle local était meilleur mais la survie globale diminuait possiblement lié à des toxicités occultes. Ceci n'a pas été retrouvé dans notre série, en effet nous n'avons pas retrouvé de différence de survie globale en analyse multivariée entre les patients traités à une BED inférieure à 180 Gy par rapport à ceux traités à une $BED > 180$ Gy et la différence observée en univariée était en faveur des fortes doses avec une meilleure survie globale. Cette différence observée entre notre série avec les autres séries publiées peut être liée au fait que dans la méta-analyse [45] ainsi que dans l'étude multicentrique Allemande [21] la technique de stéréotaxie utilisée variait fortement selon les centres investigateurs et les articles sélectionnés, nous avons inclus dans notre série uniquement des patients traités par Cyberknife, dont le système de « tracking » permet de réduire le PTV par rapport aux autres techniques de stéréotaxie, et donc de réduire les toxicités avec un traitement à des doses très élevée et une BED médiane à 180 Gy. En effet dans notre série la BED n'a pas été retrouvée comme étant un facteur de risque de toxicités sévères. Nous avons mis en évidence pour la première fois qu'un traitement à une dose de BED supérieure à 180 Gy est un facteur de meilleur pronostic de survie sans récurrence et de survie sans récurrence locale et métastatique. La différence de BED utilisée dans notre série par rapport aux autres séries de la littérature est donc due au fait que peut d'études ont été réalisées uniquement sur des patients traités par Cyberknife, dans les autres systèmes de stéréotaxie la BED utilisée est moindre. D'autre part sur les études rétrospectives portant sur une longue période, les BED utilisées augmentent progressivement avec le temps suivant

les données de la littérature disponibles concernant les données de BED. Dans une étude rétrospective de Pennathur et al [53] incluant uniquement des patients traités par Cyberknife, les doses de BED utilisées étaient aussi importantes que dans notre série, il avait été retrouvé de bons résultats de survie globale chez des patients traités par Cyberknife pour des récurrences ou des progressions de cancer bronchique antérieurement traités. Le taux de mortalité à 1 mois après traitement par Cyberknife à ces fortes doses de BED était de 0%. En effet dans cette étude les premiers patients inclus avaient été traités avec une dose de 1 fraction de 20 Gy, augmentant dans le temps atteignant des doses de 45 à 60 Gy en 3 à 5 fractions similaire à ce qui a été fait dans notre série.

Concernant les facteurs de risque de toxicités sévères, nous avons identifié en analyse univariée la localisation centrale de la tumeur avec un taux à 24 mois de 23% ce qui avait déjà été mis en évidence dans un article précédent [37], non confirmé par l'analyse multivariée. Ceci est expliqué car la puissance statistique n'est peut-être pas assez importante et/ou par le à l'augmentation du nombre de séances de 3 à 5 (donc réduction de la dose par séance). Nous avons également identifié en analyse univariée l'âge supérieur à 72 ans comme facteur de risque ainsi que la taille de la tumeur. En analyse multivariée seule la taille (T2) de la tumeur ressort comme facteur de risque de toxicités sévères. Ces résultats sont limités par le caractère rétrospectif de notre étude, nous avons tenté de limiter au maximum ces biais en analysant seulement les toxicités sévères (grade III à V).

Auteur Année	Type d'étude	population	Suivi médian (mois)	Résultats	Toxicités	traitement	Facteurs étudiés
[15] Ricardi U et al 2010	Prospective unicentrique De Mai 2003 à Août 2007	n=62 âge médian=73ans Stades I Refus chirurgie ou médicalement inopérable	28	<u>A 3 ans :</u> SG=57,1% SSP=72,5% SSRL=87,5%	Taux=10%	Elekta BED=124 3*15Gy Isodose= 80% TDM inspiration et expiration fluoroscopie et si >10mm de variation : compression diaphragmatique	NA
[16] Farkis AJ et al 2009	Prospective phase II multicentrique	n=70 Stades I médicalement inopérables	50	<u>A 3 ans :</u> SSRL=88% SSP=81,7%	Grade III à V = -10,4% pour les Tumeurs périphériques -27,3% pour les Tumeurs centrales	Elekta Isodose =80% T1=20*3 Gy T2=3*22Gy compression abdominale, matelas, fluoroscopie PTV=CTV +0,5 axial et + 1cm longitudinal	Survie : T1=T2(p=0,194) Centrale=périphérique (p=0,439)
[21] Guckenberg M et al 2013	Retrospective multicentrique Entre 1998 et 2011	n=582 Stade I	21	<u>A 3 ans :</u> SG =47,1% SSRL=79,6%.		3*12,5 Gy 3*15 Gy Isodose : 60 à 65%	BED >106Gy facteur de meilleur pronostic

