

Radiosensibilité des oligométastases pulmonaires issues d'un primitif colorectal traitées par irradiation stéréotaxique

Rémy Kinj

▶ **To cite this version:**

Rémy Kinj. Radiosensibilité des oligométastases pulmonaires issues d'un primitif colorectal traitées par irradiation stéréotaxique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01468205

HAL Id: dumas-01468205

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01468205

Submitted on 15 Feb 2017

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

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

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MEDECINE DE NICE

Année 2016-2017

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 13 février 2017 par

KINJ Rémy
Né le 27 Janvier 1990

Pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine

RADIOSENSIBILITÉ DES OLIGOMÉTASTASES PULMONAIRES ISSUES D'UN PRIMITIF COLORECTAL TRAITÉES PAR IRRADIATION STÉRÉOTAXIQUE

Jury de thèse :

Président : M. le Professeur JM.HANNOUN-LEVI

Assesseurs : M. le Professeur E.BENIZRI
M. le Docteur PY. BONDIAU
M. le Docteur E.FRANÇOIS

Directeur de thèse : M. le Docteur Jérôme DOYEN

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 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 Annelyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. JOURDAN Jacques
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

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. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

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.	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-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
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)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
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.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
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)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAI 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)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
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)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (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.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
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)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

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)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
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)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
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)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAI 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)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
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)

REMERCIEMENTS

À mon président du jury,
Monsieur le Professeur Jean-Michel Hannoun-Lévi,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.
Je vous remercie de votre soutien dans l'avancée de mon cursus. Votre savoir et votre envie de faire avancer la radiothérapie ne font qu'accroître ma motivation à progresser dans notre discipline.
Encore merci pour vos encouragements.

À mon directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Jérôme Doyen,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Travailler avec toi sur cet article m'a énormément appris et motivé.
Merci encore pour ton aide, tes conseils et ton investissement dans ce travail.
En espérant que notre collaboration scientifique et amicale continue sur cette lancée.

Aux membres du jury,
Monsieur le Professeur Emmanuel Benizri,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail.
Veuillez croire en l'expression de ma profonde considération.

Monsieur le Docteur Pierre-Yves Bondiau,

Vous avez accepté sans hésitation de faire partie du jury de cette thèse. Il était important pour moi de pouvoir vous présenter ce travail dont les résultats sont en grande partie dus à vos traitements.
Soyez assuré de mes remerciements sincères.

Monsieur le Docteur Éric François,

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

À mes parents : merci pour votre amour et votre confiance, vous avez toujours su être là dans les moments heureux ou plus difficiles. Vous avez toujours cru en moi et donné la force d'en arriver là.

À ma sœur: qui est là depuis presque le début de ma vie, merci pour ta bonne humeur et ton esprit positif et joyeux durant toutes ces années. Continue à soutenir ce pauvre Jean qui te le rendra toujours.

Au papy : merci pour ta présence et tes mots d'esprit, j'espère encore te rendre fier.

À mes oncles, tantes, cousins et cousines: années après années merci pour vos encouragements. Un jour oui, je pourrai vous dire : "mes études sont terminées".

À Marjorie: car tu es le soutien de tous les jours, que notre bonheur continue pour des années encore. Ta joie de vivre et ton enthousiasme me portent et me donnent du courage. Tu as déjà traversé tants d'épreuves avec moi, si j'en suis là c'est aussi grâce à toi.

À mes amis : merci d'être toujours à mes côtés, à la maternelle les pins, au val des fées, aux Campelières, à Carnot, à la fac, à la BU, à l'internat, à la machine à café et dans toutes nos soirées.

SOMMAIRE

I) Introduction p13

I)a) Épidémiologie p13

I)b) Histoire de la maladie, évolution à distance p13

I)c) Concept d'oligométastases p14

I)d) Traitement local des oligométastases.....p14

I)e) Radiosensibilité tumorale p18

I)f) Influence du statut *KRAS* chez les patients atteints de CCR métastatiques p19

I)g) Objectif de l'étude p21

II) Matériels et méthodes.....p22

II)a) Sélection des patients.....p22

II)b) Traitement p22

II)c) Suivi p26

II)d) Analyse du statut *KRAS* p26

II)e) Calcul de la dose biologique efficace p27

II)f) Analyse statistique.....p27

III) Résultats.....p28

III)a) Caractéristiques des patients et des lésions p28

III)b) Réponse et données de survie p31

III)c) Facteurs pronostiques de rechute locale p37

III)d) Facteurs pronostiques de rechute métastatique p42

III)e) Facteurs pronostiques de survie globale p45

III)f) Comparaison entre lésions rectales et coliques p48

IV) Discussion p50

V) Résumé p58

Bibliographie p62

Annexes p69

I) Introduction

I)a) Épidémiologie

Le cancer colorectal (CCR), principalement adénocarcinome lieberkühnien, est une maladie multifactorielle résultant du mode de vie, de la génétique et de facteurs environnementaux.

Il représente environ 10% de l'ensemble des nouveaux cancers diagnostiqués en 2015 selon l'International Agency for Research in Cancer. C'est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme, le deuxième chez la femme et représente la 4ème cause de mortalité par cancer dans le monde [1]. En France, il est estimé à 40 000 nouveaux cas en 2010 selon la HAS. Cinquante-deux pour cent des patients qui en sont atteints sont des hommes. Il s'agit du 3ème cancer le plus fréquent en France.

I)b) Histoire de la maladie, évolution à distance

Vingt pour cent des patients atteints de CCR présentent des métastases d'emblée dès le diagnostic et 25 à 50% supplémentaires en développeront dans les 3 ans après traitement à un stade précoce [2].

La moitié des patients présentant des métastases au moment du diagnostic auront des métastases limitées au foie. Lors du décès 20% des patients ne présenteront que des métastases hépatiques [2].

Les métastases pulmonaires représentent le deuxième site métastatique en termes de fréquence, après le foie. Elles affecteront 8-10% des patients atteints de CCR au cours de leur vie [3,4].

I)c) Concept d'oligométastases

Hellman *et al* ont été les premiers à introduire ce concept de maladie oligométastatique dans le cancer pulmonaire non à petites cellules en 1995 [5].

Le terme oligométastase désigne un stade intermédiaire de cancer qui se situe entre la maladie localisée et la maladie métastatique disséminée. La maladie métastatique disséminée n'est pas considérée curable tandis que la maladie oligométastatique pourrait être guérie, ou la survie nettement prolongée, par le traitement de ces lésions. Il est généralement admis que l'état oligométastatique comprend 3 à 5 métastases lentement progressives accessibles à un traitement local curatif [6] : chirurgie des métastases, traitement ablatif radio-interventionnel, ou radiothérapie stéréotaxique.

I)d) Traitement local des oligométastases

Chirurgie des métastases

Les études les plus récentes retrouvent une survie globale à 5 ans de patients opérés d'oligométastases hépatiques d'environ 50 à 60% [7,8].

La métastasectomie pulmonaire peut également être considérée comme une option thérapeutique sure et efficace selon les données de registres internationaux [7,9]. Dans les cancers colorectaux, la métastasectomie pulmonaire a rapporté de manière rétrospective une amélioration en survie sans progression (SSP) et en survie globale (SG) comparée à des patients n'en ayant pas bénéficié, avec respectivement une SSP médiane de 26,6 vs 10,5 mois et une SG médiane de 72,4 vs 31,5 mois [10]. D'autres études rétrospectives ont également montré une survie globale à 5 ans après métastasectomie pulmonaire de l'ordre de 50% [11,12].

Selon la version 2016 des Guidelines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) une place en première intention est donnée à la métastasectomie pulmonaire en cas de métastase synchrone résécable ou métachrone résécable. La résection peut être effectuée

sous réserve qu'une fonction respiratoire adéquate soit possible après le geste, que la résection puisse être complète en fonction de la localisation et de l'extension de la maladie, en l'absence de métastases extra pulmonaires contre indiquant la résection.

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive recommande d'entreprendre une métastasectomie pulmonaire seulement si la résection peut être complète (wedge ou lobectomie).

La métastasectomie pulmonaire par thoracotomie reste la voie d'abord princeps, tandis que des techniques d'abord alternatives de type chirurgie thoracique vidéo assistée offrent de nouvelles possibilités moins invasives, notamment pour l'exérèse de nodules pulmonaires périphériques [12].

Traitement ablatif radio-interventionnel

Les traitements ablatifs radio-interventionnels regroupent des techniques micros invasives utilisant l'échauffement (radiofréquence et micro-ondes) et le refroidissement (cryoablation).

Lors d'un essai pilote, le traitement par radiofréquence pulmonaire a été rapporté chez l'homme en 2000 [13]. Il peut également être utilisé pour le traitement des tumeurs pulmonaires primitives ou secondaires. Généralement, les lésions pulmonaires secondaires traitées doivent être de taille inférieure ou égale à 3,5cm, et limitées au nombre de cinq. L'objectif du traitement est l'ablation de la maladie visible dans le but d'obtenir une réponse complète locale. La technique peut être pratiquée sous sédation éveillée.

Le patient est positionné sur la table de scanner. L'électrode est positionnée au sein de la lésion pulmonaire par voie per-cutanée. Une imagerie scanner fluoroscopique est utilisée pour le positionnement de l'électrode, une imagerie hélicoïdale est alors pratiquée pour vérifier les rapports de l électrode avec la lésion et les structures adjacentes. L'électrode déploie un courant sinusoïdal de fréquence 400-500kHz entre l'électrode et la terre (placée à

la jambe du patient), un échauffement local provoque au de-là de 60°C une dénaturation des protéines [14].

L'essai mono-bras prospectif multicentrique RAPTURE (Response to Radiofrequency Ablation of PulmonaryTumours) a rapporté en 2008 un taux de succès technique de 99%, une réponse complète locale à un an de 80% et une survie globale à 2 ans post radiofréquence de 66% chez des patients présentant des métastases pulmonaires de cancers colorectaux[15].

Les taux de mortalité spécifique liés à l'utilisation des techniques ablatives par radiologie interventionnelle oscillent entre 0,4% et 2,6% [14]. En 2015, une cohorte française multicentrique et prospective de 566 patients traités par radiofréquence sur des métastases pulmonaires a rapporté 67 % de pneumothorax secondaires à l'intervention. Soixante-douze pour cent de ces patients ont alors nécessité un traitement et 25% des patients ont nécessité une hospitalisation de plus de 4 jours [16].

Ces techniques sont donc considérées efficaces et une alternative à la chirurgie pour la prise en charge locale des métastases pulmonaires des cancers colorectaux[7].

Traitement ablatif par irradiation stéréotaxique

La radiothérapie ablative stéréotaxique est une technique non invasive de radiothérapie externe de haute précision. Le Cyberknife® a été un des premiers appareils permettant l'irradiation stéréotaxique pulmonaire. Il a été développé dans les années 1990 aux États-Unis en Californie sous la direction de John R. Adler au Stanford University Medical Center. Les premiers patients ont été traités en 1994. Le premier appareil approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) a été livré en 2001 aux Etats-Unis[17]. La différence majeure avec la radiothérapie conventionnelle réside dans le fait de pouvoir délivrer des doses par séance beaucoup plus élevées.

Cela est lié à une très grande précision liée elle-même à une bien plus grande mobilité

du système d'irradiation par rapport aux systèmes d'irradiation classiques. Cela permet également une décroissance rapide de la dose lorsque l'on s'éloigne de la cible sur quelques millimètres, afin de préserver au mieux les organes à risque les plus proches de la cible (Figure 1).

D'autres caractéristiques distinguent de plus la radiothérapie stéréotaxique de la radiothérapie conventionnelle : un très grand nombre de faisceaux (>50 par séances versus 3 à 5), l'utilisation usuelle de faisceaux non coplanaires, l'utilisation de marges réduites pour la pénombre physique ainsi que l'utilisation d'une distribution de dose inhomogène dans le volume cible [18].

