



**HAL**  
open science

# Radiothérapie stéréotaxique pulmonaire des tumeurs primitives bronchiques : étude de cohorte rétrospective de 136 patients et 156 lésions et impact de la biologie moléculaire

Alexandra Suissa

► **To cite this version:**

Alexandra Suissa. Radiothérapie stéréotaxique pulmonaire des tumeurs primitives bronchiques : étude de cohorte rétrospective de 136 patients et 156 lésions et impact de la biologie moléculaire. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01661021

**HAL Id: dumas-01661021**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01661021>**

Submitted on 11 Dec 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.

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 237

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

SPECIALITE : Oncologie option Oncologie-Radiothérapie

Radiothérapie stéréotaxique pulmonaire des tumeurs primitives  
bronchiques : étude de cohorte rétrospective de 136 patients et  
156 lésions et impact de la biologie moléculaire

Présentée et soutenue publiquement  
le 25 octobre 2016

Par

**Alexandra SUISSA**

Née le 4 septembre 1986 à Paris (75)

Dirigée par Mme le Docteur Cécile Le Pechoux

Jury :

M. Le Professeur Philippe Giraud..... Président

Mme Le Professeur Catherine Durdux

M. Le Professeur Jean Tredaniel



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

**TRAVAIL PRESENTE AU CONGRES DE L'ESTRO  
(EUROPEAN SOCIETY FOR RADIATION ONCOLOGY)**

Poster

Turin, Italie, 29/04/2016 – 03/05/2016

## TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS .....	5
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	6
RESUME.....	8
MOTS CLEFS .....	8
INTRODUCTION .....	9
Epidémiologie .....	9
Classification TNM.....	11
Biologie moléculaire .....	14
Traitement des CBNPC de Stades I-IIA.....	15
Patients inopérables .....	15
Patients opérables .....	24
Traitements des CBNPC de Stades IIB-III.....	31
Intensification thérapeutique chez les patients oligo-métastatiques .....	32
OBJECTIF DE L'ETUDE .....	38
MATERIELS ET METHODES .....	38
Type d'étude .....	38
Sélection des patients .....	38
Démarche diagnostique .....	39
Planification de la radiothérapie .....	39
Séances de radiothérapie.....	40
Surveillance post-thérapeutique .....	40
STATISTIQUES.....	41
RESULTATS.....	41
Caractéristiques initiales des patients.....	41
Caractéristiques initiales des lésions.....	44
Explorations diagnostiques et leurs complications .....	48
Traitements.....	50
Séquences thérapeutiques .....	50
Irradiations stéréotaxiques pulmonaires.....	51
Rechutes.....	53
Traitements des rechutes .....	54
Analyses de survie.....	63
Survie globale .....	63
Survie spécifique .....	65
Survie sans progression .....	66

Toxicité .....	70
Toxicité aiguë.....	70
Toxicité tardive.....	73
Toxicités pulmonaires Grades 3 à 5.....	76
DISCUSSION.....	78
BED.....	78
Survie globale .....	78
Contrôle local.....	78
ITV .....	79
TEP-FDG pré-thérapeutique.....	80
Carcinomes à petites cellules .....	81
Mutations KRAS.....	83
Toxicité .....	84
CONCLUSION.....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	86

## REMERCIEMENTS

---

### **A Madame le Docteur Cécile LE PECHOUX,**

*Vous avez accepté la direction de ce travail et je vous en suis très reconnaissante. Je vous remercie pour votre confiance, votre accompagnement et votre aide à chaque étape. C'est un honneur pour moi d'avoir fait ce travail sous votre direction.*

### **A Monsieur le Professeur Philippe GIRAUD,**

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse et je vous en remercie. Votre enseignement et vos qualités pédagogiques m'ont beaucoup apporté durant mon cursus universitaire.*

### **A Madame le Professeur Catherine DURDUX,**

*Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. C'est lors d'un stage d'externat au sein de votre service que j'ai découvert cette belle spécialité qu'est la radiothérapie. Je suis très reconnaissante de la confiance que vous m'avez accordée pour le clinicat que je m'appête à débiter dans votre service.*

### **A Monsieur le Professeur TREDANIEL,**

*Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je garde un très bon souvenir de mon premier stage d'interne dans votre service et je tenais à vous remercier pour l'accueil chaleureux et l'enseignement que j'y ai reçu.*

### **A Antonin Levy,**

Je te remercie pour tes précieux conseils tout au long de ce travail.

*A ma mère,*  
Que j'aurais tant voulue présente aujourd'hui et qui aurait été fière de moi

*A mon père,*  
Pour ton amour et ton soutien, qui m'ont permis d'être là où je suis aujourd'hui

*A mes sœurs* Déborah et Shana

*A mes tantes et oncles,* et particulièrement à Suzanne pour ta bienveillance et ton soutien irremplaçable tout au long de ces années

*A ma grand-mère,* pour tout l'amour que tu nous portes

*A mes cousins et cousines,* Laurence, Frank, Nesly, Nataly, Mickael, Laurent, Federica, Elisa, Jérôme

*A Michael* pour ta présence à mes côtés, ta patience et toute la force que tu m'apportes chaque jour

*Aux amis* rencontrés durant l'externat et particulièrement à Laura, Sivanthiny, Julien, Idriss, Juan

*A Nathalie* pour ta bonne humeur communicative ! et l'entraide mutuelle depuis la D4

*A Pierre* : merci pour tes précieux conseils en statistiques

*A tous mes co-internes* pour les stages passés auprès de vous et notamment à Claire, Kim, Noémie, Farid

A toutes les équipes médicales, paramédicales, physiques et manipulatrices des différents services dans lesquels je suis passée.

A tous ceux dont le nom n'apparaît pas dans cette page et qui m'ont aidée d'une manière ou d'une autre.

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

---

BED : Dose biologique efficace  
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive  
CBCT: Cone-Beam CT  
CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules  
CL: Contrôle local  
CLR: Contrôle loco-régional  
CM: Contrôle métastatique  
CR: Contrôle régional  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events  
CTV : Clinical Target Volume  
DLCO: Diffusion libre du monoxyde de carbone  
GTV: Gross Tumor Volume  
Gy: Gray  
IFCT: Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique  
ITV: Internal Target Volume  
NCCN: The National Comprehensive Cancer Network  
PA : Nombre de Paquets-Années  
PFS : Survie sans progression  
PTV: Planning Target Volume  
RL: Rechute locale  
RR: Rechute régionale  
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group  
RM: Rechute métastatique  
SG: Survie globale  
SS: Survie spécifique  
SSP : Survie sans progression  
SUV : Standardized Uptake Value  
VEMS : Volume expiratoire maximal seconde

## RESUME

---

### **Radiothérapie stéréotaxique pulmonaire des tumeurs primitives bronchiques : étude de cohorte rétrospective de 136 patients et 156 lésions et impact de la biologie moléculaire**

**Introduction :** La radiothérapie stéréotaxique pulmonaire est une alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique de stade précoce inopérables et permet une intensification thérapeutique chez les patients oligométastatiques. L'objectif de notre étude était de rechercher les facteurs cliniques, histologiques, moléculaires ou dosimétriques prédictifs de rechutes.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, menée sur une cohorte de patients consécutifs atteints de cancer bronchique primitif et traités par radiothérapie stéréotaxique pulmonaire à l'IGR du 11/04/2012 au 18/12/2014.

**Résultats :** 136 patients ont été inclus, pour un total de 156 lésions (stades I : 66,7%, stades II : 9,6%, stades III : 2,6%, stades IV oligométastatiques : 21,2%). L'âge médian au diagnostic était de 70 ans; l'ITV médian de 9cc; la BED médiane de 116Gy. Les taux de CL, CR et CM à 2 ans étaient respectivement de 92,5%, 85,2% et 64,6%. La SG et SSP à 2 ans étaient respectivement de 69,3% et 52,1%. Il existait une association significative en analyse multivariée entre la BED et le risque de RL (HR=5 pour une BED<100, IC95%=[1,1-22], p=0,03); ainsi qu'entre le volume de l'ITV et le risque de RL (HR=4,9 pour un ITV  $\geq$ 20cc, IC95%=[1,3-18,5], p=0,02), RR (HR=3,43, IC95%=[1,08-10,9], p=0,04) et RM (HR=4,74, IC95%=[2,09-10,77], p=0,0002). La mutation KRAS sur la lésion traitée était associée à un risque accru de RR (HR=6,61, IC95%=[1,64-26,62], p=0,008) et RM (HR=3,21, IC95%=[1,05-9,84], P=0,04), se traduisant par une moins bonne SSP (HR=4,44, IC95%=[1,66-11,88], p=0,003). L'histologie de carcinome à petites cellules était associée à une moins bonne SG (HR=6,84, IC95%=[1,81-25,93], p=0,005) et SSP (HR=5,88, IC95%=[1,78-19,44], p=0,004).

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent un risque de rechutes accru en cas de BED<100Gy, d'ITV  $\geq$ 20cc ou de la présence d'une mutation KRAS sur la lésion traités.

## MOTS CLEFS

---

Tumeur primitive bronchique, Radiothérapie stéréotaxique, Internal Target Volume, Dose Biologique Efficace, Mutation KRAS, Carcinome à petites cellules.