Auteur Année	Type d'étude	population	Suivi médian (mois)	Résultats	Toxicités	traitement	Facteurs étudiés
[18] Onishi H et al 2004	Retrospective multicentrique	n=245 âge médian =76 ans Stade I Médicalement inopérable ou refus chirurgie	24	<u>A 3 ans :</u> SG=56% SSP=78% RC+RP=84,8% Récidive=13,5%	Taux=6,9%	BED=104 Gy 1à 25 fractions 3 à 12 Gy PTV= CTV+ 0à 5 mm 3à 10 méthodes multiples de suivi ou immobilisation, contrôle respiration	BED<100Gy : moins bon pronostic p<0,005
[19] Onishi H et al 2007	Retrospective multicentrique	n=257 Stade I âge médian =74 ans	38	<u>A 3 ans :</u> SG =56,8% SSRL= 87,5%>100Gy et 86,7%<100Gy RC=25,7% RC+RP=86%	Grade II=5,4%	18 à 75Gy 22 fractions BED =110Gy PTV=CTV +2 à 5 mm	BED >100Gy meilleur pronostic p<0,001
[37] Timmerman et al 2006 Janvier 2002 à Juillet 2004	Prospective Phase II multicentrique	n=70 âge médian=70 ans Stade I Médicalement inopérable	17,5	<u>A 2 ans :</u> SSRL=95%	Grade II à V =14 patients	Elekta Compression abdominale, matelas à billes 10 à 12 FX non coplanaires	Localisation centrale pour toxicité p=0,004 Aucun pour la survie
[20] Pennathur A et al 2007	Rétrospective Décembre 2002 à Janvier 2005	n=32 âge médian=68 ans Stade I ou métastase pulmonaire Refus chirurgie ou inopérable	15	<u>A 1 an stade I :</u> SG= 89% RC=22% RP=31% Stable=28% PG=16%		Cyberknife 1*20 Gy Isodose 80% fiduciaire+matelas	Taille de la tumeur : pas de différence de survie

Auteur Année	Type d'étude	population	Suivi médian (mois)	Résultats	Toxicités	traitement	Facteurs étudiés
[38] Lagerwaard F et al 2008	Prospective unicentrique	n=206 Stade I Refus ou inopérables	34	<u>A 2 ans :</u> SG=68% SSRM =77%	Taux=3%	Brain lab soft ware: 3*20Gy 5*12Gy 8*7,5Gy	
[46] Haasebeek C.J et al. 2010	Rétrospective De 2003 à 2008	n=193 soit 203 lésions Stade I ≥ 75 ans Age médian=79 ans Inopérables ou refus chirurgie	12,6	<u>A 1 an :</u> SG=80% SSRL=89% SSR=89,2% <u>A 3 ans :</u> SG=45,1% SSR=72,6%	Grade ≥III : <10%	3*20Gy 5*12Gy 8*7,5Gy 8 à 12 fx non coplanaires	PS : p=0,001 Fonction respiratoire en pré traitement : p=0,004 Pas de différence entre les : >ou< à 75 ans.
[39] Nyman J. et al 2006	Unicentrique	n=45 Stade I inopérables	43	A 2 ans : SG =71%	51% absence de toxicité	PTV=CTV +5mm axial +1cm craniocaudal 3*15 Gy BED=112,5Gy	Aucun
[40] Ricardi.U.et al 2010	prospective	n=62 âge médian =73,7 ans Stade I Médicalement inopérables	28	<u>A 3 ans :</u> SSRL=87,8% SSP=72,5% SG= 57,1%	Taux=10%	3*15Gy Isodose 80% PTV+5mm axial +10mm cranio- caudal	Volume tumoral
[17] Timmerman R. 2010 Du 26/05/2004 au 13/10/2006	Phase II prospective Multicentrique	n=55 Stade I inopérables	34,4	A 3 ans : SG=55,8% SSR=48,3% SSRL=97,6% SSRLR=90,6% SSRM=77,9%	Grade III=12,7% Grade IV= 3,6%	20Gy*3 Fluoroscopie	