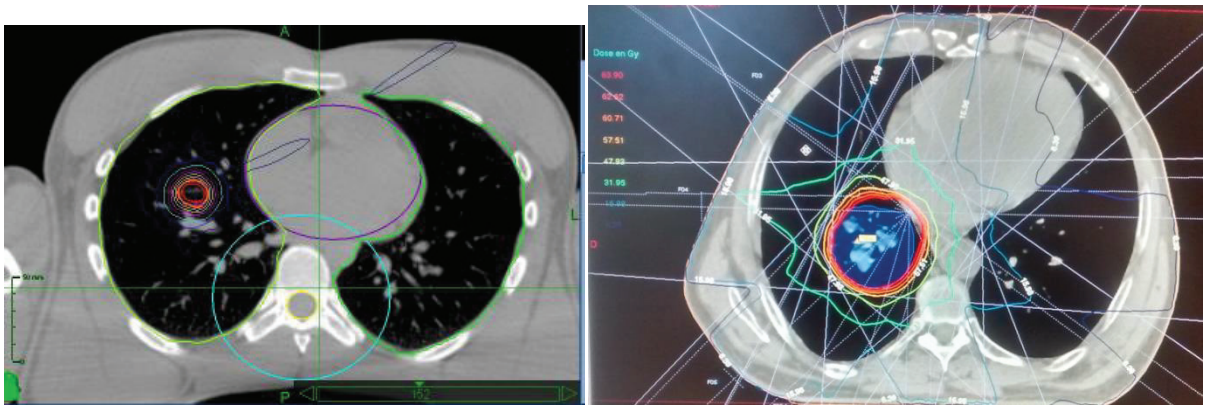


Figure 1. *(gauche) image dosimétrique du traitement d'une métastase pulmonaire traitée par Cyberknife®, (droite) image dosimétrique du traitement d'un primitif pulmonaire traité par radiothérapie conformationnelle 3D.*

L'essentiel des différences distinguant la radiothérapie stéréotaxique de la radiothérapie conventionnelle sont résumées dans un tableau édité par l'AAPM Task Group, fourni en Annexe 1.

Ses premières applications reconnues comme sures et efficaces prirent place dans le traitement des tumeurs primaires ou secondaires pulmonaires [6,19,20].

I)e) Radiosensibilité tumorale

La publication de la découverte des rayons X fut faite le 28 décembre 1895 par W.Roentgen. En juin 1901 Pierre Curie émet l'hypothèse d'une mort cellulaire radioinduite suite à l'apposition pendant 10h sur son bras de baryum radifère provoquant alors "une mortification cutanée profonde". En 1927 Claudius Regaud observe que la mort cellulaire radio induite est essentiellement attribuable à la mort mitotique.

Principes radiobiologiques

Une cascade d'effets physiques, biochimiques puis biologiques permet à partir de l'émission de photons la création de lésions sur l'ADN des cellules exposées. Les lésions cellulaires létales résultent essentiellement de cassures doubles brins sur l'ADN.
La mort cellulaire radio induite est essentiellement la conséquence d'une mort mitotique (arrêt de division des cellules irradiées), mais également d'autres mécanismes tels que l'apoptose radioinduite, l'entrée en sénescence. D'autres mécanismes plus marginaux sont aussi à l'origine d'une mort cellulaire radio induite : l'autophagie, l'entose, la mort par nécrose.

La mort tumorale résulte de lésions cellulaires directes radio induites associé à des destructions de l'endothélium et des perturbations du micro environnement tumoral. A forte dose par fraction (comme lors d'une radiothérapie stéréotaxique) les lésions par apoptose endothéliale sont accrues via l'activation des ASMase et la génération de céramides[21].

Dose biologique efficace ou biological effective dose (BED)

La dose biologique efficace prend en compte la sensibilité tumorale au fractionnement (rapport α/β), le nombre de fractions n, la dose par fraction d.
La formule $BED= n \times d [1+ (d / \alpha/\beta)]$, est utilisée dans notre étude pour calculer la dose biologique efficace de nos schémas de traitement.

La sensibilité aux variations de fractionnement est en effet déterminée par le rapport

α/β. On peut déterminer biologiquement quelle sera la dose équivalente pour une dose donnée et en fonction du tissu irradié. Chaque tissu (sain ou tumoral) a un rapport α/β qui lui est propre, permettant de calculer pour une dose physique donnée, la dose biologique réellement reçue par le tissu. Par exemple lorsque 60 Gy en 3 séances de 20 Gy sont délivrée sur une métastase d'adénocarcinome colorectal dont le rapport α/β est de 10, la dose biologique équivalente (appelée plus correctement dose efficace ou BED) est de 180 Gy selon la formule. Cette nette élévation de la dose est permise par la nette augmentation de dose par séance, elle-même permise par l'utilisation de techniques stéréotaxiques.

La radio sensibilité des tumeurs pulmonaires a été analysée dans de nombreuses études et il est bien connu qu'une dose seuil minimale de 100Gy BED est requise pour obtenir un taux de contrôle local >90% [20,22,23,24].

La plupart du temps ces études analysent les traitements de cancers pulmonaires non à petites cellules et de lésions métastatiques de primitifs différents, toutes histologies confondues.

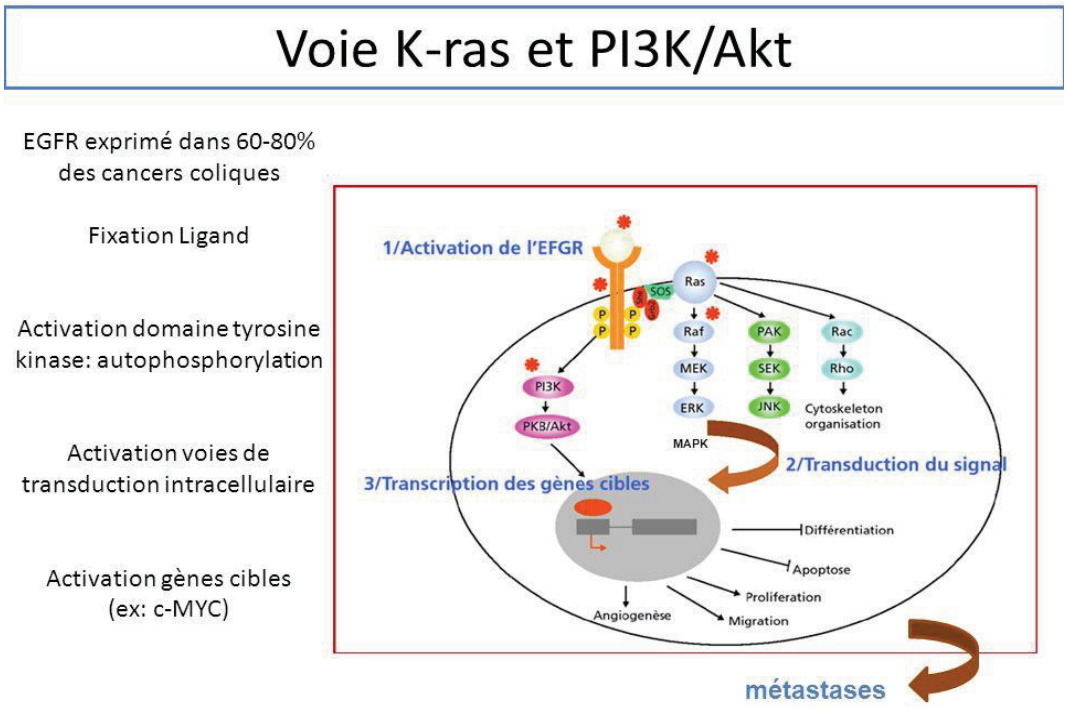
Cependant il a déjà été reporté que le type histologique colorectal est associé à un moindre control local comparé aux autres histologies [24].

I)f) Influence du statut *KRAS* chez les patients atteints de CCR métastatiques

La détermination du statut mutationnel *RAS* de type sauvage (exons 2, 3 et 4 du *KRAS* et du *NRAS*) est impérative avant l'instauration d'un traitement par cetuximab dans le cadre d'une prise en charge d'un CCR.

RAS est impliqué dans la signalisation MAP Kinase activant des mécanismes de prolifération, différenciation, apoptose et migration [25].

L'activation de cette voie dépend des récepteurs de l'EGF.[26]. Une vue générale de la signalisation de la voie K-ras et PI3K/Akt, ainsi que le mécanisme d'action des anticorps anti-EGF-R sont représentés (Figure 2).



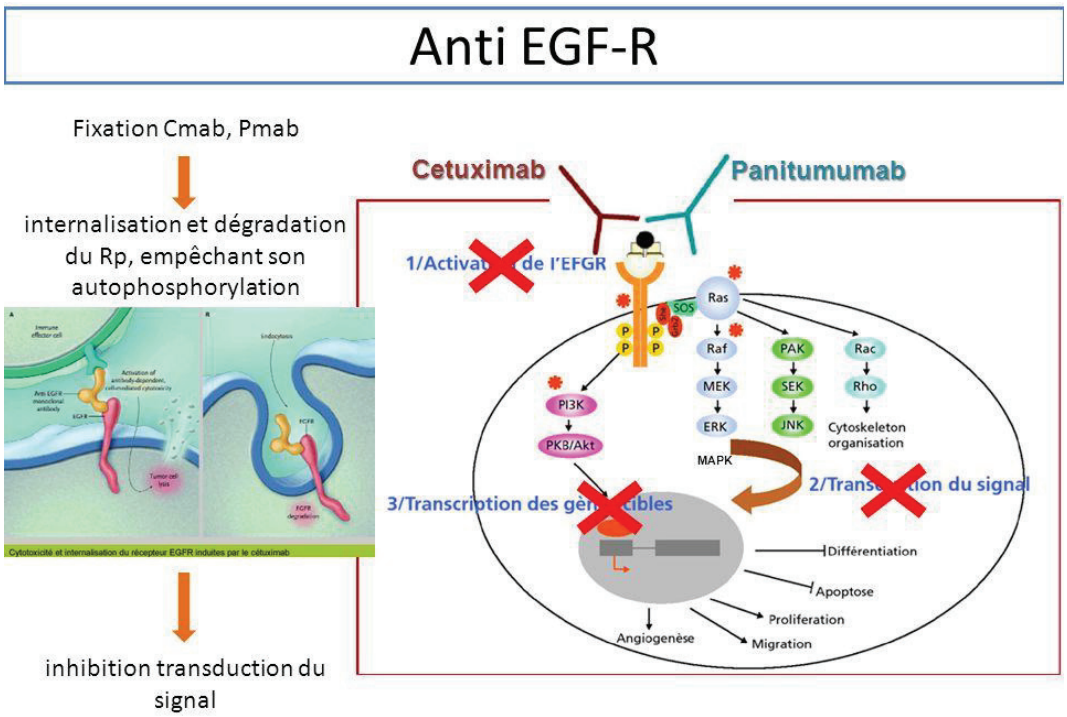


Figure 2. *(Haut) Voie de signalisation de la voie K-ras et PI3K/Akt, (bas) mécanisme de blocage de la voie par les anticorps anti-EGF-R.*

Dans le cancer colorectal, la détermination du statut mutationnel retrouvant un statut *KRAS* sauvage permet l'utilisation de thérapies ciblées inhibitrices du récepteur de l'EGF (cetuximab et panitumumab) [27–31]. Un gain en survie globale par l'association de cetuximab à un traitement de chimiothérapie de première ligne dans le traitement du cancer colorectal a notamment été mis en évidence par l'étude CRYSTAL, dans le sous-groupe des patients *KRAS* sauvage (HR= 0,69, IC à 95% 0,54-0,88 p=0,0024) [32] , d'où l'utilisation des traitements inhibiteurs de l' EGFR dans le CCR métastatique.

Un statut *KRAS* muté a également été corrélé à une survie sans progression diminuée ainsi qu' à une survie globale médiane diminuée (respectivement HR = 1,20 et HR= 1,41) [33].

I)g) Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est d'identifier des facteurs pronostiques qui influencent le contrôle local (CL), la survie sans récidive métastatique (SSRM), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) d'une cohorte homogène de patients présentant un cancer colorectal d'évolution oligométastatique au niveau pulmonaire et traités par irradiation stéréotaxique. Cette étude analyse également l'influence du statut *KRAS* dans ces mêmes conditions.

Une analyse comparative détaillée entre les patients métastatiques de primitif rectal et celles de primitif colique a également été effectuée en raison de l'importance pronostique de l'histologie du primitif sur le contrôle local dans notre étude.

II) Matériels et méthodes

II)a) Sélection des patients

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. Elle a inclus des patients dont le traitement était compris entre Septembre 2007 et Novembre 2014.

Les patients ont été sélectionnés à partir de la base de données institutionnelle des patients traités par Cyberknife® au Centre Antoine Lacassagne.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- Cancer colique ou rectal prouvé histologiquement
- Présence d'une métastase pulmonaire minimum
- Taille tumorale < 7cm
- Moins de 5 métastases en progression (que ce soit au moment du diagnostic, durant le suivi après traitement du primitif, ou après chimiothérapie chez les patients métastatiques)

Le critère d'exclusion était la présence d'un autre cancer actif.