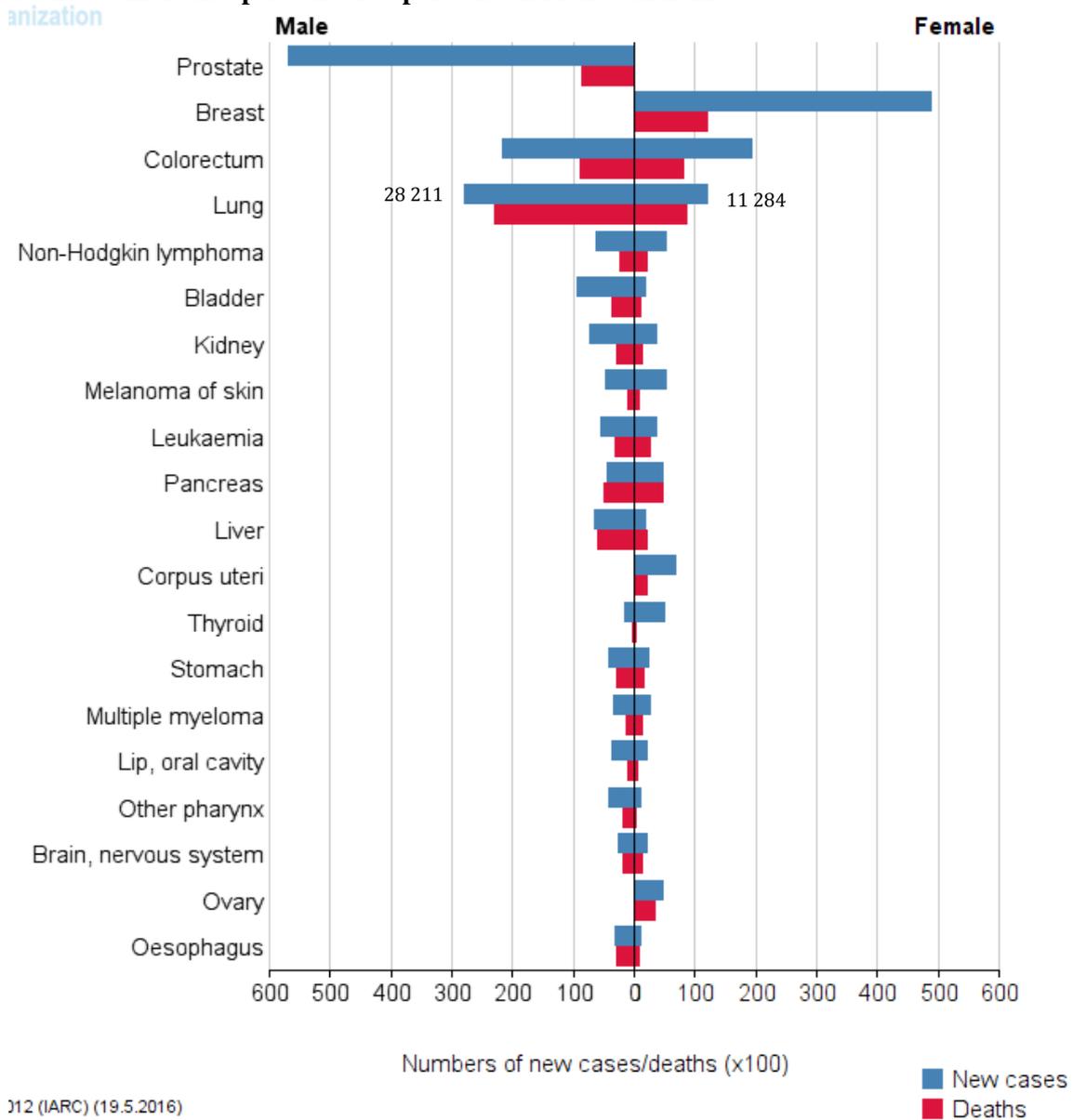
# INTRODUCTION

## Epidémiologie

Dans le monde, le cancer du poumon reste la première cause de cancer, avec 1.8 millions de nouveaux cas en 2012 (12.9% de la totalité des cancers) et la première cause de mortalité par cancer avec 1.59 millions de décès en 2012 (19.4% des décès par cancer)<sup>1</sup>.

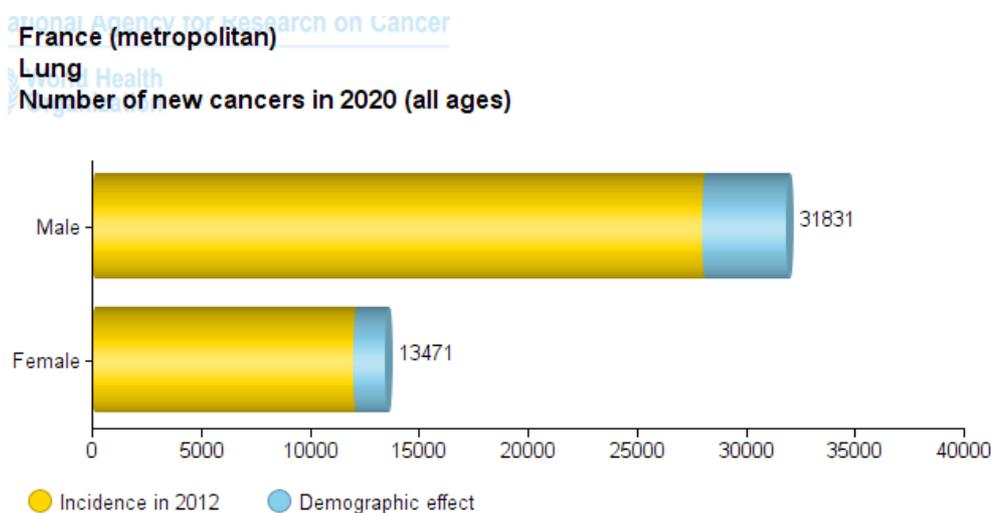
En France, il se situe au 4<sup>ème</sup> rang des cancers tout sexe confondu, avec 39 495 nouveaux cas estimés en 2012 (28 211 chez l'homme et 11 284 chez la femme<sup>2</sup>).

### Incidence et mortalité par cancer et par sexe en France en 2012



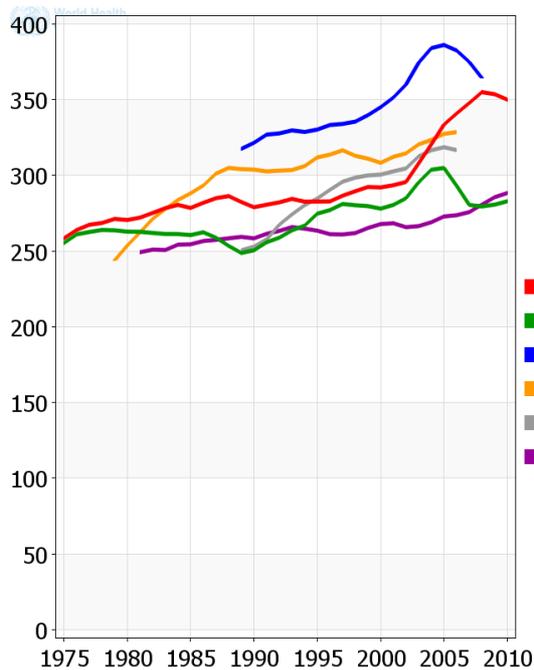
### Projection de l'incidence du cancer du poumon en 2020 en France, selon GLOBOCAN 2012

Les estimations de GLOBOCAN 2012 projettent une incidence à 45 302 nouveaux cas en 2020 (31 831 chez l'homme et 13 471 chez la femme)<sup>3</sup>.

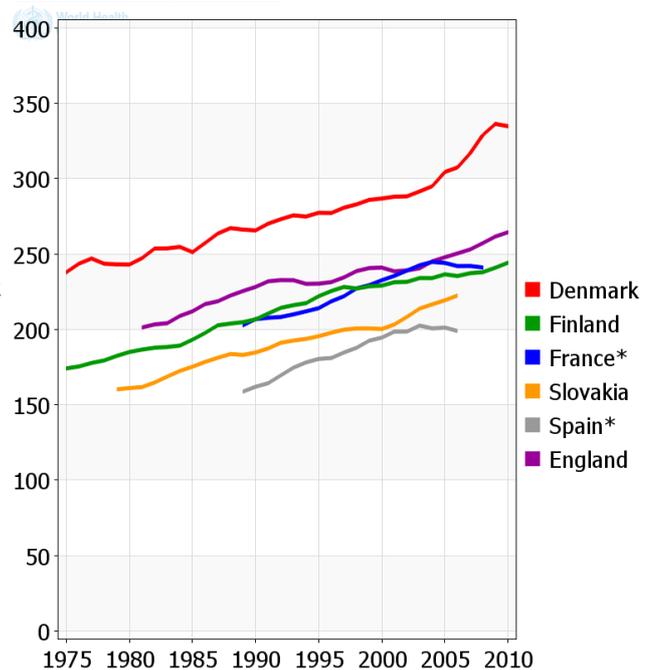


Le cancer du poumon est également la première cause de mortalité par cancer en France, avec près de 20% des décès par cancer. Bien que le taux de mortalité par cancer pulmonaire ait diminué chez l'homme au cours des 20 dernières années (-11%), il représente la première cause de décès, toute cause confondue, entre 45 et 64 ans. Parallèlement, le taux de mortalité par cancer pulmonaire a augmenté chez la femme au cours des 20 dernières années (+115%)<sup>4</sup>.

## Incidence des cancers pulmonaires (pour 100 000 personnes)



**Hommes**



**Femme**

## Classification TNM

La classification TNM des CBNPC (7<sup>ème</sup> édition de 2009) et les stades correspondants sont présentés ci-dessous.

### Classification TNM des cancers broncho-pulmonaires

- T1** Tumeur  $\leq$  3cm dans sa plus grande dimension, sans évidence endoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (pas d'atteinte de la bronche souche)
- T1a** Tumeur  $\leq$  2cm ou moins dans sa plus grande dimension
- T1b** Tumeur  $>$  2cm mais  $\leq$  3cm dans sa plus grande dimension
- T2** Tumeur  $>$  3cm mais  $\leq$  7cm dans sa plus grande dimension  
Ou présentant l'une des caractéristiques suivantes :
- Atteinte de la bronche souche mais restant à 2cm ou plus de la carène
  - Atteinte de la plèvre viscérale

	- Présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare, sans atteindre l'ensemble du poumon
<b>T2a</b>	Tumeur > 3cm mais ≤ 5cm dans sa plus grande dimension
<b>T2b</b>	Tumeur > 5cm mais ≤ 7cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur > 7cm Ou présentant l'une des caractéristiques suivantes : - Atteinte de la bronche souche à moins de 2cm de la carène, sans l'envahir - Envahissement direct de la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou pariétale, le péricarde - Présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant au poumon entier - Présence d'un nodule tumorale distinct dans le même lobe
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : carène, trachée, médiastin, cœur, gros vaisseaux, œsophage, nerf laryngé récurrent, corps vertébral Ou présence d'un nodule tumoral dans un autre lobe du poumon atteint
<hr/>	
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire régionale
<b>N1</b>	Métastase dans les ganglions lymphatiques homolatéraux intra-pulmonaires, péri-bronchiques et/ou hilaires homolatéraux
<b>N2</b>	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux ou sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastase dans les ganglions lymphatiques hilaires controlatéraux, médiastinaux controlatéraux, scaléniques ou sus-claviculaires homolatéraux ou controlatéraux
<hr/>	
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Métastase à distance
<b>M1a</b>	Nodule tumoral dans le poumon controlatéral, nodules pleuraux ou épanchement pleural malin, épanchement péricardique malin
<b>M1b</b>	Métastase à distance

### Classification par stades

	N0	N1	N2	N3	M1
<b>T1a</b>	Stade IA	Stade IIA	Stade IIIA	Stade IIIB	IV
<b>T1b</b>					
<b>T2a</b>	Stade IB				
<b>T2b</b>	Stade IIA	Stade IIB			
<b>T3</b>	Stade IIB	Stade IIIA			
<b>T4</b>	Stade IIIA		Stade IIIB		

Actuellement, 15 à 30% des cancers pulmonaires au diagnostic sont de stade I à II<sup>4</sup>.