Auteur Année	Type d'étude	population	Suivi médian (mois)	Résultats	Toxicités	traitement	Facteurs étudiés
[41] P. Baumann. et al 2009	Prospective multicentrique Août 2003 à Septembre 2005	n=57 Stade I inopérables	35	<u>A 3 ans:</u> SSR=52% SG=65% SSRL=92% <u>A 2 ans:</u> SSP=88%	Grade III à IV= 28%	Elekta Compression abdominale fluoroscopie 5 à 9 FX non coplanaires 3*15 Gy sur	Survie : T1 = T2 Risque de récurrence locale régionale et métastatique >T2vsT1 (p=0,027)
[43] Cannon et al 2014 Du 01/01/2007 Au 08/31/2012	Rétrospective unicentrique	n=30 patients >80 ans soit 32 lésions Stade I, II, III, IV, récidives après chimio ou chirurgie Refus chirurgie ou inopérables	13	<u>A 2 ans:</u> Stades I : SG=36% Stades III et IV= survie médiane 11,6 mois	6 Dyspnée 1 pneumopathie 3 douleurs pariétales	Elekta Compression abdominale 7 à 13 fx non coplanaires 1 à 8 fractions Total=60Gy	Absence de différence entre les récurrences et les stades I en termes de survie globale.
Ghailoussi H et al Non publié	Rétrospective Unicentrique	n=322 soit 371 lésions âge médian=72 ans Stades I, synchrones, métachrones, ré-irradiation, clôture post chimiothérapie Médicalement inopérables, Refus chirurgie	24	<u>A 2 ans:</u> Stades I: SG= 67,3% SSP=80,9% SSRL=93,5% <u>Tous stades:</u> SG=60,5% SSP=74% SSRL=80,8%	A 2 ans : Grade III à V = 6%	Cyberknife : Grain fiduciaire Xsight spine ou X sight lung Immobilisation par Matelas Fractions : 1*30 Gy 3*20 Gy 5*15 Gy	Survie : -BED>180 Gy -T2 vs T1 -Age <72 ans -Réponse complète ou partielle au TDM à 3 mois Toxicité :T2 vs T1

Tableau 8 : Comparaison de notre étude avec les autres séries de la littérature de traitement par radiothérapie stéréotaxique dans le CBNPC :

n= nombre de patients, NA = Non analysés, SG=Survie globale, SSRL= Survie sans récurrence locale, SSP=Survie spécifique, SSRM= Survie sans récurrence métastatique, SSRLR=Survie sans récurrence locorégionale, Fx= Faisceaux, PG= progression

2-Discussion des résultats en fonction de la réponse au scanner

Nous avons également étudié la réponse au scanner à 3 mois après traitement par Cyberknife et recherché sa corrélation avec la réponse locale et la survie. En effet nous savons que l'analyse scannographique est difficile après un traitement par Cyberknife [42] en raison des remaniements du parenchyme pulmonaire post-traitement qui peuvent être confondu avec une récurrence locale. Nous avons donc étudié les résultats de survie selon le résultat du scanner réalisé à 3 mois du traitement. Chez nos patients la réponse (complète ou partielle) selon les critères RECIST sur le scanner à 3 mois est retrouvée comme étant un facteur de bon pronostic aussi bien sur la survie globale que la survie spécifique et la survie sans récurrence en comparaison avec les patients stables ou en progression sur ce scanner. De même la réponse (partielle ou complète) est également un facteur de bon pronostic de survie sans récurrence locale par rapport à la stabilité. Ceci démontre que bien que l'évaluation radiologique selon les critères RECIST soit difficile après un traitement par Cyberknife du fait de la modification du parenchyme pulmonaire autour de la lésion, elle reste cependant un critère prédictif primordial.

3-Comparaison de la radiothérapie stéréotaxique avec la chirurgie

Les résultats de notre étude montrent que nous pouvons discuter de la radiothérapie stéréotaxique comme une bonne alternative à la chirurgie chez les patients inopérables. Elle apporte également de bons résultats chez les patients âgés [46] d'autant plus si ils sont opérables [47]. De plus la radiothérapie stéréotaxique a changé le pronostic des patients qui refusaient la chirurgie. En effet avec une médiane de survie de 9 mois chez les patients atteints d'un CBPNC de stade I non traité [8 ; 48], le Cyberknife est l'alternative permettant à ces patients l'amélioration de leur pronostic. La chirurgie reste néanmoins le standard chez les patients médicalement opérables avec une lésion pulmonaire résécable. En effet une étude antérieure a été réalisée comparant la chirurgie (lobectomie ou segmentectomie) avec la radiothérapie stéréotaxique [49], retrouvant un meilleur contrôle local dans le groupe chirurgie; après une analyse de propension comparant des patients à haut risque chirurgical, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur, la survie globale, la survie sans récurrence locale