II)b) Traitement

L'ensemble des traitements a été conduit sur le site de radiothérapie de haute technicité du Centre Antoine Lacassagne, Avenue de la Lanterne à Nice (Institut Méditerranéen de Prontonthérapie- Cyberknife). L'appareil de traitement était un Cyberknife® de 4ème génération. Il s'agit d'un accélérateur linéaire miniaturisé fixé sur un bras robotisé destiné à réaliser des radiothérapies stéréotaxiques. Le bras robotisé (KUKA Roboter) garde une précision de positionnement asservi de 0,2 mm. Il oriente les faisceaux d'irradiation suivant six axes de liberté (trois translations et trois rotations), on peut obtenir jusqu'à 1320 positions différentes de traitement. L'accélérateur linéaire produit des rayons X de 6 MV, avec un débit de dose de 600 unités moniteur/min. Il est équipé de 12 collimateurs

circulaires dont le diamètre s'échelonne de 0,5 à 6 cm. Jusqu'à trois collimateurs pouvait être utilisés au cours d'un même traitement pour améliorer la conformité et l'homogénéité de l'irradiation. L'architecture du Cyberknife® est présentée en Figure 3 [17].



Figure 3. *Architecture du Cyberknife de quatrième génération : table de traitement, robot et sa section accélératrice, tubes à rayons X et détecteurs.*[17].

1 : bras robotisé, 2 : accélérateur, 3 : collimateur, 4 : imagerie par rayons X, 5 : laser, 6 : camera infrarouges (Synchrony^{TM} *), 7 : table « Robocouch* ^{TM} *»*

Lors de la séance de scanner de repérage des matelas personnalisés à dépression étaient utilisés afin d'immobiliser le patient. Le même système de contention était utilisé lors des séances de traitement. Les patients étaient placés sur la table robotisée « Robocouch™ » qui facilite l'alignement des patients à partir de la salle de contrôle, en utilisant le système de guidage par l'image, avec une précision submillimétrique. Des diodes émettant une lumière infrarouge étaient positionnées sur le thorax du patient (Figure 2, gauche), et les mouvements de sa respiration étaient enregistrés grâce aux capteurs de rayons infrarouges disposés dans la salle de traitement (Figure 4).

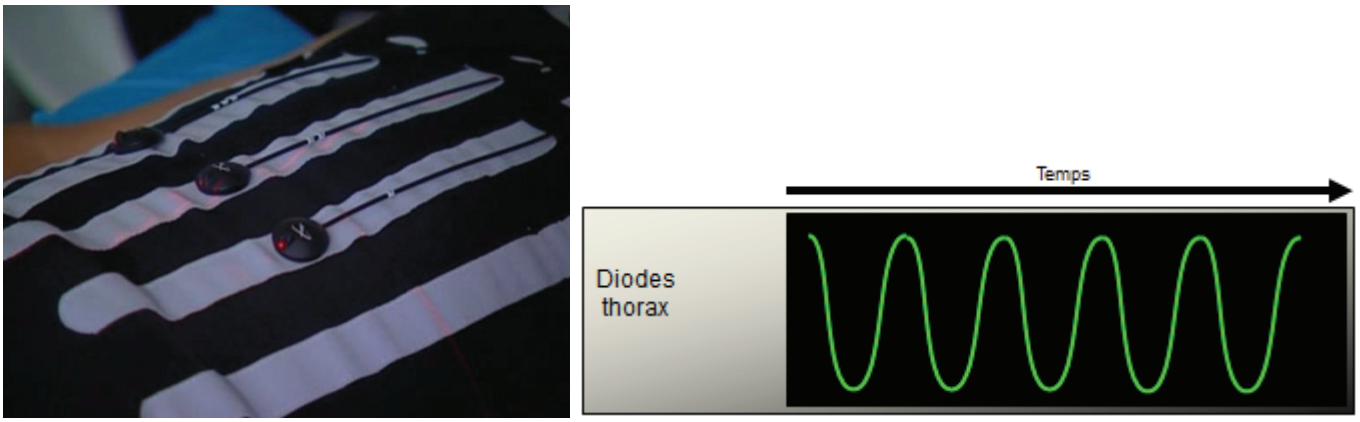


Figure 4*. (gauche) diodes électroluminescentes dont la position est enregistrée en temps réel et représentée selon une courbe d'allure sinusoïdale (droite).*

Le système de localisation radiographique était constitué de deux tubes à rayons X (jusqu'à 125 kV) fixés au plafond de la salle de traitement, de chaque côté de la table robotisée. Ils étaient associés à deux détecteurs de rayons X localisés dans le sol de la salle de traitement. Deux clichés radiographiques orthogonaux numérisés, faiblement irradiants (0,4 mSv), étaient générés avant chaque nouveau tir de faisceau. Ils étaient visualisés sur une console dans la salle du pupitre de commande. Le repositionnement était effectué par fusion d'image entre ces clichés et les images de référence appelées images DRR (DigitallyReconstructedRadiograph). Le recalage était effectué à partir des contrastes de l'image (recalage iconique) et/ou des marqueurs fiduciaires. Les coordonnées calculées lors du recalage d'image étaient envoyées au robot pour correction avant chaque tir de faisceau [17] (Figure 5). L'implantation intra tumorale d'un fiduciaire en or rendait possible la réalisation d'un tracking en temps réel lors de l'irradiation [34].

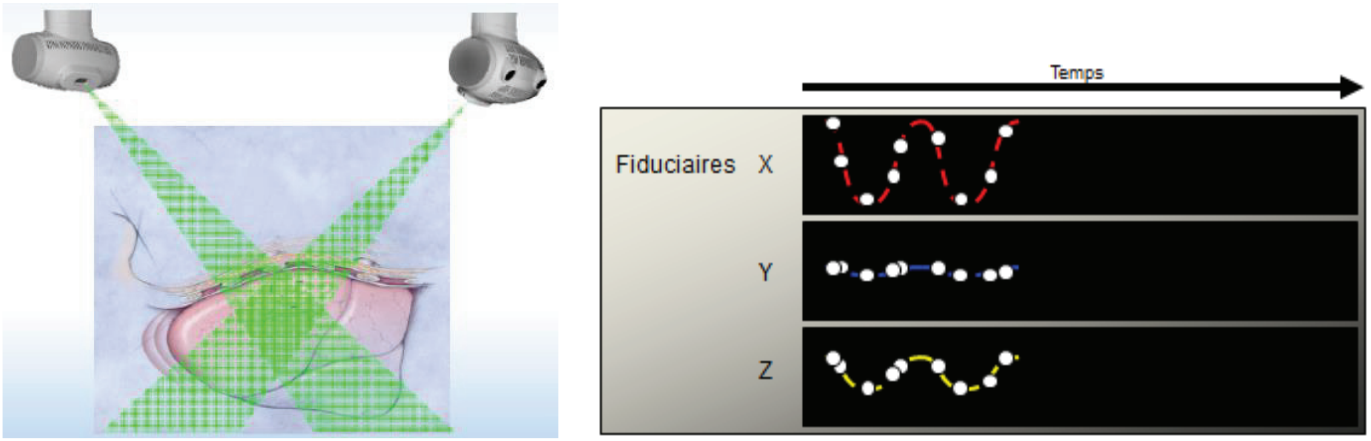


Figure 5. *(Gauche) 2 clichés radiographiques sont pris à un temps respiratoire connu, et la position des fiduciaires est calculé au moment de ces clichés (droite) les points représentent la position réelle des fiduciaires ; la courbe est extrapolée en fonction de ces points.*

L'algorithme de calcul était Ray Tracing et n'a pas changé sur la période d'inclusion des patients, entre 2007 et 2014.

Les tumeurs périphériques, telles que définies dans le protocole Radiation Therapy Oncology Group 0813, étaient principalement irradiées en 3 fractions de 20 Gy, tandis que les tumeurs centrales l'étaient en 5 fractions de 10 à 15 Gy. Dans les cas de patients avec plusieurs métastases pulmonaires (>3), les métastases étaient traitées en une fraction unique de 25 Gy. L'isodose de prescription était l'isodose 80%.

Les contraintes aux organes à risques ont été définies selon des abaques indiquant les valeurs limites en fonction du fractionnement et de la dose totale. Un exemple d'abaque de contrainte de dose édité par l'AAPM Task Group est joint en Annexe 2 [18]. Si nécessaire, la dose par fraction était réduite dans le but du respect des contraintes de dose.

II)c) Suivi

Un examen clinique et un scanner d'évaluation étaient effectués tous les 3 mois après le traitement. Le contrôle local était évalué par la survenue d'une rechute en zone irradiée. Le meilleur contrôle local était évalué selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. Lorsque la rechute locale était difficile à confirmer, un PET scanner était effectué, avec dans les cas les plus difficiles une biopsie (fibroscopie bronchique ou EBUS ou ponction transthoracique). Toutes les décisions de traitement étaient au final validées en réunion de concertation pluridisciplinaire. La rechute métastatique était définie par toute rechute en dehors de la zone de traitement préalablement irradiée et en dehors de la région du primitif tumoral.

Le délai jusqu'à survenue d'un évènement tel que CL, SSRM, SSR, SG était calculé à partir du dernier jour d'irradiation stéréotaxique. La survie globale était définie comme le délai jusqu'au décès toute cause confondue.

II)d) Analyse du statut *KRAS*

L'analyse du gène *KRAS* était réalisée dans divers laboratoire d'anatomopathologie en France en raison de l'inclusion de patients adressés par de multiples centres. Des échantillons fixés au formol issus de la tumeur primitive ont été utilisées pour l'analyse. La cellularité tumorale était premièrement analysée pour s'assurer de la présence de 50% minimum de contingent cellulaire tumoral dans les échantillons. Une extraction génomique de l'ADN et un génotypage de *KRAS* exon 2 (codons12 et 13) ont été pratiqués par méthodes de pyroséquençage. La méthode d'analyse de *KRAS* a déjà été décrite dans d'autres études [35].

II)e) Calcul de la dose biologique efficace(BED)

La formule BED= n x d [1+ (d / α/β)], a été utilisée dans notre étude pour calculer la dose biologique efficace de nos schémas de traitement.

Ici, rapport α/β = 10 pour les métastases colorectales, n= le nombre fractions, d= la dose par fraction.

Le BED était calculé à l'isocentre.

II)f) Analyse statistique

Les comparaisons statistiques ont été réalisées en utilisant les tests de Chi-2 et log-rank pour l'analyse des variables censurées. Un test d'U-Mann-Whitney a été pratiqué pour l'analyse des variables quantitatives. La significativité statistique était atteinte lorsque $p < 0,05$.

Toutes les analyses statistiques étaient réalisées avec une hypothèse bilatérale. Le logiciel IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16 a été utilisé pour les calculs statistiques.

La survie sans progression (SSP), la survie sans rechute locale (SSRL), la survie sans métastase (SSM) et la survie globale (SG) ont été déterminées par analyse de Kaplan-Meier et comparées par test de log-rank.

Le délai jusqu'à la survenue d'un évènement a été calculé à partir du dernier jour d'irradiation par radiothérapie stéréotaxique.

Pour l'analyse des variables quantitatives un seuil a été fixé à la valeur médiane. Une analyse par log-rank a été effectuée dans le but d'identifier les potentiels facteurs pronostiques corrélés au devenir. Une analyse de régression logistique a été pratiquée pour l'évaluation de l'indépendance des facteurs corrélés à la réponse et la survie. Les variables exprimant une tendance en analyse univariée ($p<0,10$) ont été inclus pour analyse multivariée en régression de Cox afin d'identifier les facteurs indépendants.

III) Résultats

Un total de 53 patients et 87 lésions ont été irradiés par radiothérapie stéréotaxique.

III) a)1) Caractéristiques des patients et des lésions (Tableau 1)

L'âge médian des patients au premier jour de traitement était 69,0 (47-84) ans. Trente-cinq (66%) hommes et 18 (34%) femmes ont été traités. Tous les patients étaient de PS (performans status) 0 (45,3 % des patients) ou 1 (54,7% des patients). Plus de deux tiers des patients présentaient un primitif colique (67,9%). Vingt patients présentaient une mutation du gène *KRAS* sur leur lésion primitive (soit 54%). Trente-sept patients (69,8%) avaient une ou plusieurs métastases au moment du diagnostic du cancer. Au moment de l'irradiation stéréotaxique le nombre médian d'organes envahis par des métastases était de 2 (1-5) et le nombre médian de métastases était de 3 (1-9).

Les patients avaient reçu un nombre médian d'une ligne de chimiothérapie (0-4) avant irradiation stéréotaxique. Le volume médian du GTV (*growth tumor volume = volume tumoral macroscopique dessiné sur le scanner)* était de 3,2 mL (0,2- 16) et la taille tumorale médiane de 16mm (3-70). Le schéma d'irradiation le plus couramment utilisé était de 60Gy en 3 fractions (n=51, soit 58,6% des lésions). La dose physique médiane de prescription physique était de 60 Gy (20-75) pour un nombre médian de 3 fractions (1-5) et une dose médiane par fraction de 20 Gy (4-25). La dose efficace biologique (BED) médiane était de 180 Gy (28- 188).