En cas de dépistage par scanner « low-dose », on pourrait s'attendre à une augmentation du nombre de cancers de petits stades. En effet, 58.3% des cancers dépistés dans le National Lung Screening Trial<sup>5</sup> et 66% des cancers dépistés dans l'essai NELSON étaient de stades IA<sup>6</sup>.

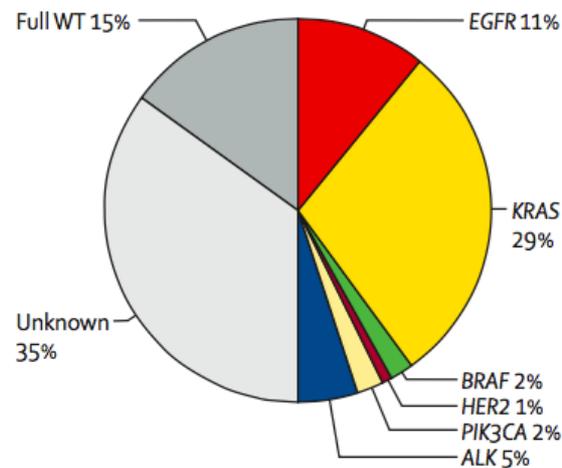
### Stades au diagnostic et taux de survie des cancers broncho-pulmonaires en France<sup>4</sup>

	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans
<b>Stades I – II (quelquesoit l'opérabilité)</b>	15 à 30%	52.6%
<b>Stades III localement avancés</b>	20%	23,7%
<b>Stades IV métastatiques</b>	40-55%	3.8%

## Biologie moléculaire

Les résultats de l'étude de l'IFCT publiée récemment<sup>7</sup>, montrent qu'une anomalie moléculaire est identifiée dans près de 50% des cancers bronchiques non à petites cellules et concernent essentiellement les adénocarcinomes. Les principales anomalies rencontrées sont les suivantes : mutations du gène KRAS (29%), mutations du récepteur de l'EGF (11%), réarrangements de ALK (5%), mutations de BRAF (2%), de PIK3CA (2%) et de HER2 (1%).

### Fréquence des altérations génétiques sur la cohorte francophone de 17664 patients



KRAS fait partie de la famille des proto-oncogènes RAS. Les protéines RAS sont des GTPases jouant un rôle important dans la transmission des signaux extra-cellulaires provenant des récepteurs membranaires vers le noyau, et aboutissent à la régulation du cycle cellulaire, de la prolifération, de la survie, de la différenciation, de la migration cellulaire ainsi que de l'angiogenèse. Lors d'une mutation du gène KRAS, il existe une accumulation de la protéine RAS activée, entraînant une activation constitutive de la voie de signalisation, indépendamment de la fixation du ligand.

Dans 2 méta-analyses, la présence d'une mutation KRAS était associée à un impact péjoratif sur la survie globale<sup>8-9</sup>, et chez les patients traités par radiothérapie conformationnelle pour une tumeur de stade III, elle ressortait comme un facteur de mauvais pronostic sur les rechutes métastatiques et la survie globale<sup>10-11</sup>. Cependant, son impact dans la réponse à la radiothérapie stéréotaxique est mal connu.

## Traitement des CBNPC de Stades I-IIA

### Patients inopérables

La résection chirurgicale anatomique (lobectomie, bi-lobectomie, pneumonectomie) associée à un curage médiastinal reste le traitement de référence. Cependant, environ 20% des patients présentent des comorbidités cardio-vasculaires ou respiratoires contre-indiquant cette chirurgie.

En l'absence de traitement spécifique, la survie à 5 ans des patients atteints d'un cancer pulmonaire de stade I et médicalement inopérables est estimée entre 6 et 14%<sup>12</sup> et les alternatives thérapeutiques conventionnelles telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie conformationnelle classique, sont associées à une faible survie spécifique, estimée entre 13-39% à 5 ans<sup>13</sup>.

**La radiothérapie en conditions stéréotaxiques** s'est imposée comme un nouveau standard chez ces patients<sup>14,15</sup>. Elle permet une irradiation focalisée à fortes doses, avec un fort gradient de dose, et ainsi d'augmenter l'index thérapeutique entre la tumeur et les tissus sains. L'accès à cette technique d'irradiation a réduit le nombre de patients non traités et ceci s'est traduit par une amélioration de la survie globale<sup>16</sup>. Des études rétrospectives suggèrent un meilleur contrôle local et une meilleure survie spécifique en comparaison à la radiothérapie conformationnelle classique<sup>17</sup> et deux études prospectives randomisées sont actuellement en cours pour confirmer ces données<sup>18,19</sup>.

La radiothérapie stéréotaxique permet un très bon contrôle local, avec un taux estimé à 91% à 2 ans dans une revue de 45 études, publiée en 2013 par Soldà et al<sup>20</sup>. Cependant, le principal mode de rechutes reste métastatique et la survie globale reste impactée par les comorbidités que présentent ces patients.

Les principales cohortes prospectives et rétrospectives publiées à ce jour dans la littérature sont résumées ci-dessous.

Parallèlement, **les traitements de radiologie interventionnelle** (radiofréquence, micro-ondes, cryothérapie) se sont développés dans certains pays comme la France. Plusieurs études ont montré une forte influence de la taille tumorale sur le risque de rechute après radiofréquence, avec un risque de plus élevé en cas de tumeur supérieure à 2-4cm. Bien qu'à ce jour, aucune étude n'ait directement comparé l'efficacité de la stéréotaxie à celle de la radiofréquence, une revue systématique<sup>21</sup>, principalement composée d'études observationnelles, suggère un meilleur contrôle local en cas de radiothérapie stéréotaxique, et ceci même après ajustement sur les stades IA (86% vs 42% à 5 ans,  $p < 0,001$ ).

**Principales cohortes publiées. Patients avec un CBNPC de stade I-II traités par SBRT**

ETUDES PROSPECTIVES						
Phases II						
1 <sup>er</sup> Auteur	Année	Population étudiée	Nombre de patients	Dose	Suivi médian	Devenir
Navarro-Martin et al <sup>22</sup> .	2016	Stades I Inopérables	42	3x18 Gy	48 mois	CL à 3 ans : 94% SG à 3 ans : 66%
Ubels et al <sup>23</sup> . *Van Den Voort Van Zyp et al <sup>24</sup> .	2015 2010	Stades I - Inopérables (85%) - Opérables (15%)	39	3x20 Gy 3x15 Gy 6x8 Gy 5x10 Gy	38 mois	SG à 5 ans : 31% PFS à 5 ans : 52% CL à 5 ans : 93% CR : 84,6% CM : 64,1%
Nagata et al <sup>25</sup> .	2015	Stades I - Inopérables (61%) - Opérables (39%)	164	4x12 Gy	47-67 mois	SG à 5 ans : 23,7%
Videtic et al <sup>26</sup> .	2015	Stades I Inopérables	84	1x34 Gy 4x12 Gy	30,2 mois	SG à 2 ans : 61,3% (1x34 Gy) – 77,7% (4x12 Gy) PFS à 2 ans : 56,4% (1x34 Gy) - 71,1% (4x12 Gy) CL à 1 an : 92,7% (1x34 Gy) - 97% (4x12 Gy)
Bral et al <sup>27</sup> .	2011	Stades I-II Inopérables	40	3x20 Gy 4x15 Gy	16 mois	SG à 2 ans : 52% PFS à 2 ans : 64% CL à 2 ans : 84% CM à 1 an : 91%
Timmerman et al <sup>28</sup> .	2010	Stades I Inopérables	59	3x20 Gy 2x18 Gy	34,4 mois	SG à 3 ans : 55,8% PFS à 3 ans : 48,3% CL à 3 ans : 97,6% CLR à 3 ans : 87,2% CM à 3 ans : 77,9%

Ricardi et al <sup>29</sup> .	2010	Stades I Inopérables	62	3x15 Gy	28 mois	SG à 3 ans : 57,1% SS à 3 ans : 72,5% PFS à 3 ans : 55% CL à 3 ans : 87,8% CR à 3 ans : 82,2% CM à 3 ans : 68%
Kopek et al <sup>30</sup> . *Hoyer et al <sup>31</sup> .	2009 2006	Stades I Inopérables	88	3x15 Gy 3x22,5 Gy	44 mois	SG à 5 ans : 21% PFS à 4 ans : 36% CL à 4 ans : 89%
Baumann et al <sup>32</sup> . *Baumann et al <sup>33</sup> .	2009 2008	Stades I Inopérables	57	3x15 Gy	34 mois	SG à 3 ans : 60% SS à 3 ans : 88% PFS à 36 mois : 52% CL à 3 ans : 92% CM à 3 ans : 76%
Fakiris et al <sup>34</sup> . *Timmerman et al <sup>35</sup> . *Henderson et al <sup>36</sup> . *Henderson et al <sup>37</sup> .	2009 2006 2010 2008	Stades I Inopérables	70	3x20 Gy 3x22 Gy	50 mois	SG à 3 ans : 42,7% SS à 3 ans : 81,7% CL à 3 ans : 88,1% CR à 3 ans : 91,4% CM à 3 ans : 81,1%
Koto et al <sup>38</sup> .	2007	Stades I - Inopérables (64,5%) - Opérables (35,5%)	31	3x15 Gy 8x7,5 Gy	32 mois	SG à 3 ans : 71,7% SS à 3 ans : 83,5% CL à 2 ans : 40% (T1) - 77,9% (T2)

Phases I-II						
Nagata et al <sup>39</sup> .	2005	Stades I Inopérables	45	4x12 Gy	30 mois	SG à 5 ans : 72% (Stade IB) – 83% (Stade IA) PFS à 5 ans : 71%(Stade IB) – 72% (Stade IA) CL : 98% CR : 93,3% (Stade IA) – 100% (Stade IB) CM : 88,9% (Stade IA) - 91,1% (Stade IB)
Zimmermann et al <sup>40</sup> .	2006	Stades I Inopérables	68	4x6 Gy 3x10 Gy 5x7 Gy 3x12,5 Gy 4x10 Gy	17 mois	SG à 3 ans : 51% SS à 3 ans : 73% CL à 3 ans : 88% CR à 3 ans : 94% CM : 84%
Phases I						
Olsen et al <sup>41</sup> .	2011	Stades I - Inopérables (90%) - Opérables (10%)	130	3x18 Gy 5x10 Gy 5x9 Gy	11 mois (5x9 Gy) 13 mois (3x18 Gy)	SG à 2 ans : 61% (Inopérables) – 85% (Opérables) CL à 2 ans : 50% (5x9 Gy) – 100% (5x10 Gy) CR : 88,4% CM : 91,5%
McGarry et al <sup>42</sup> . *Hoopes et al <sup>43</sup> . *Timmerman et al <sup>44</sup> .	2005 2007 2003	Stades I Inopérables	47	3x8 Gy à 3x24 Gy	Non mentionné	CL : 78,7% CR : 78,7% CM : 76,6%
Hof et al <sup>45</sup> .	2003	Stades I Inopérables	10	1x19 Gy 1x22 Gy 1x24 Gy 1x26 Gy	14,9 mois	SG à 2 ans : 64% CL : 80% CR : 90% CM : 50%