et la survie sans récurrence. Une autre étude réalisée en 2010 a comparé la résection atypique à la radiothérapie stéréotaxique dans des CBNPC stade I [50] objectivant des résultats comparables de survie sans récurrence et sans récurrence locorégionale, métastatique et locale. En retirant les tumeurs synchrones et celles sans histologie la survie sans récurrence locale est meilleure dans le groupe avec radiothérapie stéréotaxique mais il a été mis en évidence une meilleure survie globale chez les patients ayant bénéficié d'une résection atypique avec moins de décès non liés au cancer. Le taux de survie sans récurrence locale était chez les patients atteints d'un CBNPC de stade I traité par résection atypique de 76% à 30 mois vs 86,1% à 24 mois pour les patients de stade I traités par Cyberknife dans notre étude. Une méta analyse publiée en 2013 [51] avait comparé la résection chirurgicale sous lobaire (segmentectomie ou résection atypique) avec la radiothérapie stéréotaxique (non Cyberknife) et avait retrouvé une survie globale à 12 mois comparable entre les groupes 81% à 85% pour la radiothérapie et 92% pour la chirurgie. Dans notre étude, nous avons montré une survie globale à 12 mois de 76,6% probablement secondaire à l'hétérogénéité de notre population, lorsque l'on observe uniquement les stades I uniques les résultats de notre étude sont comparables à la chirurgie sous lobaire avec une survie globale à 12 mois de 80,9%.

4-Les limites de l'étude

La principale limite de notre étude est sa réalisation en rétrospectif ce qui entraîne des biais. Cependant ils ont été minimisés au maximum lors du recueil de données en contactant chaque patient par téléphone ou leurs proches ainsi que leur médecin traitant ou l'oncologue traitant. De plus dans le but également de minimiser les biais sur l'étude des toxicités l'analyse statistique n'as pas inclus les toxicités légères de grade I et II car celles-ci peuvent être non recueillies selon la précision de l'interrogatoire réalisé lors des consultations. Une autre limite de notre étude est le fait que 31 lésions incluses n'avaient pas eu d'analyse histologique de malignité ceci en raison du risque de pneumothorax chez ces patients fragiles. Cependant cela représente uniquement 8% des lésions traitées ce qui est inférieur au taux retrouvé dans de nombreuses études ; de plus la sélection de nos patients sur la croissance du volume des lésions sur deux scanner et l'hypermétabolisme au TEP-TDM font que la probabilité de lésion maligne est très élevée, en effet une étude réalisée aux Etats-Unis,

Meyers et al [52] avait mis en évidence que lorsque le diagnostic de malignité est réalisée selon ces deux critères le taux de nodules bénins après chirurgie est de seulement 8%. Enfin une autre limite de notre étude qui est secondaire au fait de ne pas avoir obtenu une histologie pour toutes les tumeurs, est dans la définition des tumeurs synchrones et métachrones. En se basant sur l'histoire clinique et le suivi évolutif, certaines tumeurs considérées comme synchrones ou métachrones pouvaient donc correspondre à des métastases ou a une récurrence de la tumeur initialement traitée [55]. Afin d'avoir une certitude sur le caractère synchrone ou métachrone il aurait fallu faire une analyse histologique et en biologie moléculaire de chaque tumeur, ce qui est difficile à envisager en pratique clinique quotidienne.

CONCLUSION

Nous présentons un travail réalisé sur 371 traitements Cyberknife et 322 patient. Nous retrouvons comme facteur pronostic de survie globale et spécifique ainsi que de développement de toxicités sévères, la taille de la tumeur. La BED haute (supérieure à 180 Gy) apporte un bénéfice sur le contrôle local, sur la survie sans récurrence et sur la survie sans récurrence métastatique tout en ne majorant pas le risque de toxicités de façon significative.

Nous n'avons pas retrouvé de différence pronostic significative entre les patients présentant une tumeur de stade I vraie (SSP=92% à 12 mois et 80,9% à 24 mois) ; avec les tumeurs de stade I synchrones (SSP= 90,9% à 12 mois et 68,2% à 24 mois) $p=0,7$; ni avec les tumeurs métachrones (SSP=83% à 12mois et 69,4% à 24 mois) $p=0,007$, ni de manière plus surprenante avec celles irradiées en clôture après chimiothérapie (SSP=78,6% à 12 mois et 71,4% à 24 mois) $p=0,4$. A notre connaissance ceci n'avait jamais été décrit auparavant. Contrairement à ceux traités dans le cadre de réirradiations (SSP=85,5% à 12 mois et 54% à 24 mois) ayant un pronostic significativement inférieur aux stades I $p<0,001$, mais les résultats restent très satisfaisant compte tenu du pronostic de la maladie, en effet les tumeurs réirradiées étaient des tumeurs de stade III en rechute après un traitement initial par radio-chimiothérapie.