III)a)2) Profil de toxicité

Il n'y a pas eu de toxicités de grade 3 à 5 aigue ou tardive dans cette étude. Une étude détaillée des toxicités mineures (grade 1-2) n'a pas été possible pour 16 des 53 patients (30,1%). Une alvéolite radique de grade 2 a été notifiée pour 2 patients (5,4%), et une

alvéolite radiologique (grade 1) a été retrouvée pour 2 patients (5,4%). Durant les 2 premières semaines suivant l'irradiation, 1 patient a présenté des nausées de grade 2 (2,7%) et un patient a présenté une asthénie de grade 2 (2,7%). Une asthénie de grade 1 a été rapportée chez 10 patients (27%), et une douleur thoracique a été retrouvée chez 1 patient (2,7%).

<u>Tableau 1.</u> Démographie des patients et caractéristiques des traitements

Démographie ou caractéristiques cliniques	No. de Patients	%
Age médian, années Données manquantes	69 (47;84) 0	
Suivi médian, mois	33 (4;85)	
Sexe		
Homme Femme Données manquantes	35 18 0	66% 34%
Lésion primitive		
Rectum Colon Données manquantes	17 36 0	32,1% 67,9%
Mutation de *KRAS*		
Présente Absente Données manquantes	20 17 16	54% 46%
Statut métastatique au diagnostic		
Présence de métastases Absence de métastases Données manquantes	37 16 0	69,8% 30,2%
Nombre médian d'organes envahis	2 (1;5)	
Données manquantes	0	
Nombre médian de métastases	3 (1;9)	
Données manquantes	0	
Nombre médian de lignes de chimiothérapies avant traitement stéréotaxique	1 (0;4)	
Données manquantes	3	
Taille tumorale, mm	16 (3-70)	
GTV médian, mL	3.2 (0.2;16)	
PTV médian, mL	12.1 (0.4;189)	
Couverture médiane du GTV (en%)	100 (30;100)	
Couverture médiane du PTV (en%)	97.2 (33;100)	
Etalement médian du traitement, en jours	3 (1;10)	
Nombre moyen de métastases traitées	1 (1;5)	
Dose totale physique prescrite médiane, en Gy	60 (20;75)	
Dose médiane prescrite par fraction, en Gy	20 (4;25)	
Nombre médian de fractions	3 (1;5)	
BED médian, en Gy	180 (28;188)	
Données manquantes	0	

III)b) Réponse et données de survie

Parmi les 87 lésions irradiées la réponse a pu être évaluée pour 83 lésions. Les meilleures réponses locales obtenues étaient : 20 réponses complètes (24,1%), 30 réponses partielles (36,1%), 21 stabilisations lésionnelles (25,3%) et 12 progressions (14,5%). Parmi l'ensemble des facteurs analysés, seul le BED était prédictif de la réponse tumorale, avec un BED $\geq$ 100 Gy prédictif d'un plus haut taux de réponse complète (28,2 vs 0%, p=0,005) comparés à un BED < 100 Gy. Le statut *KRAS* et les autres facteurs analysés n'étaient pas prédictifs de la réponse tumorale (Tableau 2).

Tableau 2. Facteurs prédictifs de réponse tumorale.

Variable	Réponse complète %	Réponse partielle, %	Stabilisation, %	Progression, %	$\chi 2$ P
Primitif tumoral					
Rectum (n=24) Colon (n=63)	25 23,7	25 40,7	29 ,2 23,7	20,8 11,9	0,5
Mutation de *KRAS*					
Non (n=35) Oui (n=32) Données manquantes (n=20)	18,8 18,8	43,8 40,6	18,8 25	18,8 15,5	0,9
Statut métastatique au moment du diagnostic					
Pas de métastase (n=24) Présence de métastases (n=63) Données manquantes (n=0)	16,7 27,1	41,7 33,9	33,3 22	8,3 16,9	0,4
Nombre de métastases *					
$\geq$ 3 (n=61) < 3 (n=26) Données manquantes (n=0)	22,4 28	37,9 32	20,7 36	19 4	0,19
Nombre d'organes envahis *					

≥ 2 (n=46) < 2 (n=41) Données manquantes (n=0)	27,9 20	34,9 37,5	20,9 30	16,3 12,5	0,6
Nombre de ligne de chimiothérapies avant irradiation stéréotaxique *					
≥ 2 (n=37) < 2 (n=46) Données manquantes (n=4)	21,6 26,1	37,8 34,8	21,6 28,3	18,9 10,9	0,6
PerformansStatus *					
0 (n=53) 1 (n=17) Données manquantes (n=17)	32,7 5,9	38,8 52,9	18,4 17,6	10,2 23,5	0,12
Taille tumorale					
≥16mm <16mm	22,2 23,1	29,6 38,5	29,6 19,2	18,5 19,2	0,9
GTV					
≥ 3266 mm^3 (n=41) < 3266 mm^3 (n=41) Données manquantes (n=5)	21,1 25	34,2 40	31,6 20	13,2 15	0,7
Dose biologique efficace					
≥ 180 Gy (n=62) < 180 Gy (n=25) ≥ 100 Gy (n=75) < 100 Gy (n=12) Données manquantes (n=0)	**31** **8** **28,2** **0**	**36,2** **36** **33,8** **50**	**24,1** **28** **28,2** **8,3**	**8,6** **28** **9,9** **41,7**	**0,03** **0,005**
Délai entre diagnostic du cancer et première rechute métastatique					
≥ 24 mois (n=43) < 24 mois (n=39) Données manquantes (n=5)	19,5 29,7	39 32,4	29,3 21,6	12,2 16,2	0,6
* Au moment de l'irradiation stéréotaxique NI = non inclus dans l'analyse multivariée NS = non significatif					

Le suivi médian était de 33 mois (4 – 85).

Aux dernières nouvelles : 19 lésions ont rechuté localement (22,1%), 43 patients (86%) ont présenté une rechute métastatique, 21 sont décédés (38,9%) (18 décès liés au cancer (33,9%)).

Le taux de contrôle local était de 79,8% à 1 an et de 78,2% à 2ans (Figure 6A).

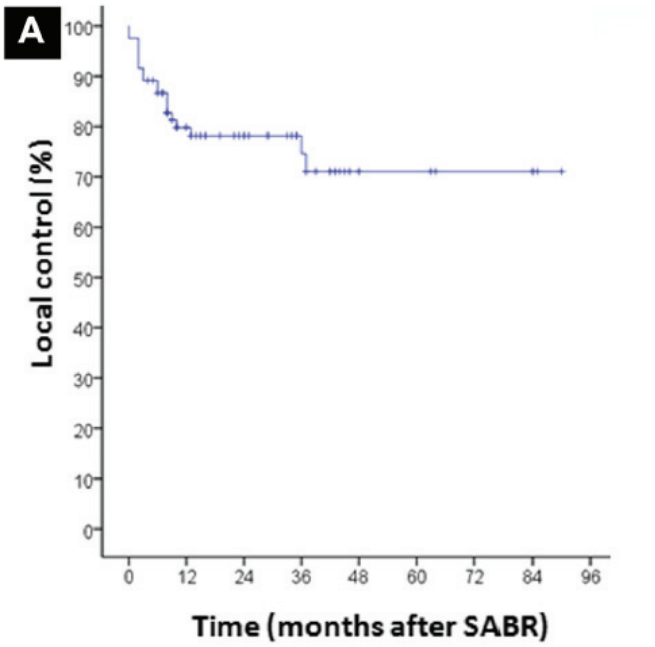


Figure 6A. *Courbe de survie du contrôle local après irradiation*

Suivi	6 mois	1 an	2 ans
Nombre de rechutes locales (lésions, (n=83)) Données manquantes (n=0)	11	16	17

Le taux de survie sans progression était de 60% à 6 mois, 29, 2 % à 1 an et 14,6% à 2 ans (Figure 6B).

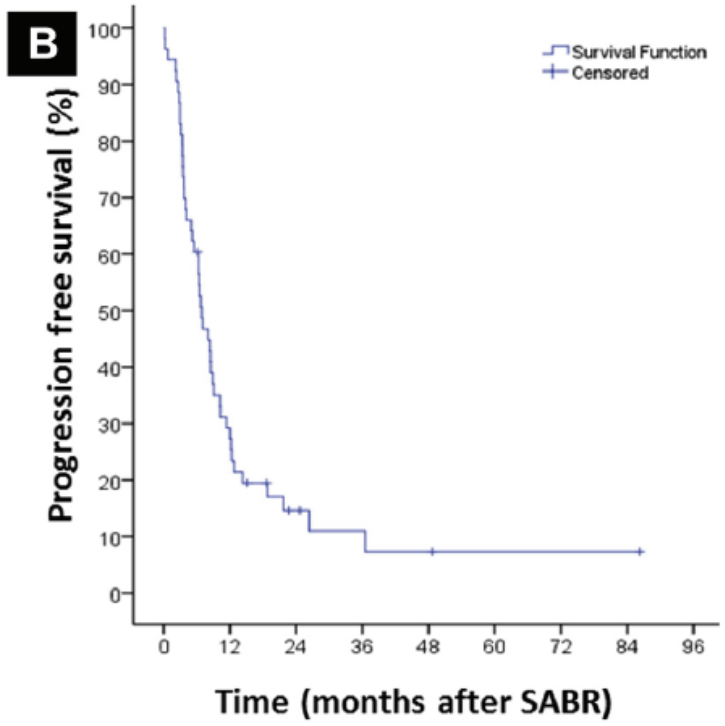


Figure 6B. *Courbe de survie sans progression après irradiation.*

Suivi	6 mois	1 an	2 ans
Nombre de progressions (patients, (n=52)) Données manquantes (n=1)	27	38	44

Le taux de survie sans récidive métastatique était de 60% à 6 mois, 29,1% à 1 an et 16,2% à 2 ans. (Figure 7A)

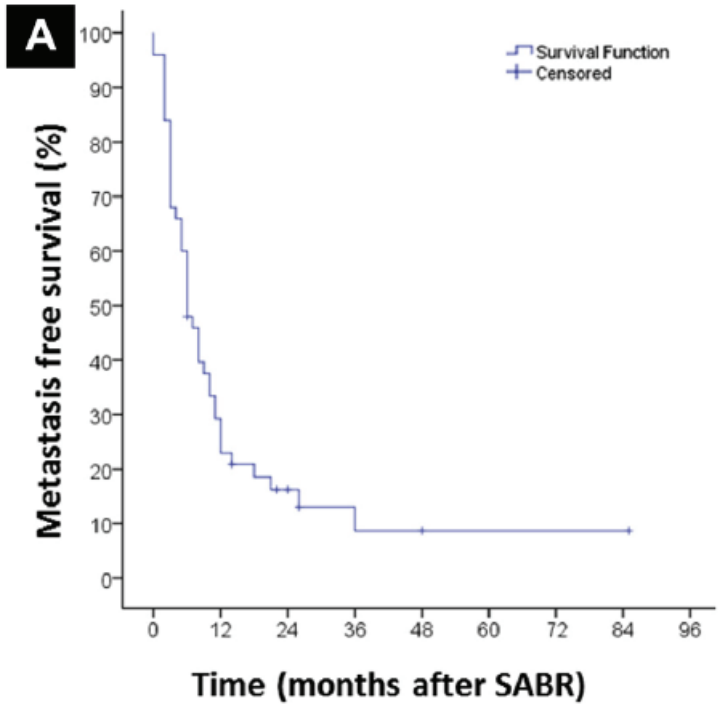


Figure 7A. *Courbe de survie sans récidive métastatique après irradiation.*

Suivi	6 mois	1 an	2 ans
Nombre de récidives métastatiques (patients, (n=50)) Données manquantes (n=3)	21	36	41

Le taux de survie globale était de 83,8% à 1 an, de 69,3% à 2 ans et de 58,3 % après 5 ans (Figure 7B).