Prospectives observationnelles						
Taremi et al <sup>46</sup> .	2012	Stades I Inopérables	108	3x18 Gy 3x20 Gy 4x12 Gy	19,1 mois	SG à 4 ans : 30% SS à 4 ans : 77% CL : 90,7% CR : 89,8% CM : 84,3%
Widder et al <sup>47</sup> .	2011	Stades I Inopérables	Total : 229 - SBRT : 202 - RT 3D: 27	3x20 Gy 8x7,5 Gy	13 mois	SG à 2 ans : 72% SS à 2 ans : 89% CL à 2 ans : 95%

**LARGES ETUDES RETROSPECTIVES (≥100 patients)**

**Méta-Analyse**

<b>1<sup>er</sup> Auteur</b>		<b>Année</b>	<b>Population étudiée</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Dose</b>	<b>Suivi médian</b>	<b>Devenir</b>
45 études SBRT - 13 prospectives - 32 rétrospectives 1 cohorte chirurgicale	Soldà et al <sup>20</sup> .	2013	Stade I Opérabilité ?	3641		Non mentionné	SG à 2 ans : 70% CL à 2 ans : 91%
<b>Multicentriques</b>							
70 centres	Senthi et al <sup>48</sup> .	2012	Stades I-II - Inopérables (69%) - Opérables (31%)	676	3x18-20 Gy 5x11-12 Gy 8x7,5 Gy	32,9 mois	CL à 5 ans : 89,5% CR à 2 ans : 87,3% CM à 2 ans : 80,1 %
16 centres	Guckenberger et al <sup>49</sup> . * Guckenberger et al <sup>50</sup> .	2013 2009	Stade I Opérabilité ?	582	3x12,5 Gy 3x15 Gy	21,4 mois	SG à 3 ans : 47,1% CL à 3 ans : 79,6%
14 centres	Davis et al <sup>51</sup> .	2015	Stades I - Inopérables (67%) - Opérables (33%)	723	3x20 Gy 3x18 Gy 5x10 Gy 4x12-12,5 Gy 5x12 Gy	12 mois	SG à 2 ans : 52% (T2) - 63% (T1) CL à 2 ans : 76% CM à 1 an : 78% (T2) – 85% (T1)
5 centres	Klement et al <sup>52</sup> . *Kestin et al <sup>53</sup> . *Grills et al <sup>54</sup> .	2016 2014 2012	Stades I Inopérables	779	3x18 – 20 Gy 5x12 Gy 4x12 Gy 3x12,5 Gy 8x7,5 Gy	Non mentionné	SG à 2 ans : 60% SS à 2 ans : 89% CL à 2 ans : 94% CR à 2 ans : 89% CM à 2 ans : 80%

5 centres	Ricardi et al <sup>55</sup> .	2014	Stades I -Inopérables (92,3%) -Opérables (7,7%)	356	4x12 Gy 3x15 Gy 5x10-11 Gy 8x7,5 Gy 3x18 Gy	30 mois	SG à 3 ans : 68 SS à 3 ans : 82,1% PFS à 3 ans : 65,5% CL : 88,8% CR : 92,4%
4 centres	Baumann et al <sup>56</sup> .	2006	Stades I -Inopérables (96,4%) -Opérables (3,5%)	141	3x15 Gy 3x10 Gy 4x10 Gy	33 mois	SG à 5 ans : 26% SS à 5 ans : 40% CL : 88% CM : 80%
<b>Monocentriques</b>							
	Tsurugai et al <sup>57</sup> .	2016	Stade I Opérabilité ?	237	4x12 Gy	34,7 mois	SG à 3 ans : 76,6% PFS à 3 ans : 75,6% CL à 3 ans : 90,5%
	Spratt et al <sup>58</sup> .	2016	Stades I Inopérables	366	5x9-10 Gy 4x12 Gy 3x18-20 Gy	23 mois	CL à 3 ans : 85,8% CR à 3 ans : 82,6% CM à 3 ans : 80,5% SG à 2 ans : 67,6%
	Shaverdian et al <sup>59</sup> .	2016	Stade I Opérabilité ?	118	3x18 Gy 4x12,5 Gy	28,9 mois	SG à 3 ans : 77,7% SS à 3 ans : 85% CL à 3 ans : 97% CR à 3 ans : 87% CM à 3 ans : 92%
	Bibault et al <sup>60</sup> .	2015	Stades I Inopérables	205	3x18-20 Gy 5x11 Gy	15-24 mois	SG à 2 ans : 86,2% CL à 2 ans : 79%
	Kohutek et al <sup>61</sup> .	2015	Stade I Opérabilité ?	211	5x9-10 Gy 4x12 Gy 3x18-20 Gy	25,2 mois	SG à 2 ans : 64,5% (SUVmax>3) – 90,2% (SUVmax≤3) CL à 2 ans : 82,7% (SUVmax>3) - 98,4% (SUVmax≤3) CM à 2 ans : 77,3% (SUVmax>3) - 91,5% (SUVmax≤3)

Shibamoto et al <sup>62</sup> . *Shibamoto et al <sup>63</sup> . *Baba et al <sup>64</sup> .	2015 2012 2010	Stades I - Inopérables (66,7%) - Opérables (33,3%)	180	4x11-12-13 Gy	52,5 mois	SG à 5 ans : 52,2% SS à 5 ans : 68% CL à 5 ans : 82,6% CR à 5 ans : 83,8% CM à 5 ans : 76,3%
Bahig et al <sup>65</sup> .	2015	Stades I Inopérables	150		22 mois	SG à 2 ans : 87% SS à 2 ans : 95% CL à 2 ans : 96%
Heal et al <sup>66</sup> .	2015	Stades I-II Opérabilité ?	100	3x20 Gy 3x18 Gy 5x10 Gy 4x12,5 Gy	27,5 mois	SG à 3 ans : 37% CL à 3 ans : 84% CR : 74% CM : 80%
Hamaji et al <sup>67</sup> . *Matsuo et al <sup>68</sup> . *Matsuo et al <sup>69</sup> .	2015 2014 2014	Stades I Inopérables	104	4x12 Gy 8x7,5 Gy 4x14 Gy	55 mois	SG à 5 ans : 40,6% SS à 5 ans : 83,8%
Verstegen et al <sup>70</sup> . *Lagerwaard et al <sup>71</sup> . *Bongers et al <sup>72</sup> . *Lagerwaard et al <sup>73</sup> .	2015 2012 2011 2008	Stades I - Inopérables (72%) - Opérables (28%)	855	3x20 Gy 5x12 Gy 8x7,5 Gy	52 mois	CL à 5 ans : 90,9%
Marwaha et al <sup>74</sup> .	2014	Stades I Inopérables	342	3x20 Gy 5x10 Gy	17,7 mois	CL : 91,5% CR : 85,4%
Chang et al <sup>75</sup> . *Chang et al <sup>76</sup> . *Chang et al <sup>77</sup> .	2014 2013 2012	Stades I - Inopérables (73,8%) - Opérables (26,2%)	130	3x12,5 Gy	26 mois	SG à 3 ans : 65,3% PFS à 3 ans : 55% CL à 2 ans : 98,5% CR : 91,5% CM : 76,9%
Jeppensen et al <sup>78</sup> .	2013	Stades I Inopérables	Total : 132 -SBRT : 100 -RT 3D : 32	3x15 Gy 3x22 Gy	35,4 mois	SG à 5 ans : 34% SS à 5 ans : 61% CL : 83%
Inoue et al <sup>79</sup> .	2013	Stades I Opérabilité ?	109	4x10 Gy 4x12 Gy	25 mois	SG à 5 ans : 64% CL à 5 ans : 78%

Takeda et al <sup>80</sup> . *Takeda et al <sup>81</sup> . *Takeda et al <sup>82</sup> . *Takeda et al <sup>83</sup> .	2012 2013 2013 2009	Stades I-III Inopérables	298	5x8 Gy 5x10 Gy	20,2 mois- 21,2 mois	SG à 3 ans : 54% (confirmation histologique) – 57% (pas d’histologique) SS à 3 ans : 71% (confirmation histologique) – 74% (pas d’histologique) PFS à 3 ans : 64% (confirmation histologique) – 67% (pas d’histologique) CL à 3 ans : 80% (pas d’histologie) - 87% (confirmation histologique) CR à 3 ans : 88% (confirmation histologique) – 91% (pas d’histologie) CM à 3 ans : 70% (pas d’histologie) – 74% (confirmation histologique)
Bollineni et al <sup>84</sup> .	2012	Stades I Inopérables	132	3x20 Gy 8x7,5 Gy	17 mois	SG à 2 ans : 62% (SUVmax $\geq$ 5) - 81% (SUVmax<5) SS à 2 ans : 74% (SUVmax $\geq$ 5) – 90% (SUVmax<5) CL à 2 ans : 96,4% CR à 2 ans : 81% (SUVmax $\geq$ 5) – 88% (SUVmax<5) CM à 2 ans : 76% (SUVmax $\geq$ 5) – 89% (SUVmax<5)

\* Etudes issues de la même cohorte

SBRT : Radiothérapie stéréotaxique – SG : Survie globale – SS : Survie spécifique – PFS : Survie sans progression – CL : contrôle local – CLR : Contrôle loco-régional

CR : Contrôle régional ganglionnaire – CM : Contrôle métastatique

## Patients opérables

Ces résultats encourageants chez les patients inopérables ont soulevé la question de l'extension de cette technique chez les patients opérables. Les analyses de survies issues de bases de données nationales avec appariement sur des scores de propension, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre un traitement par résection lobaire, résection sub-lobaire ou radiothérapie stéréotaxique. 3 études de phase III randomisées ont été initiées, mais fermées prématurément pour défaut d'inclusion. L'analyse poolée des essais STARS et ROSEL conduite sur 58 patients n'a pas montré de différence significative sur la survie globale ni la survie sans progression.

Les principales études ayant comparé la survie après chirurgie versus radiothérapie stéréotaxique sont résumées ci-dessous.