L'âge supérieur à 72 ans ressort comme un facteur de moins bon pronostic sur la survie globale et la survie spécifique mais n'as pas d'influence sur le risque de récurrence. Nous n'avons pas mis en évidence de différence en termes de taux de toxicités sévère entre les tumeurs de localisation centrale et les périphériques. Tout stade confondu, nous avons retrouvé une survie globale sur notre cohorte de patient qui était à 12 et 24 mois respectivement à 76,6% et 60,5%. Les stades I vraies avaient une survie globale à 12 et 24 mois respectivement de 80,9% et 67,3%, et les réirradiés avaient une survie globale à 12 et 24 mois respectivement de 64,8% et 37,7%.

Le Cyberknife est donc une bonne alternative thérapeutique chez les patients non opérables ou à haut risque chirurgical pour un CBNPC.

La lobectomie reste lorsqu'elle est possible le standard thérapeutique. Le Cyberknife doit être discuté dans les stades I lorsqu'elle n'est pas réalisable

La réponse thérapeutique au scanner thoracique trois mois après Cyberknife est un facteur de bon pronostic de survie globale, survie spécifique, de survie sans récurrence et de survie sans récurrence locale.

ANNEXE

Annexe 1 : Classification TNM des CBNPC 2009 7^{ème} édition.

Tis	Carcinome in situ			
	a	b		
T	1	$\leq 3\text{cm}$ sans invasion des bronches lobaires proximales	$\leq 2\text{cm}$ $> 2\text{cm et } \leq 3\text{cm}$	
	2	$\leq 7\text{cm}$ Ou avec une des caractéristiques suivantes : -Envahissement de la plèvre viscérale, ou -Associée à une atélectasie ou pneumonie obstructive pouvant s'étendre à la région hilare n'intéressant pas tout un poumon ou " -Tumeur envahissant la bronche principale mais $\geq 2\text{cm}$ de la carène	a	$\leq 5\text{cm}$
			b	$> 5\text{cm et } \leq 7\text{ cm}$
	3	$\geq 7\text{cm}$ ou : -envahissant la paroi thoracique, le diaphragme, nerf phrénique, péricarde, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale. -tumeur de la bronche souche à moins de 2cm de la carène -tumeur responsable d'une pneumonie obstructive ou d'atélectasie d'un poumon entier. -présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.		
4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe atteint.			
N	0	Absence d'envahissement ganglionnaire.		
	1	Atteinte des ganglions prébronchiques et/ou hilaires homolatéraux		
	2	Atteintes des ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaires		
	3	Atteintes des ganglions médiastinaux controlatéraux et / ou sus claviculaires homo et contro-latéraux .		
M	0	Absence de métastases à distance		
	1	a	Nodule tumoral distinct dans un lobe controlatéral ,nodules pleuraux ou épanchement pleural métastatique.	
		b	Métastase à distance	

Annexe 2 : Les IV stades du CBNPC

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

Annexe 3 : Critères RECIST modifiés

Réponse	Taille au scanner	Aspect de la masse au scanner	Données du TEP
Réponse complète (≥ 2 critère)	Disparition ou taille $\leq 25\%$ taille initiale	Formation d'une cavité kystique ou faible densité	SUV $< 2,5$
Réponse partielle (≥ 1 critère)	Croissance $\geq 30\%$ dans son grand axe	Nécrose de la masse ou niveau hydrique	Baisse du SUV ou de la zone de fixation du FDG
Stabilité (≥ 1 critère)	Diminution de diamètre $< 30\%$ dans son grand axe	Apparition d'une masse solide non nécrosée, non excavée	SUV inchangé
Progression (≥ 2 critères)	Croissance $\geq 20\%$ dans son grand axe	Masse solide et /ou envahissement des structures adjacentes	Croissance du SUV ou de la zone de fixation du FDG

Annexe 4 : Doses maximum aux organes à risques pour traitement par Cyberknife

	Nombre de fractions				
	Volume max (cc)	3		5	
		Max (Gy)/vol	Max (Gy)	Max (Gy)/vol	Max (Gy)
Plexus brachial	3	22,5	24	30	32
Œsophage	5	17	25	19	35
Vaisseaux	10	39	45	47	53
Coeur	15	24	30	32	38
Trachée/bronches	4	15	30	18	40
Peau	10	22,5	33	30	
Estomac	10	21	22	30	

	Volume critique	Dose max/VC	Dose max/VC
Poumon (Droit+Gauche)	1500	10	12,5
Poumon (Droit+Gauche)	1000	11,4	13,5

Annexe 5: Critères CTCAAEv4 (Common terminology criteria for adverse events version 4)