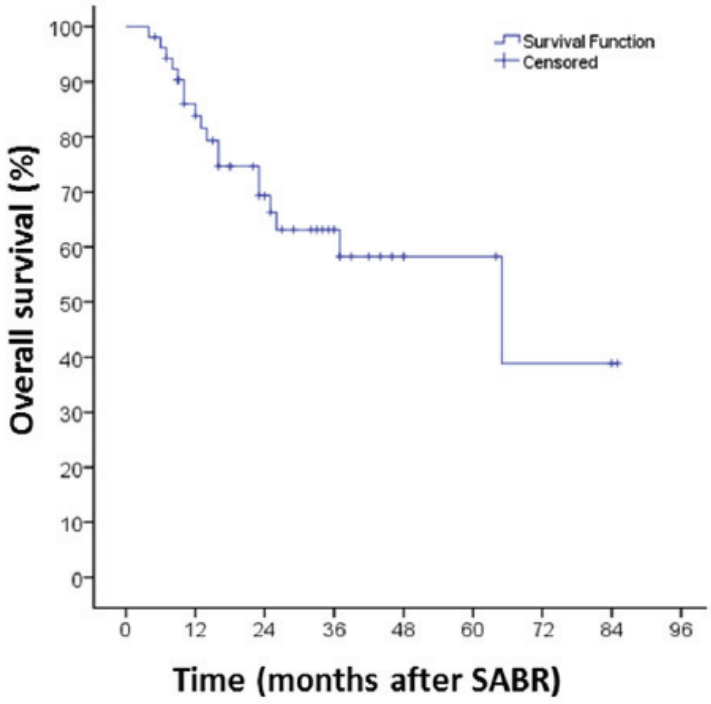


Figure 7B. *Courbe de survie globale après irradiation.*

Suivi	1 an	2 ans	5 ans
Nombre de décès (patients, (n=53)) Données manquantes (n=0)	8	14	17

III) c) Facteurs pronostiques de rechute locale (Tableau 3)

Le taux de rechute locale était plus élevé pour le groupe de patient présentant une tumeur primitive d'origine rectale (HR= 4,7 [1,8 ; 12,2] p= 0,003) (Figure 7C).

Afin de vérifier qu'à doses strictement égales ce facteur restait prédictif, une autre analyse a été réalisée en n'incluant que les patients traités avec le schéma de 3 X 20 Gy (schéma de traitement le plus fréquent). Dans cette analyse le site du primitif tumoral restait un facteur prédictif important de rechute locale (n=51 patients, p = 0,002) (Figure 7D).

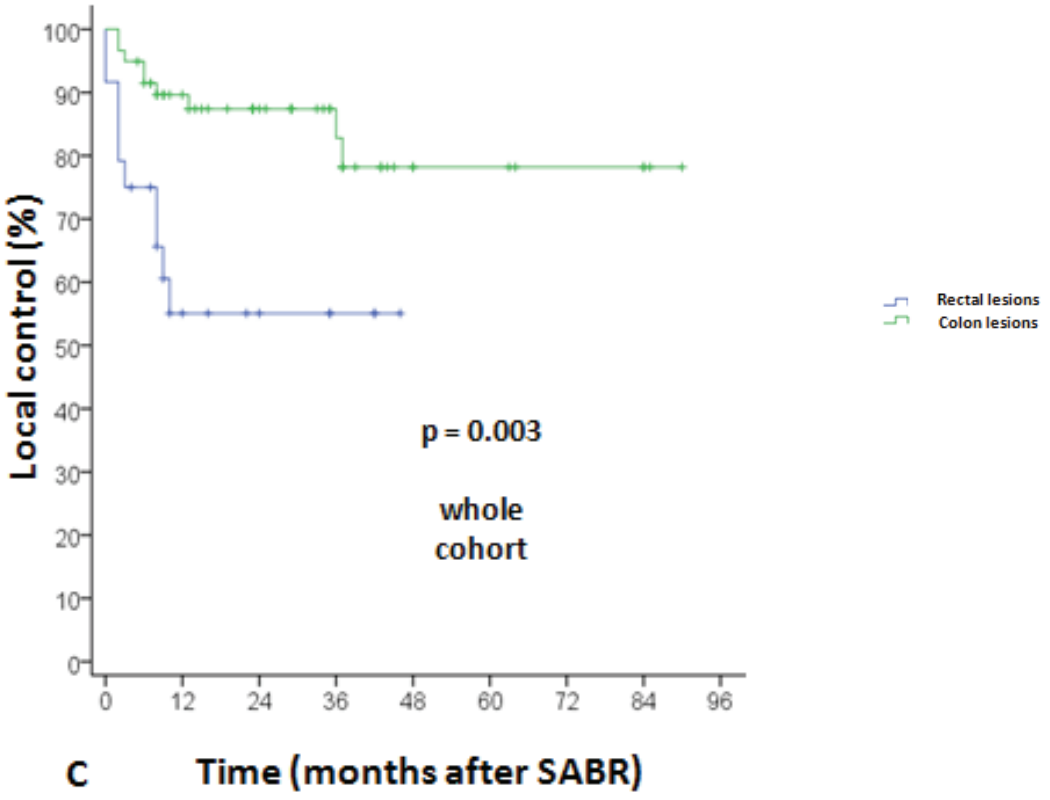


Figure 7C. *Courbe de survie du contrôle local après irradiation en fonction du primitif rectal ou colique.*

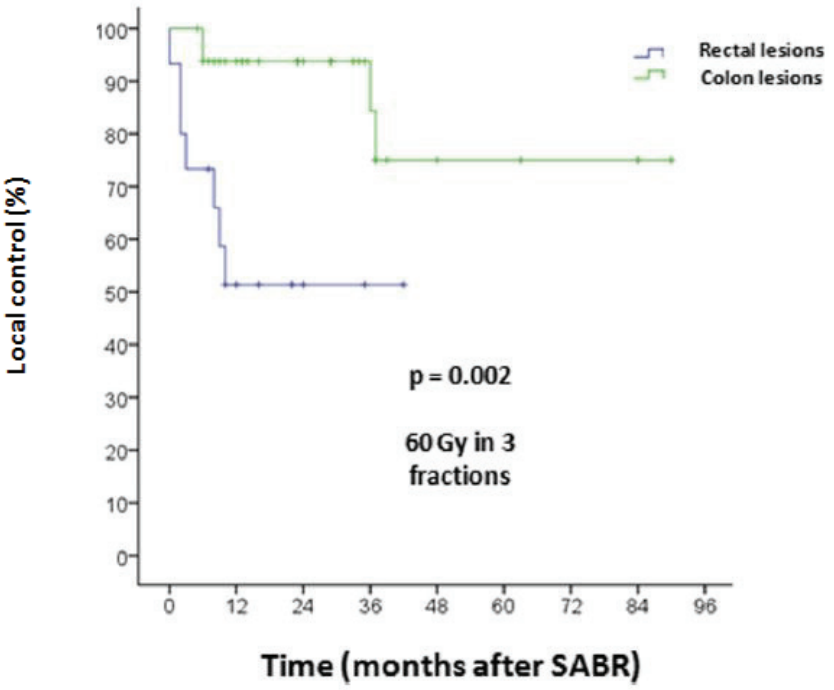


Figure 7D. *Courbe de survie du contrôle local après irradiation 60Gy en 3 fractions, en fonction du primitif rectal ou colique.*

Le statut mutationnel *KRAS* n'a pas été retrouvé comme un facteur pronostic de rechute locale (Tableau 3, p=0,8, Log rank).

Les patients présentant au moins 3 métastases (pulmonaires et autres) présentaient une tendance pour un risque plus important de rechute locale à 2 ans, avec un contrôle local de 71,3% à 2 ans si présence de 3 métastases ou plus, comparé à un contrôle local à 2 ans de 92% en présence de moins de 3 métastases (p=0,05, log rank). La tendance a été confirmée comme facteur de risque indépendant après analyse multivariée : HR= 4,5 [1,2 ; 16,5], p=0,02 en présence 3 métastases ou plus.

La valeur seuil de 100 Gy dose biologique efficace a également été testée comme facteur pronostic potentiel de contrôle local mais la différence retrouvée n'a pas atteint la significativité (p= 0,11). Cependant les courbes de survie pourraient indiquer une différence entre les bras faible dose et haute dose, en raison du faible effectif traité dans le bras faible

dose (n=12 lésions < 100Gy BED versus n=75 lésions >100Gy BED).

Notons un contrôle local à 1 an de 57,1% dans le bras faible dose contre 82,1% de contrôle local de le bras forte dose (Figure 7E).

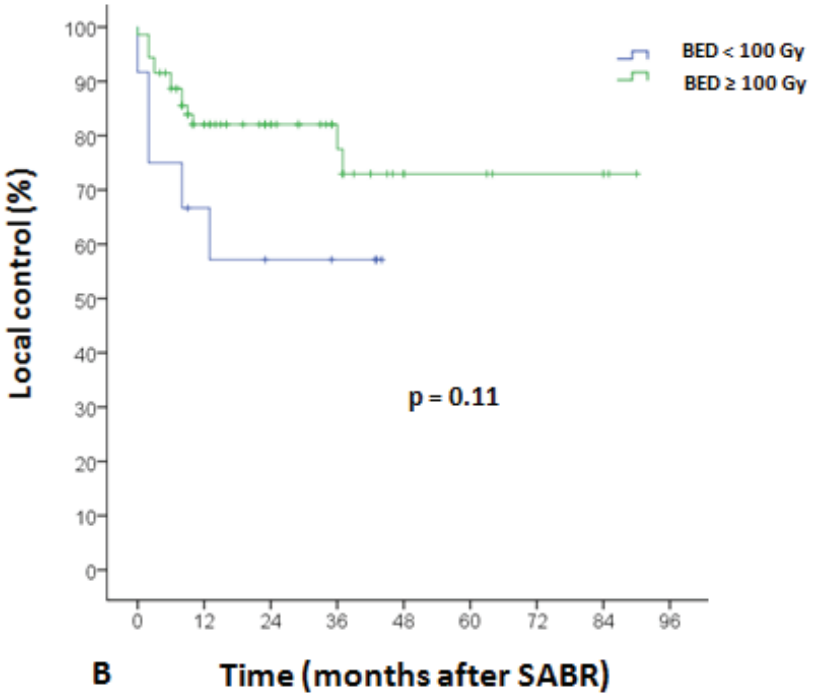


Figure 7E. *Courbe du contrôle local après irradiation en fonction de la dose biologique efficace.*

Par ailleurs, il n'est pas apparu de différence significative en termes de contrôle local à 1 an en fonction de la meilleure réponse locale obtenue : réponse complète (93,8% de contrôle local à 1 an), réponse partielle (91,8% de contrôle local à 1 an) ou stabilité lésionnelle (90,5% de contrôle local à 1 an) p=0,5 Log-Rank.

Tous les autres facteurs pronostiques testés n'étaient pas corrélés avec le contrôle local (Tableau 3).

Tableau 3. Facteurs pronostiques de contrôle local

Variable	Contrôle local à 2 ans	Log-Rank	HazardRatio (Cox regression)
Primitif tumoral			
Rectum (n=24) Colon (n=63)	**55,1%** **87,4%**	**p = 0,003**	**p = 0,001** **HR=4,7 [1.8;12.2]**
Mutation de *KRAS*			
Non (n=35) Oui (n=32) Données manquantes (n=20)	78,0% 71,6%	p = 0,8	NI
Statut métastatique au moment du diagnostic de cancer			
Pas de métastase (n=24) Présence de métastases (n=63) Données manquantes (n=0)	87,5% 74,2%	p = 0,11	NI
Nombre de métastases *			
≥ 3 (n=61) < 3 (n=26) Données manquantes (n=0)	**71,3%** **92%**	**p = 0,05**	**p = 0,02** **HR=4,5 [1.2;16.5]**
Nombre d'organes envahis *			
≥ 2 (n=46) < 2 (n=41) Données manquantes (n=0)	80,9% 75,6%	p = 0,7	NI
Nombre de ligne de chimiothérapies avant irradiation stéréotaxique *			
≥ 2 (n=37) < 2 (n=46) Données manquantes (n=4)	77,9% 78,9%	p = 0,7	NI
PerformansStatus *			
0 (n=53) 1 (n=17) Données manquantes (n=17)	82,1% 70,6%	p = 0,4	NI

Taille tumorale			
≥16mm <16mm Données manquantes (n=34)	68,2 76,5	0,8	NI
GTV			
≥ 3266 mm^3 (n=41) < 3266 mm^3 (n=41) Données manquantes (n=5)	81,9% 76,9%	p = 0,4	NI
Dose biologique efficace			
≥ 180 Gy (n=62) < 180 Gy (n=25) ≥ 100 Gy (n=75) < 100 Gy (n=12) Données manquantes (n=0)	81,6% 70,4% 82,1% 57,1%	p = 0,4 p = 0,11	NI NI
Meilleure réponse locale			
Réponse complète (n=20) Réponse partielle (n=30) Stabilité lésionnelle (n=21) Données manquantes et lésions progressives (n=16)	93,8% 91,8% 90,5%	p = 0,5	NI
Délai entre diagnostic du cancer et première rechute métastatique			
≥ 24 mois (n=43) < 24 mois (n=39) Données manquantes (n=5)	82,3% 73,3%	p = 0,4	NI
* Au moment de l'irradiation stéréotaxique NI = non inclus dans l'analyse multivariée NS = non significatif			

III)d) Facteurs pronostiques de rechute métastatique (Tableau 4)

Le taux de survie sans rechute métastatique à 1 an était significativement supérieur dans le bras *KRAS* sauvage que dans le bras *KRAS* muté : 37,5 % vs 0%, p=0,04, (Log rank).