**Principales études publiées comparant la radiothérapie stéréotaxique à une chirurgie – Patients avec un CBNPC de stades I-II**

ETUDES PROSPECTIVES						
Phase III						
1 <sup>er</sup> Auteur	Année	Population étudiée	Nombre de patients	Dose	Suivi médian	Devenir
Chang et al <sup>85</sup> .	2015	Stades I Opérables	Total : 58 - SBRT : 31 -Chirurgie (Lobectomie) : 27	3x18 Gy 4x12,5 Gy	35,4 mois (Chirurgie) 40,2 (SBRT)	SG à 3 ans : 79% (Lobectomie) – 95% (SBRT) SBRT vs Lobectomie : HR=0,14 IC95[0,017-1,190], p=0,037 PFS à 3 ans : 80% (Lobectomie) – 86% (SBRT) SBRT vs Lobectomie : HR=0,69 IC95[0,21-2,29], p=0,54 CL à 3 ans : 96% (SBRT) – 100% (Lobectomie) CR à 3 ans : 90% (SBRT) – 96% (Lobectomie) SBRT vs Lobectomie : HR=2,89 IC95[0,32-26,01], p=0,32 CM à 3 ans : 91% (Lobectomie) – 97% (SBRT) SBRT vs Lobectomie : HR=0,38 IC95 [0,035-4,23], p=0,42
Phase II						
Grills et al <sup>86</sup> . *Mohammed et al <sup>87</sup> .	2010 2011	Stades I - Inopérables (95%) - Opérables (5%)	Total : 127 -SBRT : 58 -Chirurgie (Wedge) : 69	5x12 Gy 4x12 Gy	54 mois	SG à 30 mois : 72% (SBRT) - 87% (Wedge), p=0,01 SS à 30 mois : 93% (SBRT) - 94% (Wedge), p=0,53 CL à 30 mois : 80% (Wedge) - 96% (SBRT), p>0,16 CR à 30 mois : 82% (Wedge) - 96% (SBRT), p>0,16 CM à 30 mois : 79% (Wedge) – 81% (SBRT), p>0,16

**ETUDES RETROSPECTIVES**

**Méta-Analyses**

1 <sup>er</sup> Auteur		Année	Années de traitement	Population étudiée	Nombre de patients	Suivi médian	Devenir
19 études SBRT -1 prospective -18 rétrospectives	Wang et al <sup>88</sup> .	2016 (Articles publiés de 2010-2016)	1996 - 2014	Stades I-II	SBRT : 3997 Chirurgie : 3479	Non mentionné	SG à 5 ans : 71% (Chirurgie) vs 83% (SBRT) Chirurgie vs SBRT : HR=1,89, p=0,44
14 études Chirurgie -2 prospectives -12 rétrospectives							PFS à 5 ans : 63% (SBRT) vs 75% (Chirurgie) Chirurgie vs SBRT : HR=0,58 , p=0,49
40 études SBRT -10 prospectives -30 rétrospectives)	Zheng et al <sup>89</sup> .	2014 (Articles publiés de 2000-2012)		Stades I	SBRT : 4850 Chirurgie : 7071	28 mois	SG à 5 ans : 41,2% (SBRT) vs 66,1% (Résection anatomique) vs 71,7% (Résection sub-lobaire) SBRT vs Résection anatomique : HR=0,52, p=0,18 SBRT vs Résection sub-lobaire HR=0,49, p=0,15
23 études Chirurgie -23 rétrospectives							PFS à 5 ans : 65,8% (SBRT) vs 71,2% (Résection sub-lobaire) vs 74,8% (Résection anatomique) SBRT vs Résection anatomique : HR=2,26, p=0,38 SBRT vs Résection sub-lobaire : HR=2,92, p=0,23
45 études SBRT -13 prospectives -32 rétrospectives 1 cohorte Chirurgie	Soldà et al <sup>20</sup> .	2013	2006 - 2012	Stades I-II	SBRT : 3641 Chirurgie : 2038	Non mentionné	SG à 2 ans : 68% (Chirurgie) – 70% (SBRT) CL à 2 ans : 91% (SBRT)

Bases de données nationales							
National Cancer Database (Etats-Unis)	Rosen et al <sup>90</sup> .	2016	2008 - 2012	Stades I Opérables	SBRT : 1781 Lobectomie: 13 652	28,6 mois	SG à 5 ans : 29% (SBRT) – 59% (Lobectomie) Lobectomie vs SBRT (T1) : HR=0,38, p<0,001 Lobectomie vs SBRT (T2) : HR=0,38, p<0,001
	Puri et al <sup>91</sup> .	2015	1998 - 2010	Stades I Opérabilité ?	SBRT : 5887 Résection sub-lobaire : 111 731	36,5 mois	SG à 3 ans : 47% (SBRT) – 61,7% (Résection sub-lobaire)
	Nanda et al <sup>92</sup> .	2015	2003 - 2006	Stades I-II Inopérables Age>70 ans	SBRT : 258 Observation: 2889	78,5 mois	SG à 5 ans : 6,7% (Observation) – 20,2% (SBRT) SBRT vs Pas de traitement : HR=0,64, p<0,001
Alberta Cancer Registry (Canada)	Liu et al <sup>93</sup> .	2015	2005 – 2011	Stades I Opérabilité ?	SBRT : 77% RT 3D : 193 Chirurgie : 1361 Chimiothérapie : 18 Observation : 491	30,4 mois	SG (SBRT vs Observation) : HR=0,32, p<0,001 SG (RT 3D vs Observation) : HR=0,58, p<0,001

Surveillance Epidemiology and End Results Medicare Registry (Etats-Unis)	Yu et al <sup>94</sup> .	2015	2007 – 2009	Stades I Opérabilité ? Age ≥67 ans	SBRT : 383 Chirurgie : 3852	Non mentionné	SG à 2 ans : 59,9% (SBRT) – 77,7% (Chirurgie) SBRT vs Chirurgie : HR=1,61  SS à 2 ans (SBRT vs Chirurgie) : HR=1,45
	Ezer et al <sup>95</sup> .	2015	2002 - 2009	Stades I-II Inopérables par lobectomie Age > 65 ans	SBRT : 362 Résection sub-lobaire: 1881	Non mentionné	SG (SBRT vs Résection sub-lobaire) : HR=1,19 SS (SBRT vs Résection sub-lobaire) : HR=1,46
	Shirvani et al <sup>96</sup> .	2014	2003 – 2009	Stades I Opérabilité ?	Lobectomie: 7215 Résection sub-lobaire: 1496 SBRT : 382	Non mentionné	SG à 3 ans : 54,9% (SBRT) 64,7% (Résection sub-lobaire) 75% (Lobectomie) SBRT vs Lobectomie : HR=1,01, p=0,94  SS (SBRT vs Lobectomie) : HR=1,0, p=0,99
Amsterdam Cancer Registry	Palma et al <sup>97</sup> .	2011	2005 - 2007	Stades I -Inopérables (82%) -Opérables (18%)	SBRT : 60 Chirurgie : 60	43 mois	SG à 3 ans : 42% (SBRT) – 60% (Chirurgie), p=0,22

Multicentriques							
4 centres	Varlotto et al <sup>98</sup> .	2013	1999 - 2008	Stades I Inopérables	SBRT : 137 Lobectomie: 132 Résection sub-lobaire: 48	25,8 mois	SG à 5 ans : 33,7% (SBRT) – 69,2% (Lobectomie), p=0,04 CLR à 5 ans : 81,2% (Lobectomie) – 87,8% (SBRT), p=0,382 CM à 5 ans : 83% (Lobectomie) – 93,1% (SBRT), p=0,382
2 centres	Nakagawa et al <sup>99</sup> .	2014	2001 - 2011	Stades I Age ≥75 ans Opérabilité ?	SBRT : 35 Chirurgie : 183	41,2 mois	SG à 5 ans : 43,8% (SBRT) – 67,6% (Chirurgie) SBRT vs Chirurgie : HR=1,706 IC95[0,976-2,982], p=0,061
Monocentriques							
	Van Den Berg et al <sup>100</sup> .	2015	2007 - 2010	Stades I Opérabilité ?	SBRT : 197 Chirurgie : 143	61 mois	SG à 5 ans : 31,8% (SBRT) – 58,2% (Chirurgie) SBRT vs Chirurgie : HR=1,07, p=0,73 CL à 5 ans : 80% (SBRT) – 93% (Chirurgie) SBRT vs Chirurgie : HR=1,21, p=0,75 CR à 5 ans : 78,7% (SBRT) – 87,3% (Chirurgie) SBRT vs Chirurgie : HR=2,17, p=0,079 CM à 5 ans : 65,9% (SBRT) – 74,1% (Chirurgie) SBRT vs Chirurgie : HR=1,01, p=0,97

Mokhles et al <sup>101</sup> .	2015	2001 – 2011	Stades I-II Opérabilité ?	SBRT : 209 Chirurgie : 216 -Résection anatomique : 97% -Résection sub-lobaire : 3%	31,2 mois	SG à 4 ans : 44% (SBRT) – 65% (Chirurgie) CL à 4 ans : 83% (SBRT) – 85% (Chirurgie)
Hamaji et al <sup>102</sup> . *Matsuo et al <sup>68</sup> .	2015 2014	2003 – 2009	Inopérables par lobectomie	SBRT : 104 Résection sub-lobaire: 413	55 mois	SG à 5 ans : 40,6% (SBRT) – 78,3% (Résection sub-lobaire) Résection sub-lobaire vs SBRT : HR=0,39, p=0,005  SS à 5 ans : 57,6% (Résection sub-lobaire) - 83,8% (SBRT) Résection sub-lobaire vs SBRT : HR=0,22, p=0,0035  PFS à 5 ans : 27,2% (SBRT) vs 69% (Résection sub-lobaire) Résection sub-lobaire vs SBRT : HR=0,32, p=0,0002  CL (Résection sub-lobaire vs SBRT) : HR=0,13, p=0,0077  CR (Résection sub-lobaire vs SBRT) : HR=0,33, p=0,12  CM (Résection sub-lobaire vs SBRT) : HR=0,17, p=0,0002
Verstegen et al <sup>103</sup> .	2013	Non mentionné	Stades I-II -Inopérables : 54% -Opérables : 46%	SBRT : 64 Chirurgie (Lobectomie) : 64	16 mois	SG à 3 ans : 76,9% (Lobectomie) – 79,6% (SBRT) Lobectomie vs SBRT : HR=1,09, p=0,83  CLR à 3 ans : 82,6% (Lobectomie) – 93,8% (SBRT) Lobectomie vs SBRT : HR=3,68, p=0,04  CM à 3 ans : 65,5% (Lobectomie) – 85,2% (SBRT) Lobectomie vs SBRT : HR=2,241, p=0,07
Robinson et al <sup>104</sup> . *Puri et al <sup>105</sup> . *Crabtree et al <sup>106</sup> .	2013 2012 2010	2004 – 2008	Stades I Opérabilité ?	SBRT : 78 Résection anatomique : 260	51,3 mois	SG à 4 ans : 29,6% (SBRT) – 63,5% (Chirurgie), p<0,0001 SS à 5 ans : 75,3% (SBRT) – 81,3% (Chirurgie), p=0,923 CL à 4 ans : 93,6% (SBRT) – 98,7% (Résection anatomique), p=0,015 CR à 4 ans : 78,1% (SBRT) – 82,1% (Résection anatomique), p=0,088 CM à 4 ans : 54% (SBRT) – 76,1% (Résection anatomique), p=0,152

\* Etudes issues de la même cohorte

SBRT : Radiothérapie stéréotaxique – SG : Survie globale – SS : Survie spécifique – PFS : Survie sans progression – CL : contrôle local – CLR : Contrôle loco-régional

CR : Contrôle régional ganglionnaire – CM : Contrôle métastatique

## Traitements des CBNPC de Stades IIB-III

**En cas de tumeur de stade T3-T4N0 localement avancée**, la résection complète reste le traitement de référence. Cependant, elle impose souvent une chirurgie extensive (pulmonaire, pariétale ou des gros vaisseaux), nécessitant une bonne fonction respiratoire et avec un risque non négligeable de résection incomplète.