CTCAE v4 terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dysphagie	Symptomatique Alimentation normale	Symptomatique et troubles pour manger/ déglutir	Troubles sévères pour manger/déglutir	Mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Altération de la voix	Modifications légères ou intermittentes de la voix	Modifications modérées ou persistantes de la voix : la personne reste	Modifications sévères de la voix (dont une voix murmurée) : peut nécessiter de faire		

		compréhensible	répéter, une discussion en face à face est nécessaire pour comprendre : peut nécessiter une assistance	-	-
Fibrose pulmonaire	Hypoxémie légère , fibrose pulmonaire à la radiographie <25% du volume pulmonaire	Hypoxémie modérée , signes d'hypertension pulmonaire , fibrose pulmonaire à la radiographie 25_50%	Hypoxémie sévère , signes d'insuffisance cardiaque droite , fibrose pulmonaire à la radiographie > 50_75%	Mise en jeu du pronostic vital (ex : complications hémodynamiques , pulmonaires) , nécessitant une intubation avec assistance ventilatoire , fibrose pulmonaire à la radiographie >75% avec aspect en rayon de miel majeur.	Décès
Fistule bronchique	Asymptomatique , diagnostic à l'examen clinique uniquement : ne nécessitant aucun traitement.	Symptomatique , nécessitant un drainage par thoracostomie ou prise en charge médicale : interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères : interférents avec les activités élémentaires de la vie quotidienne , nécessitant un examen endoscopique ou une chirurgie.	Mise en jeu du pronostic vital : chirurgie urgente requise avec thoracoplastie, drainage thoracique ouvert ou thoracotomies itératives	Décès
Dermite radique	Faible érythème ou desquamation sèche	Erythème modéré à vif : desquamations suintantes en plaques, affectant principalement les plis et replis cutanés, œdème modéré	Desquamation suintante en plaque, affectant d'autres zones que les plis et replis cutanés : saignement induit par les traumatismes ou abrasions mineures	Mise en jeu du pronostic vital : nécrose cutanée ou ulcération de toute l'épaisseur du derme , saignement spontané des sites affectés : indication de greffe cutanée	Décès
Atélectasie	Asymptomatique : diagnostic à l'examen clinique uniquement ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique (ex : dyspnée, toux) : nécessitant un traitement médical (ex : kinésithérapie, aspiration) , aspirations bronchiques	Nécessitant une oxygénothérapie : hospitalisation ou indication d'une chirurgie élective (ex : stent, laser)	Atteinte respiratoire ou hémodynamique mettant en jeu le pronostic vital : intubation requise ou nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Epanchement pleural	Asymptomatique diagnostic à l'examen clinique uniquement ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique : nécessitant un traitement (ex : diurétiques ou ponction pleurale)	Symptomatique avec détresse respiratoire et hypoxie : nécessitant une chirurgie (incluant drainage ou pleurodèse)	Atteinte respiratoire ou hémodynamique mettant en jeu le pronostic vital : nécessitant une intubation ou une prise en charge en urgence	Décès
Œsophagite	Asymptomatique diagnostic à l'examen clinique	Symptomatique : trouble pour manger/déglutir	Troubles sévères pour manger/déglutir	Mise en jeu du pronostic vital : intervention	Décès

	uniquement ne nécessitant aucun traitement	nécessitant une supplémentation orale	nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale ou une hospitalisation	chirurgicale requise en urgence	
Douleur pleurale	Douleur légère	Douleur modérée , interfèrent avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère : interfèrent avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
Dyspnée	Essoufflement lors d'un effort modéré	Essoufflement lors d'un effort minime interfèrent avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Essoufflement au repos : interfèrent avec les activités élémentaires e la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital : nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Hémorragie broncho pulmonaire	Symptômes légers : ne nécessitant aucun traitement	Symptôme modérés : nécessitant un traitement médical	Transfusion requise : nécessitant un examen radiologique, endoscopie ou chirurgie	Atteinte respiratoire ou hémodynamique mettant en jeu le pronostic vital : intubation requise ou prise en charge en urgence	Décès
Pneumonie	Asymptomatique : diagnostic à l'examen clinique ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique : nécessitant un traitement médical, interfèrent avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévère : interfèrent avec les activités élémentaires de la vie quotidienne , oxygénothérapie requise	Atteinte respiratoire mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence(ex : trachéotomie ou intubation)	Décès
Toux	Symptômes légers : ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés, nécessitant un traitement médical : interfèrent avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères : interfèrent avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-

RESUME

Objectif : Evaluer l'efficacité et les toxicités du traitement par Cyberknife sur différents stades du CBNPC, et identifier les facteurs pronostics de survie, de récurrence et de toxicité.