En analyse multivariée, le statut *KRAS* n'a pas été confirmé comme un facteur pronostic indépendant de rechute métastatique (p=0,12, régression de Cox).

Les autres facteurs pronostiques potentiels n'étaient pas corrélés avec la survie sans rechute métastatique (Tableau 4).

<u>Tableau 4.</u> Facteurs pronostiques de survie sans rechute métastatique (SSRM)

Variable	1-an SSRM	Log-Rank	HazardRatio (Cox regression)
Sexe			
Homme (n=35) Femme (n=18)	23,5% 42,2%	p = 0,25	NI
Age			
≥ 69 ans (n=26) < 69 ans (n=27)	**41%** **16,7%**	**p = 0,07**	**p = 0,14** **NS**
Primitif tumoral			
Rectum (n=17) Colon (n=36)	13,3% 36,3%	p = 0,3	NI
Mutation de *KRAS*			
Non (n=17) Oui (n=20) Données manquantes (n=16)	**37,5%** **0%**	**p = 0,04**	**p = 0,12** **NS**
Statut métastatique au diagnostic			
Absence de métastase (n=16) Présence de métastase (n=37) Données manquantes (n=0)	26.7% 27.3%	p = 0,6	NI
Nombre de métastases *			
≥ 3 (n=36) < 3 (n=17) Données manquantes (n=0)	**21,4%** **40,0%**	**p = 0,07**	**p = 0,3** **NS**
Nombre d'organes envahis *			
≥ 2 (n=29) < 2 (n=24) Données manquantes (n=0)	21,4% 34,3%	p = 0,17	NI
Nombre de lignes de chimiothérapie avant traitement stéréotaxique *			
≥ 2 (n=20) < 2 (n=30) Données manquantes (n=3)	10% 32,1%	p = 0,16	NI
Taille tumorale			

≥16mm (n=17) <16mm (n=15) Données manquantes (n=21)	27,5% 26,7%	p= 0,9	NI
GTV			
≥3266mm^3 (n=25) <3266mm^3 (n=24) Données manquantes (n=5)	29% 25%	p= 0,5	NI
Dose efficace biologique (BED)			
≥180 Gy (n=42) <180 Gy (n=8) Données manquantes (n=3)	30% 25%	p= 0,14	NI
Performans status			
0 (n=32) 1 (n=10) Données manquantes (n=11)	37,6% 10%	p= 0,12	NI
Délai entre diagnostic de cancer et première rechute métastatique			
≥ 24 mois (n=22) < 24 mois (n=26) Données manquantes (n=5)	27,3% 24,5%	p= 0,3	NI
* Au moment de l'irradiation stéréotaxique NI = non inclus dans l'analyse multivariée NS = non significatif			

III)e) Facteurs pronostiques de survie globale (Tableau 5)

Un nombre de métastases supérieur ou égal à 3 a été retrouvé comme facteur pronostique défavorable pour la survie globale à 2 ans : 94,1% de survie à 2 ans pour moins de 3 métastases versus 54,9% si au moins 3 métastases (p=0,01), résultat confirmé en analyse multivariée, HR= 0,23 (0,05-0,97) p=0,04 (Figure 8).

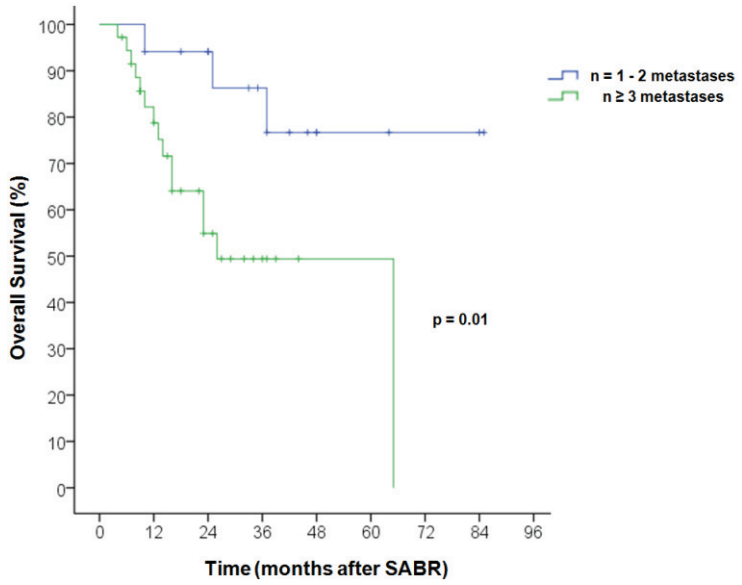


Figure 8. *Courbe de survie globale après irradiation en fonction du nombre de métastases au moment de l'irradiation.*

Les patients avec un volume irradié plus important (GTV ≥3266mm^3) ont également présenté une survie globale plus défavorable à 2 ans (HR = 0,29 (0,09-0,94), p=0,03 en analyse multivariée. La survie globale à 2 ans des patients avec un faible volume irradié (GTV <3266 mm$^{3)}$ était de 82,8 % tandis que celle des patients avec un volume irradié plus important (GTV ≥3266mm^3) était de 50,4%.

La présence de métastase au diagnostic de cancer a été retrouvée comme un facteur pronostique défavorable de survie globale avec une tendance : survie globale à 2 ans de 87,5% en l'absence de métastase au diagnostic versus 60,8% en présence de métastase au diagnostic, p=0,06. Cette différence n'a pas été retrouvée en analyse multivariée p=0,4.

Les autres facteurs testés n'ont pas été retrouvés comme facteurs de risque corrélés à la survie globale. (Tableau 5).

Tableau 5. ***Facteurs pronostiques de survie globale (SG)***

Variable	2-an SG	Log-Rank	HazardRatio (Cox regression)
Sexe			
Homme (n=35) Femme (n=18)	62,4% 81,7%	p = 0,5	NI
Age			
≥ 69 ans (n=26) < 69 ans (n=27)	67,8% 71,2%	p = 0,9	NI
Primitif tumoral			
Rectum (n=17) Colon (n=36)	69,7% 68,7%	p = 0,5	NI
Mutation de *KRAS*			
Non (n=17) Oui (n=20) Données manquantes (n=16)	75,1% 72,1%	p = 0,7	NI
Statut métastatique au diagnostic			
Absence de métastase (n=16) Présence de métastase (n=37) Données manquantes (n=0)	**87,5%** **60,8%**	**p = 0,06**	**p = 0,9** **NS**
Nombre de métastases *			
≥ 3 (n=36) < 3 (n=17) Données manquantes (n=0)	**54,9%** **94,1%**	**p = 0,01**	**p = 0,04** **HR=0,23** **(0,05-0,97)**
Nombre d'organes envahis *			
≥ 2 (n=29) < 2 (n=24) Données manquantes (n=0)	62,6% 76,8%	p = 0,12	NI
Nombre de lignes de chimiothérapie avant traitement stéréotaxique *			

≥ 2 (n=20) < 2 (n=30) Données manquantes (n=3)	64,9% 71,4%	p = 0,3	NI
PerformansStatus *			
0 (n=32) 1 (n=10) Données manquantes (n=11)	74,7% 78,8%	p = 0,6	NI
Taille tumorale			
≥16mm (n=18) <16mm (n=16) Données manquantes (n=19)	60,3% 85,9%	0,10	NI
GTV			
≥3266mm^3 (n=25) <3266mm^3 (n=24) Données manquantes (n=5)	**50,4%** **82,8%**	**0,01**	**p=0,03** **HR = 0,29** **(0,09-0,94)**
Dose efficace biologique			
≥180 Gy (n=45) <180 Gy (n=8) Données manquantes (n=0)	**74,9%** **36,5%**	**0,055**	**p=0,5** **NS**
Délai entre diagnostic et première rechute métastatique			
≥ 24 mois (n=22) < 24 mois (n=26) Données manquantes (n=5)	66,3% 74,3%	p = 0,8	NI
* Au moment de l'irradiation stéréotaxique NI = non inclus dans l'analyse multivariée NS = non significatif			

III)f) Comparaison entre lésions rectales et coliques

Puisque l'origine rectale était un facteur pronostique important du contrôle local, une analyse plus fine des caractéristiques des patients porteurs de tumeur rectale versus ceux avec une tumeur colique, a été réalisée afin d'identifier de potentiels facteurs qui auraient pu expliquer cette différence de contrôle local en fonction de l'origine du primitif tumoral.

Les patients atteints de cancers coliques ont significativement reçu plus de lignes de chimiothérapie avant stéréotaxie (1,7 versus 0,9, p=0,001, U-Mann- Whitney test) que les patients atteints d'un cancer rectal. La dose biologique efficace délivrée était significativement plus importante pour les lésions rectales (Dose biologique efficace médiane de 169,3Gy versus 153,3 Gy, p=0,01). Les lésions rectales étaient plus souvent *KRAS* mutées que les lésions coliques (73,3% versus 40,4%, p=0,02, Chi2[)].

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients présentant un primitif rectal et les patients présentant un primitif colique sur les critères suivants : nombre médian de métastases au moment du diagnostic p = 0,4, nombre médian d'organes envahis p = 0,2, taille médiane du GTV p = 0,9 et taille tumorale p = 0,5 (Tableau 6).

<u>Tableau 6.</u> Comparaison des lésions coliques et rectales

Variable	Tumeurs rectales	Tumeurs coliques	Valeur p
Mutation de *KRAS*%			
Non Oui	**26,7** **73,3**	**59,6** **40,4**	**0,02**
Nombre médian de métastases	3,4	3,7	0,4
Nombre médian d'organes envahis	1,5	1,7	0,2
Nombre médian de lignes de chimiothérapie avant stéréotaxie	**0,9**	**1,7**	**0,001**
Dose biologique efficace médiane, Gy	**169,3**	**153,3**	**0,01**
Volume GTV médian, mL	11,6	12,5	0,9
Taille tumorale médiane, mm	22,1	20,5	0,5

IV) Discussion

Cette étude rétrospective décrit et analyse le devenir et les facteurs pronostiques après irradiation stéréotaxique de patients porteurs de métastases pulmonaires issues de cancers colorectaux.

Il s'agit de la première étude analysant un groupe homogène de patients présentant un primitif colique ou rectal métastatique au niveau pulmonaire et irradiés par radiothérapie stéréotaxique dans cette situation.

Le suivi médian était de 33 mois donc permettait de bien évaluer le devenir des patients. Les résultats étaient satisfaisants avec un taux contrôle local à 2 ans de 78,2% (Figure 1A), un taux de survie sans récidive métastatique à 1 an de 29,2% (Figure 6A) et un taux survie globale à 2 ans de 69,3% (Figure 6B).

Il n'y a pas eu de toxicité sévère (grade 3 à 5) rapportée et notamment pas de décès secondaire à l'irradiation stéréotaxique.

Résultats en termes de survie

Les taux de contrôle local à 1 an retrouvés dans des expériences similaires varient entre 56,6% et 86,7%[36,37,38] (Tableau 7), ce qui correspond avec celui que nous avons retrouvé de 79,8%. Toutefois dans ces séries les métastases étaient d'origines très variées, et de très nombreux types histologiques différents étaient inclus. Notre étude a pour la première fois analysé une cohorte homogène de patients avec irradiation stéréotaxique de métastases pulmonaires d'origine colorectale.

Qiu *et al* [37] ont rapporté le traitement de 65 patients irradiés par radiothérapie stéréotaxique de métastases pulmonaires de cancer colorectaux et ont obtenu un taux de contrôle local à 2 ans assez bas de 30,9% comparé à 78,2% dans notre essai. Cette différence pourrait s'expliquer par une dose efficace biologique de prescription plus faible que dans

notre cohorte puisque 84,6% des patients avaient reçu moins de 80 Gy équivalents, à comparer à la dose biologique efficace médiane de 180Gy dans notre cohorte. Une corrélation dose efficacité avec un cut-off à 80Gy (HR=0,14, p=005) avait été retrouvée dans l'étude de Qiu *et al*. Notre étude retrouve également une absence de réponse complète lorsque la dose biologique efficace délivrée était inférieure à 100 Gy (Tableau 2).

Cependant nous n'avons pas retrouvé dans notre cohorte que la dose biologique efficace soit un facteur pronostic significatif de contrôle local (p=0,11). Une tendance à cette association avec un cut-off à 100Gy se dégage toutefois de nos courbes (Figure 8E) et un manque de puissance statistique pourrait expliquer l'absence de significativité de ces résultats. Cela coïncide avec les autres données de la littérature car la plupart des auteurs ont également retrouvé que des doses biologiques efficaces de traitement d'au moins 100Gy étaient nécessaires pour obtenir un contrôle local satisfaisant [20,23,37] .