En cas d'inopérabilité, une association radio-chimiothérapie peut être proposée et plusieurs études prospectives sont actuellement en cours pour étudier l'intérêt d'un boost en stéréotaxie après une association radio-chimiothérapie classique<sup>107\_108\_109\_110</sup>.

Concernant l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique comme traitement ablatif exclusif, une seule étude a été publiée : il s'agissait d'une étude rétrospective menée sur 25 patients qui retrouvait un taux de contrôle local semblant comparable à celui observé avec la chirurgie et avec une toxicité acceptable.

**En cas d'atteinte ganglionnaire**, une approche combinée intégrant la radiothérapie stéréotaxique est actuellement à l'étude : soit par un traitement de la tumeur primitive exclusivement par radiothérapie stéréotaxique, après traitement ganglionnaire (lymphadénectomie<sup>111</sup> ou radio-chimiothérapie médiastinale<sup>112</sup>), soit par l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique comme boost sur la tumeur primitive après une radio-chimiothérapie classique à la fois sur la tumeur primitive et les ganglions<sup>107\_108\_109\_110</sup>.

**En cas de tumeur de stade T3-T4N0 par présence de 2 nodules homolatéraux**, le diagnostic différentiel entre 2 tumeurs primitives ou des métastases pulmonaires est parfois difficile, et ceci d'autant plus si les 2 nodules correspondent à la même histologie ou si une preuve histologique n'est pas possible. En effet, le risque cumulé de second cancer pulmonaire (synchrone ou métachrone) a été évalué à 32% à 12 ans et est d'autant plus important que le patient présente un tabagisme actif<sup>113</sup>.

La survie des patients traités par lobectomie pour 2 nodules satellites est identique à celle des patients atteints de stade IIA ou IIB. Ces résultats ont été à l'origine de la nouvelle classification TNM 7<sup>ème</sup> édition de 2009 et, une approche curative sur chacun des sites doit donc être privilégiée dans cette situation<sup>14\_114</sup>. La radiothérapie stéréotaxique peut être une alternative thérapeutique, pour l'un des nodules ou les deux, chez les patients inopérables, avec un taux de survie globale et un contrôle local équivalents aux patients traités par stéréotaxie pour une tumeur isolée de stade I<sup>115\_116\_76\_117</sup>, et ceci même si le doute persistait histologiquement quant à des métastases pulmonaires<sup>76</sup>.

## **Intensification thérapeutique chez les patients oligo-métastatiques**

Actuellement, 40-55% des patients sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique<sup>4</sup>. Parmi eux, il existe une sous-population présentant un faible nombre de métastases, une histoire naturelle lentement évolutive et un pronostic d'autant plus favorable<sup>118-119</sup>. Chez ces patients, un traitement ablatif local de tous les sites métastatiques peut permettre d'obtenir une réponse complète prolongée et une longue survie. De plus, certains patients traités pour une tumeur de stade précoce peuvent présenter une oligo-récurrence au cours du suivi et la survie de ces patients semble d'autant meilleure que la rechute tumorale survient tardivement par rapport au diagnostic initial<sup>120-121</sup>.

Historiquement, les métastases étaient traitées par chirurgie<sup>122</sup> et actuellement des alternatives non chirurgicales peuvent être privilégiées en raison de la morbi-mortalité opératoire chez ces patients. De nombreuses études sont publiées concernant la radiothérapie stéréotaxique sur la tumeur primitive et les sites métastatiques. Cependant, les séries les plus importantes regroupent différents types de cancers primitifs. Elles sont résumées ci-dessous.

**Principales études prospectives – Patients oligo-métastatiques (primitifs divers dont CBNPC)**

1 <sup>er</sup> Auteur	Année	Nombre de patients	Cancer primitif majoritaire	% Cancers bronchiques	Sites traités par SBRT	Synchrones vs Métachrones	Suivi médian	Devenir
<b>Phases I</b>								
Salama et al <sup>123</sup> . *Solanki et al <sup>124</sup> .	2012 2012	61	Poumon	26,2%	Multiples	Non mentionné	20,9 mois	SG à 2 ans : 56,7% PFS à 2 ans : 22% CL : 63,7% CM à 2 ans : 52,7%
Lee et al <sup>125</sup> .	2009	68	Colo-rectal	2,9%	Métastases hépatiques	Métachrones	10,8 mois	SG à 18 mois : 47% CL à 1 an : 71%
<b>Phases I-II</b>								
Wang et al <sup>126</sup> . *Garg et al <sup>127</sup> .	2012 2012	149	Rein	10%	Métastases rachidiennes	Non mentionnée	15,9 mois	SG à 2 ans : 46,4% PFS à 2 ans : 72,4%
Rusthoven et al <sup>128</sup> . *Kavanagh et al <sup>129</sup> .	2009 2006	47	Colo-rectal	21,3%	Métastases hépatiques	Métachrones	16 mois	SG à 2 ans : 30% CL à 2 ans : 92%
<b>Phases II</b>								
Rusthoven et al <sup>130</sup> .	2009	38	Colo-rectal	13,2%	Métastases pulmonaires	Métachrones	15,4 mois	SG à 2 ans : 39% CL à 2 ans : 96%
Okunieff et al <sup>131</sup> .	2006	50	Colo-rectal	16%	Métastases pulmonaires	Métachrones	18,7 mois	SG à 2 ans : 38% PFS à 2 ans : 16% CL à 3 ans : 91%

Prospectives observationnelles								
Navarria et al <sup>132</sup> .	2014	76	Colo-rectal	24%	Métastases pulmonaires	Métachrones	18 mois	SG à 3 ans : 73% SS à 3 ans : 75% PFS à 3 ans : 70% CL à 3 ans : 89%
Milano et al <sup>133</sup> . *Milano et al <sup>134</sup> . *Milano et al <sup>135</sup> .	2012 2009 2008	121	Sein	19%	Multiplés	Synchrones : 28,9% Métachrones : 71,7%	20,4 mois (Cancers autres) 54 mois (Cancers du sein)	SG à 6 ans : 20% CM à 6 ans : 21% CL à 6 ans : 65% (Cancers autres) 87% (Cancers du sein)

\* Etudes issues de la même cohorte

SBRT : Radiothérapie stéréotaxique – SG : Survie globale – SS : Survie spécifique – PFS : Survie sans progression – CL : contrôle local – CLR : Contrôle loco-régional

CR : Contrôle régional ganglionnaire – CM : Contrôle métastatique

Les principales séries qui portent exclusivement sur des patients atteints de cancers bronchiques, regroupent majoritairement des patients traités pour des métastases cérébrales ou pulmonaires. Elles sont résumées ci-dessous.

L'étude de phase II, publiée par Collen et al<sup>136</sup>, retrouvait une réponse métabolique chez 60% des patients, avec une réponse complète chez 30% des patients. D'autres études de phase II sont actuellement en cours<sup>137-138-139</sup>. L'étude de phase III randomisée, publiée par Lim et al<sup>140</sup>, ne retrouvait pas de différence en survie globale en cas de traitement par stéréotaxie de métastases cérébrales synchrones asymptomatiques en comparaison à une chimiothérapie seule. Une autre étude de phase III, actuellement en cours, compare un traitement par chimiothérapie seule à base de sels de platine ou l'ajout d'une radiothérapie ablative<sup>141</sup> sur la tumeur primitive et les sites métastatiques.

Aucune étude n'a comparé la radiothérapie stéréotaxique à la chirurgie des métastases chez ces patients oligométastatiques.

**Principales études prospectives – Patients oligo-métastatiques (primitifs pulmonaires exclusivement)**

1 <sup>er</sup> Auteur	Année	Nombre de patients	Sites traités par SBRT	Synchrones vs Métachrones	Suivi médian	Devenir
<b>Phase III randomisée</b>						
Lim et al <sup>142</sup> .	2015	Total : 105 - SBRT : 49 - Chimiothérapie seule : 49	Métastases cérébrales	Synchrones	43 mois	SG : 14,6 mois (SBRT) vs 15,3 mois (Chimiothérapie), p=0,418
<b>Phases II</b>						
De Ruyscher et al <sup>143</sup> .	2012	40	Métastases cérébrales : 43,9% Métastases osseuses : 17,9% Métastases surrenaliennes : 10,3%	Synchrones	28,3 mois	SG à 3 ans : 17,5 mois PFS à 3 ans : 13,6%
Collen et al <sup>144</sup> .	2014	26	Métastases pulmonaires : 31% Métastases ganglionnaires : 19% Métastases osseuses : 16% Métastases cérébrales : 13% Métastases surrenaliennes : 13%	Synchrones : 73% Métachrones : 27%	16,4 mois	SG à 1 an : 67% PFS à 1 an : 45%

SBRT : Radiothérapie stéréotaxique – SG : Survie globale – SS : Survie spécifique – PFS : Survie sans progression – CL : contrôle local – CLR : Contrôle loco-régional  
CR : Contrôle régional ganglionnaire – CM : Contrôle métastatique

**Revue systématique et Méta-Analyse – Patients oligo-métastatiques  
(primitifs pulmonaires exclusivement)**

1 <sup>er</sup> Auteur	Année	Nombre de patients	Sites traités par SBRT	Synchrones vs Métachrones	Suivi médian	Devenir
<b>Méta-Analyse</b>						
Ashworth et al <sup>145</sup> .	2014	757	Métastases cérébrales : 35,5% Métastases pulmonaires : 33,6% Métastases osseuses : 8,5%	Synchrones : 75,5% Métachrones : 24,5%	53 mois	SG à 5 ans : 29,4% PFS à 5 ans : 13,1%
<b>Revue Systématique</b>						
Ashworth et al <sup>146</sup> .	2013	2176	Métastases cérébrales : 60,3% Métastases surrenaliennes : 10,6% Métastases pulmonaires : 5%	Synchrones : 34,8% Métachrones : 65,2%	Non mentionné	SG à 5 ans : 8,3-86%

SBRT : Radiothérapie stéréotaxique – SG : Survie globale – SS : Survie spécifique – PFS : Survie sans progression – CL : contrôle local – CLR : Contrôle loco-régional  
CR : Contrôle régional ganglionnaire – CM : Contrôle métastatique

## **OBJECTIF DE L'ETUDE**

---

L'objectif de notre étude rétrospective était de décrire l'évolution clinique des patients traités par radiothérapie stéréotaxique pulmonaire à l'institut Gustave Roussy, pour un carcinome bronchique primitif, et de rechercher des facteurs pronostiques sur la survie globale, la survie sans progression et les rechutes locales, ganglionnaires et métastatiques.