Matériel et méthode : Etude rétrospective, unicentrique sur les patients traités par Cyberknife au Centre Antoine Lacassagne entre 2007 et 2013 pour un CBNPC de stade I unique (avant ou après chimiothérapie) ou multiple et les tumeurs réirradiées. Les données de survie étaient analysées selon la méthode de Kaplan Meier et comparées selon la méthode de Log Rank.

Résultats : Nous avons inclus 322 patients (âge médian 72 ans) non opérables ou refusant la chirurgie (n=20), traités sur 371 lésions, 47,7% de stades I uniques, 25,9% de tumeurs métachrones, 7% de tumeurs synchrones, 13,5% de réirradiations, 5,9% post-chimiothérapie. Nous n'avons pas retrouvé de différence en terme de survie et de contrôle local entre les différents stades étudiés, hormis pour les réirradiations qui présentent un pronostic significativement inférieur aux autres stades. La survie globale (SG) pour les réirradiations est de 64,8% et 37,7% à respectivement 12 et 24 mois, alors que la SG dans les autres stades est de 78,4% et 63,9% à respectivement 12 et 24 mois $p=0,003$. La BED médiane était de 180 Gy, un traitement à une BED >180 Gy permet une meilleure survie sans récurrence (SSR) ($p=0,001$, HR=1,88 ; IC95% [1,29 ; 2,76]), ainsi qu'une meilleure survie sans récurrence locale (SSRL) ($p=0,000$ HR=3,48 ;IC95%[1,80;6,73]). Les tumeurs T2 ont un moins bon pronostic que les T1 sur la survie globale ($p=0,007$, HR=0,58 IC95% [0,4 ;0,86]) et spécifique. La réponse au scanner à 3 mois est corrélée aux taux de survie.

Le taux de toxicité sévères était de 6% à 24 mois.

Conclusion : Il existe un effet dose sur le contrôle local et sur la survie sans récurrence. A taille égale les tumeurs réirradiées sont de moins bon pronostic que les autres stades ; il n'y a pas de différence de survie entre les stades I uniques ou multiples ou en clôture après chimiothérapie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] INCA. (2012). Incidence et mortalité nationales du cancer du poumon. Récupéré sur <http://lesdonnees.e-cancer.fr>
- [2] Belot. (2008). Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. *la resp* , 3 (56), 159-75.
- [3] INCA. (2006). Le tabac principal facteur de risque du cancer du poumon. Récupéré sur <http://www.e-cancer.fr>
- [4] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al Reduced lung-cancer mortality with low dose computed tomographic screening. *N Eng J Med* 2011;365,395-409
- [5] Naruke T, Gota T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;96:440-447
- [6] Chang MY, Sugarbaker DJ and al ; Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21(2):74-84
- [7] Martini N, Bains MS and al; Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Janv; 109(1):120-9
- [8] Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural History of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007; 132:193-9
- [9] Sibley GS. et al Radiotherapy for patients with medically inoperable stage I non small cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses a review, *Cancer*, 1998; 82:433-8.
- [10] Jeremic B, classen J, Bamberg et al Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:119-30
- [11] Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzén F, Lewensohn R The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41(1):1-11
- [12] Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 5:628-38.

- [13] Song DY, Kavanagh BD, Benedict SH, et al ; stereotactic body radiation therapy. Rationale, techniques, applications, and optimization. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18:1419-30; discussion 1430, 1432, 1435-6
- [14] Timmerman et al Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124 (5): 1946-55
- [15] Ricardi U., and al Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer : Results of a prospective trial. *Lung Cancer* ,2010,68,72-7
- [16] Fakiris AJ and al Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma : Four-year results of a prospective phase II study. *Int Radiat Oncol Biol Phys*,2009, 75 (3),677-82
- [17] Timmerman R. et al Sterotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303(11):1070-1076
- [18] Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004;101:1623-31
- [19] Onishi H. and al Hypofractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer : updated results of 257 patients in a japanese multi-institutional study. *J thorac oncol* 2007 ;2 :suppl, S94-S100
- [20] Pennathur A, Luketich JD, Burton S, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of lung neoplasm : initial experience. *Ann thorax surg* 2007; 83:1820-4:discussion 1824-5
- [21] Guckenberger M. Safety and al Effiaccy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice. *J Thorac oncol* 2013;8: 1050-1058
- [22] HAS. (2006). Radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques. Récupéré sur <http://www.has-sante.fr>
- [23] INCA. (2015). Cancer bronchique non à petites cellules référentiel national de RCP.
- [24] Doyen, Jérôme. Radiothérapie stéréotaxique ablative par Cyberknife dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules localement avancés, en phase initiale et en réirradiation après rechute locale. Faculté de médecine de Nice 2012.