Dans notre étude le taux de survie sans récidive métastatique à 2 ans était de 16,2% à 2 ans ce qui est comparable avec l'étude de Filipi *et al* (16% à 20 mois) et celle de Qiu *et al* (11,5% à 2 ans) [36,37]. Seul Jung *et al* ont retrouvé un taux de survie sans rechute métastatique à 2 ans plus favorable de 39,4% [38] (Tableau 5).

Le taux de survie globale à 2 ans était de 69,3%, comparable aux survies retrouvées dans d'autres études, variant à 2 ans entre 42,8% et 73% (Tableau 7).

<u>Tableau 7.</u> Comparaison des données de survie de notre cohorte avec les données existantes : irradiation par radiothérapie d'oligométastases pulmonaires issues d'un primitif colorectal.

Etude	Schéma le plus fréquent	Nombre patients traités	Contrôle local	Survie sans rechute métastatique	Survie globale
Filipi *et al*, 2015 [36]	26Gy en 1 fraction	N=40 59 lesions	92,5% à 20 mois	16% à 20 mois	88% à 1 an 73% à 2 ans 39 % à 5 ans
Jung *et al*, 2015 [38]	48Gy en 3 fractions	N=50 79 lésions	88,7% à 1 an 70,6% à 3 ans	39,4 % à 3 ans	64,0% à 3 ans
Qiu *et al*, 2015 [39]	50Gy en 5 fractions	N=65 ≥ 143 lésions	97% à 6 mois 56,6% à 1 an 30,9% à 2 ans	23,5% à 1 an 11,5% à 2 ans	77,8% à 1 an 42,8% à 2ans
Kinj *et al*, 2016 [40]	60Gy en 3 fractions	N=53 87 lésions	79,8% à 1 an 78,2% à 2 ans	60% à 6 mois 29,6% à 1 an 16,2% à 2 ans	83,8% à 1 an 69,3% à 2 ans 58,3% à 3 ans

Influence de la tumeur primitive sur le contrôle local

Une des données les plus intéressantes et originales de l'étude était l'impact pronostic sur le contrôle local du type histologique. En effet l'origine anatomique du primitif (rectum versus colon) a été retrouvée comme significativement associée au taux de contrôle local à 2 ans (HR=4,7 [1.8;12.2] p = 0.001). Cette différence persiste même en ne considérant que les patients ayant reçu la même dose (60 Gy en 3 fractions). Ce résultat n'avait jamais été décrit auparavant et suggère donc que les lésions métastatiques d'origine rectale sont plus radiorésistantes.

Nous avons par la suite comparé les caractéristiques des patients atteints de cancer de rectum et celles des patients atteint de cancer colique. Trois différences ont été mises en évidence: les tumeurs du rectum étaient plus souvent mutées *KRAS* (73,3% versus 40,4%, p=0,02, Chi 2) ; les patients atteints de cancer colique avaient reçu un nombre plus important de lignes de chimiothérapies (1,7 versus 0,9, p=0,001, U-Mann- Whitney) ; et le BED reçu était plus élevé pour les primitifs rectaux (médiane de BED de 169,3Gy versus 153,3 Gy, p=0,01).

Cependant ces 3 facteurs de biais de confusion n'ont pas été retenus comme significatifs car non corrélés au contrôle local dans notre étude, respectivement p=0,8, p=0,7, p=0,1.

L'algorithme de calcul de dose Ray Tracing n'a pas changé durant la durée de l'inclusion de 2007 à 2014, et ne peut donc pas être considéré comme source de biais.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude retrouvant une différence de radiosensibilité entre les métastases pulmonaires issues d'un primitif colique et les métastases pulmonaires issues d'un primitif rectal.

Binkley *et al* ont déjà constaté lors du traitement stéréotaxique de métastases

pulmonaires de différents primitifs que le contrôle local était moindre dans le traitement des métastases de cancers colorectaux que pour un primitif mammaire ou autre [24]. Cette constatation pourrait donc être liée au sous-groupe d'histologie rectale.

De Baère *et al* ont également rapporté que l'histologie rectale du primitif de métastases pulmonaires traitées par radiofréquence était associée à un contrôle local inférieur après traitement avec un HR= 2,02, p=0,004 (30,7% de rechute locale à 2 ans pour les lésions de primitif rectal vers 16,2% pour les lésions de primitif colique) [16].

Dans l'étude de Qiu *et al* il n'y avait par contre pas de différences de contrôle local entre les lésions issues de primitifs coliques et celles issues de primitifs rectaux (p=0,7). Les doses délivrées dans cette étude sont toutefois nettement inférieures aux doses de notre étude [37] (Tableau 7).

La différence de radiorésistance entre lésions d'origine rectale et lésions d'origine colique pourrait être liée à des différences de mutations, d'expression de l'ADN ou de profil des microARN .

En effet il existe moins d'instabilité des microsatellites dans les cancers du rectum que dans ceux du colon (4,3 vs 13%) [41] , un taux plus faible de mutations *BRAF*, un taux plus élevé de mutations de p53 [42] et un taux plus faible d'hyperméthylation [43].

Ahmed *et al* ont calculé, à partir du traitement de 70 lésions métastatiques et de 69 lésions primaires colorectales avec un schéma de traitement comparable à celui de notre étude (60Gy en 5 fractions) un index de radiosensibilité intrinsèque, basé sur un panel de gènes breveté (secret), mettant en évidence une légère différence de radiosensibilité entre la tumeur primitive et la métastase chez un même patient.

Dans cette étude, les scores de radiosensibilités intrinsèques (RSI) calculés étaient en faveur d' une plus forte radiorésistance des lésions métastatiques que leurs primitifs respectifs [44]. Cette constatation pourrait être particulièrement vraie dans le cas des tumeurs rectales car,

comme dans notre cohorte, les tumeurs rectales sont initialement irradiées par radiothérapie pelvienne et lors de la progression métastatique elles pourraient être plus à même de comporter des clones plus radiorésistants.

Nos résultats pourraient suggérer un traitement plus agressif pour les métastases pulmonaires de primitif rectal par chirurgie ou traitement systémique. Monter les doses d'irradiation au-delà de 3 X 20 Gy n'est peu/pas réalisable et les doses d'irradiation atteintes sont de toute façon déjà très élevées (BED de 180 Gy). Il se pourrait qu'il existe une niche métastatique pulmonaire où les cellules tumorales s'implantent pour former la métastase. L'irradiation permet d'éradiquer toutes les cellules mais la niche pourrait persister et de nouvelles cellules pourraient s'implanter pour entrainer une rechute. Ceci est à confirmer par des études translationnelles mais ce concept de niche métastatique a déjà été développé dans le cadre des métastases hépatiques [45].

Influence du statut mutationnel de KRAS

Près de 50% de nos patients présentaient des tumeurs dont l' analyse génétique retrouvait des tumeurs primitives *KRAS* mutées, ce qui correspond à la fourchette supérieure des proportions retrouvées dans la littérature allant de 30 à 50% [33,36]. Notre cohorte souligne le tropisme pulmonaire particulier des tumeurs *KRAS* mutées qui a par ailleurs déjà été observé auparavant [46, 47].

Le statut mutationnel *KRAS* du primitif n'a pas été retrouvé comme facteur pronostic de contrôle local (p = 0,8) et ne peut donc pas expliquer la différence de radiosensibilité entre les lésions de primitif colique ou rectal.

Cette absence d'influence du statut *KRAS* sur le contrôle local avait déjà été décrite par Hae Su Kim *et al* sur une cohorte chirurgicale de 82 patients ayant bénéficié de métastasectomie pulmonaire synchrone de l'exérèse de leur primitif rectal ou colique [48] .

Par ailleurs dans notre cohorte, le statut *KRAS* a été retrouvé comme facteur pronostic

de survie sans récidive métastatique à 1 an en analyse univariée (37.5% des patients mutés en rechute métastatique à 1 an versus 0 % chez les non mutés, p =0,04).
Cependant le statut *KRAS* n'a pas été retrouvé comme facteur pronostic de survie globale (p=0,7).

Avoir présenté au moins 3 métastases au moment de la radiothérapie stéréotaxique était le seul facteur corrélé à la survie globale en analyse univariée (p=0,001), mais n'a pas été retrouvé en analyse multivariée. Ce facteur pronostique a également été corrélé à un plus fort taux de rechute locale en zone irradiée (HR=4,5 [1.2;16.5] p = 0,02).

Limites de l'étude

Les limites de notre étude sont le relatif faible nombre de patients de notre cohorte, bien que comparable aux études retrouvées dans la littérature (Tableau 5).

L'étude a été menée de manière rétrospective avec les biais d'information qui en découlent sur le recueil.

L'influence du statut *KRAS* sur le devenir des lésions métastatiques pulmonaires irradiées aurait pu être mieux évaluée si on avait pu avoir également le statut *KRAS* des lésions pulmonaires.

Conclusions

Cette étude confirme que la survie des patients oligométastatiques irradiés sur des lésions pulmonaires métastatiques de cancers colorectaux par radiothérapie stéréotaxique est excellente.

Le taux de contrôle local est élevé si la dose biologique efficace est supérieure ou égale à 100 Gy.

Les patients présentant un primitif rectal ont un taux de rechute locale plus élevé, sans impact toutefois sur le risque de rechute métastatique ou sur la survie globale.

Cette différence est probablement due à un facteur biologique inconnu à ce jour. Un profil mutationnel génomique différent entre les tumeurs rectales et coliques pourrait exister, tel que suggéré par les taux différents de mutation du statut *KRAS*.

Nous pourrions proposer un traitement plus agressif (chimiothérapie/ chirurgie) pour les métastases pulmonaires issues d'un primitif rectal.

V) Résumé

Introduction:

Les patients atteints de cancers colorectaux métastatiques peuvent présenter des oligométastases pulmonaires pour lesquelles une irradiation par radiothérapie stéréotaxique peut être proposée. L'objectif de l'étude est de rapporter l'efficacité et les facteurs pronostiques de survie dans cette situation.

Matériels et méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclus des patients présentant des oligométastases pulmonaires de primitif colorectal irradiés par radiothérapie stéréotaxique entre septembre 2007 et Novembre 2014.

Résultats:

Nous avons identifié 53 patients oligométastatiques qui ont été traitées pour 87 lésions métastatiques pulmonaires. La dose médiane de prescription était de 60 Gy en 3 fractions (médiane de dose biologique efficace de 180 Gy). Le suivi médian était de 33,0 mois. Le contrôle local, le taux de survie sans rechute métastatique et le taux de survie globale à 1 et 2 ans étaient respectivement de 79,8% et 78,2%, 29,2% et 16,2%, et 83,8% et 69,3%. En analyse multivariée, le site primitif rectal ($p = 0,001$) et un nombre de métastases supérieur à 2 ($p = 0,02$) étaient significativement associés à un taux de contrôle local diminué. Les lésions rectales étaient associées à une dose d'irradiation plus élevée (169,3 Gy vs 153,3 Gy, $p = 0,01$) et un taux de mutation *KRAS* plus élevé (73,3% versus 40,4%, $p = 0,002$). Le statut mutationnel *KRAS* n'était pas corrélé au contrôle local, mais corrélé à une diminution de la survie sans métastases à 1 an (0% vs 37,5% ; $p = 0,04$), comparé aux patients *KRAS* sauvages.

En analyse multivariée, un volume tumoral macroscopique irradié $\geq$ 3266mm3 (p = 0,03) et un nombre de métastases >2 (p = 0,04) étaient corrélés à une moins bonne survie globale.

Conclusion:

Dans le CRC, les oligométastases pulmonaires irradiées par radiothérapie stéréotaxique ont présenté de moins bons résultats chez les patients ayant un primitif rectal, > 2 métastases, ou avec un plus important volume tumoral macroscopique irradié. Un traitement plus agressif pourrait être discuté chez cette sous-population.

ABSTRACT

Introduction:

Patients with metastatic colorectal cancer (CRC) may present with oligometastatic lung lesions for which stereotactic ablative radiotherapy (SABR) can be utilized. This study aims to report efficacy and prognostic factors associated with colorectal lung metastases treated with SABR.

Material and methods:

This is a retrospective study including patients who presented with lung oligometastasis from CRC treated with SABR from September 2007 to November 2014.