Parmi les facteurs pronostiques, nous nous sommes particulièrement intéressés aux données histologiques et à la biologie moléculaire.

## **MATERIELS ET METHODES**

---

### **Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, menée sur une cohorte de patients consécutifs atteints de cancer bronchique primitif et traités par radiothérapie stéréotaxique pulmonaire à l'institut Gustave Roussy du 11/04/2012 (date du 1<sup>er</sup> traitement à l'institut) au 18/12/2014.

### **Sélection des patients**

Les patients ont été identifiés à l'aide de la base de données des patients traités par radiothérapie stéréotaxique, issue du logiciel de planification de radiothérapie iPlan.

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

- Tout patient traité par radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, pour une tumeur pulmonaire primitive ou métastatique d'origine pulmonaire (synchrone ou métachrone).
- Avec un objectif de réponse complète
- Quelque soit le type histologique
- Quelque soit l'âge, les comorbidités ou les antécédents d'irradiation thoracique antérieure
- Un traitement par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante était autorisé

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Un nodule pulmonaire secondaire d'un primitif non pulmonaire
- Une dose par fraction inférieure à 4Gy

## **Démarche diagnostique**

Le diagnostic histologique pouvait être obtenu par fibroscopie bronchique, ponction sous scanner, écho-endoscopie bronchique ou œsophagienne, thoracotomie ou encore métastasectomie.

La stadification tumorale reposait sur l'examen clinique et les données scannographiques. Tous les patients bénéficiaient d'au moins une TEP-FDG. Une IRM cérébrale était pratiquée en fonction du stade tumoral.

La date de diagnostic correspondait à la date du résultat anatomopathologique ou, à défaut, de la réunion de concertation pluridisciplinaire attestant du processus évolutif.

## **Planification de la radiothérapie**

Un scanner 4 dimensions était pratiqué pour tous les patients. Il comprenait un scanner en respiration libre, et une acquisition 4D avec 8 reconstructions 3D correspondant chacune à une phase du cycle respiratoire (25%, 50%, 75%, 100% de l'inspiration et 75%, 50%, 25%, 0% de l'expiration). Les coupes étaient espacées de 2mm. Des reconstructions MIP (Maximum intensity projection) et Mean-IP (Mean Intensity Projection) étaient ainsi obtenues. Une injection était pratiquée en cas de tumeur centrale.

Les organes à risque étaient délimités sur la reconstruction Mean-IP, selon les recommandations du RTOG. Ils comprenaient les poumons droit et gauche, les bronches souches droite et gauche, le cœur, l'œsophage, le cordon médullaire, le canal médullaire et la paroi thoracique.

Le GTV, délimité sur la reconstruction MIP, correspondait à l'ITV.

Le PTV correspondait à l'ITV élargi d'une marge isocentrique de 5mm.

La dose totale prescrite ainsi que le schéma de fractionnement étaient adaptés à la taille tumorale, à sa localisation (centrale ou périphérique)<sup>27</sup> et à l'antécédent éventuel d'irradiation thoracique. L'isodose de prescription était l'isodose 90%.

La planification de traitement était pratiquée à l'aide du logiciel iPlan de BrainLab, et basée sur un algorithme de type B. La balistique correspondait à 8-12 faisceaux coplanaires ou en arcthérapie, par des photons de 6 MeV.

En cas de plusieurs irradiations chez un même patient, une dosimétrie cumulative était pratiquée.

## **Séances de radiothérapie**

Les patients étaient immobilisés dans une contention personnalisée de type coque thermoformée (Alpha Cradle®).

A chaque séance, l'irradiation était guidée par l'image grâce à la réalisation d'un CBCT.

## **Surveillance post-thérapeutique**

La surveillance post-thérapeutique comprenait un scanner thoracique avec coupes abdominales hautes à 6 semaines, puis à 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à un an de la fin du traitement, puis tous les 6 mois. Les données de surveillance étaient consignées prospectivement dans une base de données informatisée institutionnelle.

Les complications survenues dans les 3 mois suivant la fin du traitement ont été considérées comme des toxicités aiguës et celles survenues après un délai de 3 mois ont été considérées comme des toxicités tardives. Les toxicités ont été gradées avec la classification CTCAE version 4<sup>147</sup>. Les complications survenues au décours de la radiothérapie stéréotaxique, et dont l'imputabilité du traitement n'a pas pu être formellement écartée, ont été considérées comme des toxicités radiques.

## STATISTIQUES

---

Les résultats de l'analyse descriptive ont été résumés en médianes pour les variables continues et en valeurs absolues et pourcentages pour les variables catégorielles.

Les courbes de survie ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier inversée, et définies entre la date de début de traitement par stéréotaxie et la survenue de l'évènement. Les évènements considérés étaient les suivants :

- Décès toute cause pour la survie globale (SG)
- Décès secondaire au cancer étudié pour la survie spécifique (SS)
- Décès ou progression tumorale pour la survie sans progression (SSP)
- Rechute locale pour le taux de contrôle local (RL)
- Rechute métastatique pour le taux de contrôle métastatique (RM)

Seule la survenue des premiers évènements ont été considérés pour les analyses de survie.

La comparaison des courbes de survie a été effectuée en utilisant le test du log-rank.

Les variables ayant un  $p < 0,2$  dans le modèle univarié, ont été dichotomisées et incluses dans le modèle multivarié. Les analyses multivariées ont été effectuées avec le modèle de Cox à risque proportionnel.

Les analyses statistiques ont été pratiquées avec le logiciel R Studio version 0.99.484 2009-2015.

## RESULTATS

---

### Caractéristiques initiales des patients

Parmi les patients traités à l'IGR entre le 11/04/2012 et le 18/12/2014, 136 patients remplissaient les critères d'inclusion et ont été retenus dans notre étude. Leurs caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 1**.

Notre population comportait une majorité d'hommes (67,6%) avec un sexe-ratio H/F de 2,09. L'âge médian au diagnostic était de 70 ans, avec des extrêmes s'étendant de 33 ans à 89 ans. La majorité des patients avait un performance status égal à 0 (31,6%) ou 1 (59,2%).

93,4% des patients avaient une histoire tabagique : 70,4% étaient sevrés au diagnostic et 23% avaient une consommation active. Le nombre médian de paquets-années était estimé à 50PA, avec un maximum de 100 PA. 73,5% des patients présentaient une BPCO, en majorité de stade II (36,8%) ou III (20,5%) selon la classification de GOLD. Les valeurs médianes du VEMS et de la DLCO étaient estimées respectivement à 60% et 55% de la valeur théorique. 72,8% des patients présentaient un emphysème.

La majorité des patients avaient au moins un antécédent de cancer (74,3%). 42,6% des patients avaient un antécédent de cancer pulmonaire et 35,3% avaient un antécédent de résection pulmonaire.

La radiothérapie stéréotaxique a été effectuée comme traitement de rattrapage d'une rechute locale après radiofréquence pour 4 patients (2,9%) et comme traitement d'une métastase pulmonaire unique métachrone après radiothérapie conformationnelle pour 3 patients (2,2%).

La découverte de la première lésion traitée était principalement occasionnée par un bilan de réévaluation d'un précédent cancer. D'autres circonstances pouvaient amener au diagnostic : une symptomatologie respiratoire (exacerbation de BPCO, broncho-pneumopathie, dyspnée, hémoptysie), un bilan de réévaluation d'une BPCO ou d'une cardiopathie, ou exceptionnellement un symptôme paranéoplasique. Les découvertes fortuites n'étaient pas rares (4,4%).

Tableau 1 - Population - Caractéristiques initiales

136 patients

<b>Age, Médiane</b>	70 (33-89)
<b>Sexe, N (%)</b>	
Hommes	92 (67,6)
Femmes	44 (32,4)
Sexe ratio H/F	2,09
<b>OMS, N (%)</b>	
0	43 (31,6)
1	72 (52,9)
2	18 (13,2)
3	3 (2,2)
4	0
<b>Tabac, N (%)</b>	
Non	9 (6,7)
Sevré	95 (70,4)
Actif	31 (23)
NA	1 (0,7)
<b>Nombre de Paquets-Années, Médiane</b>	50 (0 -100)
NA	8 (5,9)
<b>BPCO selon la Classification de GOLD, N (%)</b>	
Non	31 (26,5)
Stade I	9 (7,7)
Stade II	43 (36,8)
Stade III	24 (20,5)
Stade IV	10 (8,5)
<b>VEMS, Médiane en % de la valeur théorique</b>	60 (24-119)
NA	23 (17)
<b>DLCO, Médiane en % de la valeur théorique</b>	55 (9-113)
NA	59 (43)
<b>Emphysème, N (%)</b>	
Non	37 (27,2)
Oui	99 (72,8)
<b>Antécédents de cancer, N (%)</b>	
Non	35 (25,7)
Oui	101 (74,3)
1	68 (67,3)
2	26 (25,7)
3	7 (6,9)
<b>Antécédents de cancer du poumon, N (%)</b>	
Non	78 (57,4)
Oui	58 (42,6)
<b>Délai 1er antécédent de cancer - 1ère lésion traitée par stéréotaxie, Médiane en années</b>	4 (0 - 58)
<b>Antécédent de chirurgie thoracique, N (%)</b>	
Non	88 (64,7)
Oui	48 (35,3)
Pneumectomie	3 (6,5)
Lobectomie	36 (78,3)
Segmentectomie	2 (4,3)
Wedge	5 (10,9)
<b>Antécédent de radiothérapie thoracique, N (%)</b>	
Non	111 (81,6)
Oui	25 (18,4)
<b>Antécédent de radiofréquence pulmonaire, N (%)</b>	
Non	131 (96,3)
Oui	6 (4,4)
Stéréotaxie en rattrapage d'une rechute locale après radiofréquence	4 (2,9%)
Stéréotaxie pour un deuxième primitif	2 (1,5%)
<b>Mode de découverte de la 1ère lésion traitée par stéréotaxie, N (%)</b>	
Surveillance d'un précédent cancer	71 (52,2)
Bilan de cardiopathie	8 (5,9)
Bilan de BPCO	9 (6,6)
Symptomatologie pulmonaire	41 (30,1)
Symptôme paranéoplasique	1 (0,7)
Fortuite	6 (4,4)

NA = Non Attribuable (données manquantes)

## Caractéristiques initiales des lésions

156 tumeurs ont été traitées au sein de notre cohorte. Leurs caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 2**.