- [25] Branislav J. and al Chest reirradiation with external beam radiotherapy for locally recurrent non-small-cell lung cancer: a review *int. J.Radiation Oncology Biol;phys* N°4 pp.969-977,2011
- [26] Peulen H., Karlsson K., Wersäll P. and al Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy; *Radiotherapy and oncology* 101 (2011) 260-266.
- [27] Dahele M, Barde A, Bezjak A., Pearson S. Stereotactic radiation therapy for inoperable, early-stage non-small-cell lung cancer *CMAJ* 2009 189 (13) 1326-8.
- [28] Kantor, G. (2001). Volume tumoral macroscopique (GTV) et volume-cible anatomoclinique (CTV) en radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie* , 5 (5), 471.
- [29] Jianzhou Wu, Huiling Li MD, and al. An evaluation of planning techniques for stereotactic body radiation therapy in lung tumors *Radiother Oncol*; 2008 87(1): 35_43.
- [30] F.Casmassima,C.Cavedon,p.francescon and al Use of motion tracking in stereotactic body radiotherapy : evaluation of uncertainty in off-target dose distribution and optimization strategies. *Acta oncologica*, 2006; 45: 943-947
- [31] Saito T, Matsuyama T, Toyota t, Fukugawa Y, Toyofuku t, et al ; and al Respiratory gating during stereotactic body radiotherapy for lung cancer reduces tumor position variability. *PloS One* 9(11):e112824.
- [32] Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists.*Br J Radiol.* 2001;74:983-6
- [33] Tsuchida Y, Therasse P. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST): new guidelines. *Med Pediatr Oncol.*2001;37:1-3
- [34] Herrera LJ,Fernando HC, Perry Y, et al.Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates.*J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125 :929-37
- [35] Coon D., Gokhale S. et al Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of primary, recurrent, and metastatic lung tumors: the role of positron emission tomography/Computed tomography-based treatment planning. *Clin lung cancer*, 2008, 9(4),217-21

- [36] Yaes RJ, Patel P, Maruyama Y. On using the linear-quadratic model in daily clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1991;20:1353-1362.
- [37] Timmerman R.,Fletcher J. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *Journal of clinical oncology* 2006; 24:4833-4839.
- [38] Lagerwaard F et al Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int.J.Radiation Oncology* 2008, 70(3) 685-92
- [39] Nyman J. Johansson KA, H. U. (2006). Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer mature results for medically inoperable patients. *Lung cancer* (51), 97-103.
- [40] Ricardi.U. et al Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial. *Lung cancer* 2010 (68), 72-77.
- [41] P.Baumann. (2009). Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *Journal of clinical oncology* , 3290-3296.
- [42] Huang K, D. M. (2012). Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR) can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* (102), 335-342.
- [43] Cannon N et al. Stereotactic ablative body radiation therapy for tumors in the lung in otogenarians : a retrospective single institution study. *BMC Cancer* 2014 ;14 :971
- [44] McGarry RC, P. L. et al Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Ocol Biol Phys* 2005 (63), 1010-1015.
- [45] Zhang J, Y. F.et al Wich is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2011 , 81, e305_e316.
- [46] Haasberek CJ. and al. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged ≥ 75 years.*Cancer* 2010;116:40

- [47] Takeada A. and al. Stereotactic ablative body radiation therapy for octogenarians with non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):257-263.
- [48] McGarry RC and al. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcomes. *Chest.* 2002 Apr;121(4):1155-8.
- [49] Crabtree TD, et al . Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc surgery* 2010, 140 (2), 377-86.
- [50] I. Grills, V. M. et al Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J clin Oncol* 2010 , 28, 928-935.
- [51] Mahmood S. et al Is stereotactic ablative radiotherapy equivalent to sublobar resection in high-risk surgical patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Interactive CardioVascular and thoracic Surgery* 17(2013) 845-853
- [52] Meyers BF, H. F. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2006).;131;822_829
- [53] Pennathur A. et al Stereotactic radiosurgery/Stereotactic Body radiotherapy for Recurrent lung neoplasm: An analysis of outcomes in 100 patients. *Ann thorac surg* 2015,4975(15) 00788-
- [54] Kelly P, Balter PA, Rebuena N, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(5):1387-1393.
- [55] K. Robert S. and al *Special Treatment Issues in Lung Cancer**: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines; *Chest.* 2007; 132(3)290S-305S.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.