Results:

We identified 53 oligometastatic patients with 87 lung lesions. The median prescription dose was 60 Gy in 3 fractions (median biological effective dose of 180 Gy). The median follow up was 33.0 months. The 1- and 2-year local control, metastasis-free survival, and overall survival were 79.8% and 78.2%, 29.2% and 16.2%, and 83.8% and 69.3%, respectively. On multivariate analysis, rectal primary site (P = .001) and > 2 metastases (P = .02) were significantly associated with a lower local control rate. Rectal lesions were associated with higher radiation dose (169.3 Gy vs. 153.3 Gy; P = .01) and higher rate of *KRAS* mutations (73.3% vs. 40.4%; P = .02). *KRAS* mutation did not predict for local control, but predicted for a 1-year metastasis-free survival detriment (0% vs. 37.5%; P = .04), when compared with KRAS wild-type. On multivariate analysis, there was an overall survival detriment associated with gross tumor volume ≥ 3266 mm^3 (P = .03) and > 2 metastases (P = .04).

Conclusion:

In CRC, oligometastatic lung lesions treated with SABR had a worse outcome in patients presenting with a rectal primary, > 2 metastases, or treated with a larger gross tumor

volume. More aggressive treatment may be considered in this subset of patients to improve outcome.

Bibliographie

1 Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clin Colorectal Cancer* 2016. DOI:10.1016/j.clcc.2016.02.008.

2 Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8490–9.

3 August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; **3**: 303–24.

4 Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. *Cancer* 1989; **64**: 1418–21.

5 Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 8–10.

6 Comito T, Cozzi L, Clerici E, *et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC Cancer* 2014; **14**: 619.

7 Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, The ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; **25**: iii1-iii9.

8 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 1208–15.

9 Schüle S, Dittmar Y, Knösel T, *et al.* Long-term results and prognostic factors after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; : 537–45.

10 Tampellini M, Ottone A, Bellini E, *et al.* The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study. *Oncologist* 2012; **17**: 1430–8.

11 Suzuki H, Kiyoshima M, Kitahara M, Asato Y, Amemiya R. Long-term outcomes after surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**: 435–40.

12 Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review of Published Series. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 324–38.

13 Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh P V, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 2000; **174**: 57–9.

14 Smith SL, Jennings PE. Lung radiofrequency and microwave ablation: A review of indications, techniques and post-procedural imaging appearances. *Br J Radiol* 2015; **88**. DOI:10.1259/bjr.20140598.

15 Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, *et al.* Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008; **9**: 621–8.

16 De Baère T, Aupérin A, Deschamps F, *et al.* Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: Experience in 566 patients with 1037 metastases.

Ann Oncol 2015; **26**: 987–91.

17 Bondiau P-Y, Bénézery K, Beckendorf V, *et al.* [CyberKnife robotic stereotactic radiotherapy: technical aspects and medical indications]. *Cancer radiothérapie J la Société Fr radiothérapie Oncol* 2007; **11**: 338–44.

18 Benedict SH, Yenice KM, Followill D, *et al.* Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; **37**: 4078.

19 Wang Z, Kong QT, Li J, *et al.* Clinical outcomes of cyberknife stereotactic radiosurgery for lung metastases. *J Thorac Dis* 2015; **7**: 407–12.

20 Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M, *et al.* Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2016; **118**: 485–91.

21 Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, *et al.* Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003; **300**: 1155–9.

22 Thibault I, Poon I, Yeung L, *et al.* Predictive factors for local control in primary and metastatic lung tumours after four to five fraction stereotactic ablative body radiotherapy: A single institution's comprehensive experience. *Clin Oncol* 2014; **26**: 713–9.

23 Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: Long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **83**: 878–86.

24 Binkley MS, Trakul N, Jacobs LR, *et al.* Colorectal Histology is Associated with an Increased Risk of Local Failure in Lung Metastases Treated with Stereotactic Ablative

Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; **92**: 1044–52.

25 Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007; **26**: 3279–90.

26 Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res* 2014; **79**: 34–74.

27 Peeters M, Price TJ, Cervantes A, *et al.* Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4706–13.

28 Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, *et al.* Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1408–17.

29 Lievre A, Bachet J-B, Boige V, *et al.* KRAS Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 374–9.

30 Lièvre A, Bachet J-B, Le Corre D, *et al.* KRAS Mutation Status Is Predictive of Response to Cetuximab Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer Res* 2006; **66**.

31 Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, *et al.* Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4697–705.

32 Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, *et al.* Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Ctations in Colorectal Cancer.etuximab Treatment and RAS Mu. *J Clin Oncol*

2015; **33**: 33(7):692-700.

33 Modest DP, Ricard I, Heinemann V, *et al.* Outcome according to KRAS- , NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants : pooled analysis of fi ve randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. 2016; **32**. DOI:10.1093/annonc/mdw261.

34 Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ, *et al.* Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 1097–101.

35 Villalva C, Duranton-Tanneur V, Guilloteau K, *et al.* EGFR, KRAS, BRAF, and HER-2 molecular status in brain metastases from 77 NSCLC patients. *Cancer Med* 2013; **2**: 296–304.

36 Filippi AR, Badellino S, Franco P, *et al.* Stereotactic Ablative Radiation Therapy as First Local Therapy for Lung Oligometastases From Colorectal Cancer : A Single-Institution Cohort Study. *Radiat Oncol Biol* 2016; **91**: 524–9.

37 Qiu H1, Katz AW, Chowdhry AK, Usuki KY, Singh DP, Metcalfe S, Cheruvu P, Chen Y, Okunieff P MM. Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; **10**: 454–61.

38 Jung J, Song SY, Kim JH, *et al.* Clinical efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases arising from colorectal cancer. *Radiat Oncol* 2015; **10**: 238.

39 Qiu H, Katz AW, Chowdhry AK, *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases from Colorectal Cancer: Prognostic Factors for Disease Control and Survival. *Am J Clin Oncol* 2015; published online Aug 11. DOI:10.1097/COC.0000000000000220.

40 Kinj R, Bondiau P, François E, *et al.* Radiosensitivity of colon and rectal lung oligometastasis treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2016; : 1–10.

41 Pil S, So B, Il T, *et al.* The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer. *Eur J Cancer* 2016; **48**: 1235–43.

42 Frattini M, Balestra D, Suardi S, *et al.* Different Genetic Features Associated with Colon and Rectal Carcinogenesis. 2004; **10**: 4015–21.

43 Muzny D, Bainbridge M, Chang K, *et al.* Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; **487**: 330–7.

44 Ahmed KA, Fulp WJ, Berglund AE, *et al.* Differences Between Colon Cancer Primaries and Metastases Using a Molecular Assay for Tumor Radiation Sensitivity Suggest Implications for Potential Oligometastatic SBRT Patient Selection. *Radiat Oncol Biol* 2016; **92**: 837–42.

45 Seubert B, Grünwald B, Kobuch J, *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 creates a premetastatic niche in the liver through SDF-1/CXCR4-dependent neutrophil recruitment in mice. *Hepatology* 2015; **61**: 238–48.

46 Tie J, Lipton L, Desai J, *et al.* KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; **17**: 1122–30.

47 Kim M-J, Lee HS, Kim JH, *et al.* Different metastatic pattern according to the KRAS mutational status and site-specific discordance of KRAS status in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; **12**: 347.

48 Kim HS, Heo JS, Lee J, *et al.* The impact of KRAS mutations on prognosis in surgically resected colorectal cancer patients with liver and lung metastases: a retrospective analysis. *BMC Cancer* 2016; **16**: 120.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Comparaison des caractéristiques de la radiothérapie conventionnelles et de la radiothérapie stéréotaxique.
Benedict and al. Stereotactic body radiationtherapy. The report of TG101 [18]

TABLE I. Comparison of typical characteristics of 3D/IMRT radiotherapy and SBRT.

Characteristic	3D/IMRT	SBRT
Dose/fraction	1.8–3 Gy	6–30 Gy
No. of fractions	10–30	1–5
Target definition	CTV/PTV (gross disease+clinical extension): Tumor may not have a sharp boundary.	GTV/CTV/ITV/PTV (well-defined tumors: GTV=CTV)
Margin	Centimeters	Millimeters
Physics/dosimetry monitoring	Indirect	Direct
Required setup accuracy	TG40, TG142	TG40, TG142
Primary imaging modalities used for treatment planning	CT	Multimodality: CT/MR/PET-CT
Redundancy in geometric verification	No	Yes
Maintenance of high spatial targeting accuracy for the entire treatment	Moderately enforced (moderate patient position control and monitoring)	Strictly enforced (sufficient immobilization and high frequency position monitoring through integrated image guidance)
Need for respiratory motion management	Moderate—Must be at least considered	Highest
Staff training	Highest	Highest+special SBRT training
Technology implementation	Highest	Highest
Radiobiological understanding	Moderately well understood	Poorly understood
Interaction with systemic therapies	Yes	Yes

ANNEXE 2 : Résumé de contraintes de doses suggérées pour différents organes.
Benedict and al. Stereotactic body radiation therapy. The report of TG101[18]

TABLE III. Summary of suggested dose constraints for various critical organs. Note that for serial tissues, the volume-dose constraints are given in terms of the critical maximum tissue volume that should receive a dose equal or greater than the indicated threshold dose for the given number of fractions used. For parallel tissue, the volume-dose constraints are based on a critical minimum volume of tissue that should receive a dose equal to or less than the indicated threshold dose for the given number of fractions used.

		One fraction		Three fractions		Five fractions		
Serial tissue	Max critical volume above threshold	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy)[a]	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy)[a]	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy)[a]	End point (≥Grade3)
Optic pathway	<0.2 cc	8	10	15.3 (5.1 Gy/fx)	17.4 (5.8 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	Neuritis
Cochlea			9		17.1 (5.7 Gy/fx)		25 (5 Gy/fx)	Hearing loss
Brainstem (not medulla)	<0.5 cc	10	15	18 (6 Gy/fx)	23.1 (7.7 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	31 (6.2 Gy/fx)	Cranial neuropathy
Spinal cord and medulla	<0.35 cc	10	14	18 (6 Gy/fx)	21.9 (7.3 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
	<1.2 cc	7		12.3 (4.1 Gy/fx)		14.5 (2.9 Gy/fx)		
Spinal cord subvolume (5–6 mm above and below level treated per Ryu)	<10% of subvolume	10	14	18 (6 Gy/fx)	21.9 (7.3 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	Myelitis
Cauda equina	<5 cc	14	16	21.9 (7.3 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuritis
Sacral plexus	<5 cc	14.4	16	22.5 (7.5 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Neuropathy
Esophagus[b]	<5 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Brachial plexus	<3 cc	14	17.5	20.4 (6.8 Gy/fx)	24 (8 Gy/fx)	27 (5.4 Gy/fx)	30.5 (6.1 Gy/fx)	Neuropathy
Heart/pericardium	<15 cc	16	22	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Pericarditis
Great vessels	<10 cc	31	37	39 (13 Gy/fx)	45 (15 Gy/fx)	47 (9.4 Gy/fx)	53 (10.6 Gy/fx)	Aneurysm
Trachea and large bronchus[b]	<4 cc	10.5	20.2	15 (5 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	16.5 (3.3 Gy/fx)	40 (8 Gy/fx)	Stenosis/fistula
Bronchus–smaller airways	<0.5 cc	12.4	13.3	18.9 (6.3 Gy/fx)	23.1 (7.7 Gy/fx)	21 (4.2 Gy/fx)	33 (6.6 Gy/fx)	Stenosis with atelectasis
Rib	<1 cc	22	30	28.8 (9.6 Gy/fx)	36.9 (12.3 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	43 (8.6 Gy/fx)	Pain or fracture
	<30 cc			30.0 (10.0 Gy/fx)				
Skin	<10 cc	23	26	30 (10 Gy/fx)	33 (11 Gy/fx)	36.5 (7.3 Gy/fx)	39.5 (7.9 Gy/fx)	Ulceration
Stomach	<10 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration/fistula
Duodenum[b]	<5 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	Ulceration
	<10 cc	9		11.4 (3.8 Gy/fx)		12.5 (2.5 Gy/fx)		
Jejunum/ileum[b]	<5 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)	Enteritis/ obstruction
Colon[b]	<20 cc	14.3	18.4	24 (8 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Colitis/fistula
Rectum[b]	<20 cc	14.3	18.4	24 (8 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Proctitis/fistula
Bladder wall	<15 cc	11.4	18.4	16.8 (5.6 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	18.3 (3.65 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)	Cystitis/fistula
Penile bulb	<3 cc	14	34	21.9 (7.3 Gy/fx)	42 (14 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)	50 (10 Gy/fx)	Impotence
Femoral heads (right and left)	<10 cc	14		21.9 (7.3 Gy/fx)		30 (6 Gy/fx)		Necrosis
Renal hilum/vascular trunk	<2/3 volume	10.6	18.6 (6.2 Gy/fx)			23 (4.6 Gy/fx)		Malignant hypertension

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.