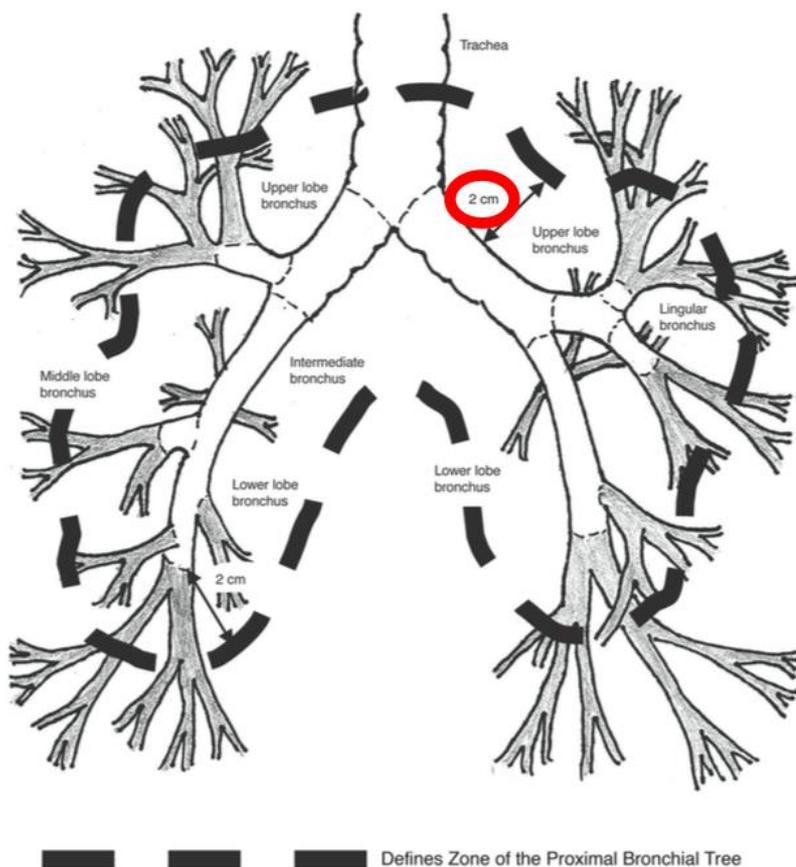
Il n'y avait pas de documentation histologique pour 33,3% des lésions.

En présence d'une preuve anatomopathologique, les types histologiques prédominants étaient les suivants: adénocarcinomes pour 35,3%; carcinomes épidermoïdes pour 21,2% ; carcinomes indifférenciés à grandes cellules pour 5,1%. Plus rarement, il s'agissait de carcinomes à petites cellules (5 tumeurs, 3,2%), de carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules (2 tumeurs 1,3%) ou d'un carcinome sarcomatoïde (1 tumeur, 0,6%).

On ne disposait pas de la biologie moléculaire pour 81,7% des tumeurs, en raison de l'absence de recherche effectuée (67,3%) ou d'un matériel histologique insuffisant (14,4%). En présence d'une documentation, 10,5% des tumeurs ne présentaient aucune mutation et 9 tumeurs présentaient une mutation de KRAS (5,9%). Plus rarement, une mutation du récepteur à l'EGF était retrouvée (1 tumeur, 0,7%) ou une amplification de HER2 (1 tumeur, 0,7%) ou les deux (1 tumeur, 0,7%).

Les nodules étaient globalement répartis dans les 5 lobes pulmonaires.

113 lésions (72,4%) étaient de localisation périphérique et 43 lésions (27,6%) de localisation centrale. Cette distinction a été effectuée selon la définition de Timmerman et al<sup>35</sup> (RTOG 0813) : une tumeur était considérée centrale lorsqu'elle était localisée dans les 2cm autour de l'arbre trachéo-bronchique, quelle que soit la direction, ou immédiatement adjacente au médiastin ; toutes les autres tumeurs étaient considérées périphériques.



**Fig 3.** Diagram of lung showing definition of the perihilar/central tumor region. In the ongoing Radiation Therapy Oncology Group protocols, this area is referred to as the zone of the proximal bronchial tree.

**Timmerman et al. J. Clin. Oncol 2006. 24, 4833–4839**

Dans 2 cas (1,3%), il s'agissait d'une adénopathie : le premier patient présentait une tumeur de stade T1aN1 traitée par chimiothérapie première avec disparition complète de la lésion primitive au décours mais persistance de l'adénopathie hilare, traitée par stéréotaxie à la dose de 10 fractions de 5Gy; l'autre patient présentait une rechute ganglionnaire médiastinale isolée d'un carcinome sarcomatoïde pulmonaire, traitée par stéréotaxie à la dose de 4 fractions de 12Gy.

Tableau 2 - Lésions traitées - Caractéristiques initiales

156 Lésions

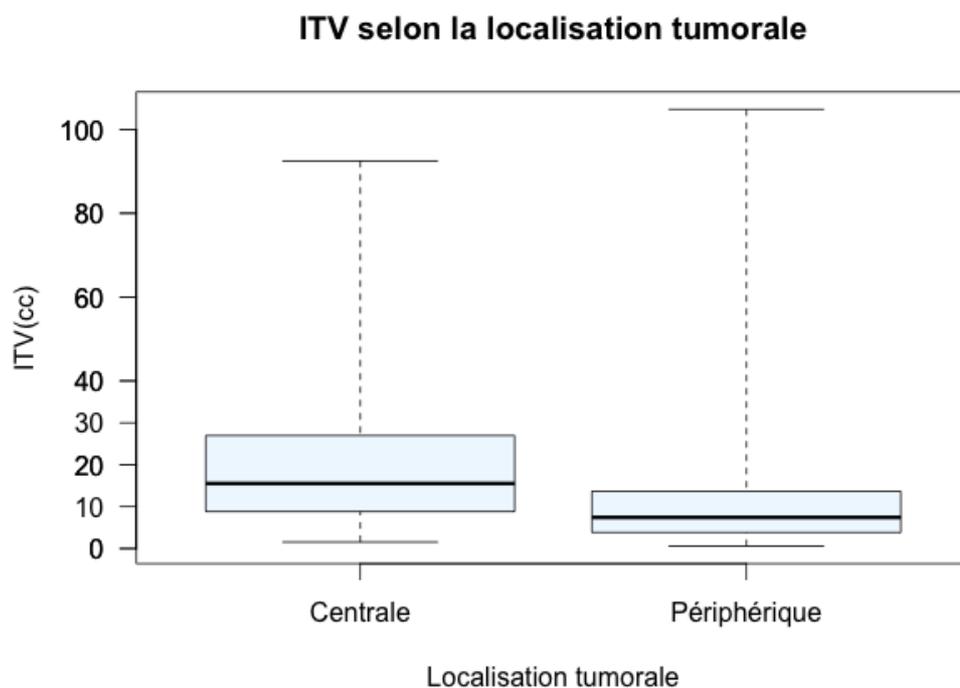
<b>Mode de découverte, N (%)</b>	
Surveillance d'un précédent cancer	86 (55,1)
Bilan de cardiopathie	9 (5,8)
Bilan de BPCO	11 (7,1)
Symptomatologie pulmonaire	43 (27,6)
Symptôme paranéoplasique	1 (0,6)
Fortuite	6 (3,8)
<b>Histologie, N (%)</b>	
Pas de preuve histologique	52 (33,3%)
Adénocarcinome	55 (35,3)
Carcinome épidermoïde	33 (21,2)
CBNPC indifférencie à grandes cellules	8 (5,1)
Carcinome neuro-endocrine	2 (1,3)
Carcinome à petites cellules	5 (3,2)
Carcinome sarcomatoïde	1 (0,6)
<b>Biologie moléculaire sur la lésion traitée, N (%)</b>	
Non recherchée	103 (67,3)
Matériel insuffisant	22 (14,4)
Absence de mutation retrouvée	16 (10,5)
Mutation KRAS	9 (5,9)
Mutation EGF-R	1 (0,7)
Amplification de HER2	1 (0,7)
Mutation KRAS + Amplification de HER2	1 (0,7)
<b>Localisation lobaire, N (%)</b>	
LSD	46 (29,5)
LMD	7 (4,5)
LID	30 (19,2)
LSG	50 (32,1)
LIG	21 (13,5)
Médiastino-Hilaire	2 (1,3)
<b>Localisation périphérique vs centrale, N (%)</b>	
Centrale	43 (27,6)
Périphérique	113 (72,4)
<b>Taille de la lésion traitée</b>	
Diamètre maximal sur le scanner dosimétrique selon RECIST, <i>Médiane en mm</i>	25 (9-61)
Volume ITV, <i>Médiane en cc</i>	9 (0,6-105)
Volume PTV, <i>Médiane en cc</i>	31 (5,3-315)
<b>TEP-FDG</b>	
SUVmax sur le dernier TEP-FDG précédant la radiothérapie, <i>Médiane</i>	7 (0-31)
Délai entre le dernier TEP-FDG et le scanner dosimétrique, <i>Médiane en jours</i>	36 (0-352)
Délai entre le dernier TEP-FDG et le 1er jour d'irradiation, <i>Médiane en jours</i>	53 (3-365)
<b>TNM, N (%)</b>	
T	
T1	103 (66)
T2	35 (22,4)
T3	9 (5,8)
T4	8 (5,1)
Tx	1 (0,6)
N	
N0	132 (84,6)
N1	9 (5,8)
N2	9 (5,8)
N3	6 (3,8)
M	
M0	127 (81,4)
M1a	12 (7,7)
M1b	17 (10,9)
<b>Stade, Nombre (%)</b>	
I	104 (66,7)
II	15 (9,6)
III	4 (2,6)
IV	33 (21,2)

La taille tumorale a été évaluée selon 3 mesures :

- le diamètre maximal en coupes transversales, selon les critères RECIST, sur le scanner de dosimétrie : médiane à 25mm, avec des extrêmes à 9 et 61 mm
- le volume de l'ITV : médiane à 9 mL, avec des extrêmes à 0,6 et 105 mL
- le volume du PTV : médiane à 31mL, avec des extrêmes à 5,3 et 315 mL

Comme présenté dans la **Figure 1**, l'ITV était significativement plus important dans les tumeurs centrales (médiane à 15,5 cc) que dans les tumeurs périphériques (médiane à 7,4cc),  $p=0,0002$ .

**Figure 1.**



104 tumeurs (66,7%) étaient de stade I : 78 de stade IA (50%) et 26 de stade IB (16,7%).

15 tumeurs étaient de stade II (9,6%) : 7 de stade IIA (4,5%) et 8 de stade IIB (5,1%).

4 tumeurs étaient de stade III (2,6%) : 3 de stade IIIA (1,9%) et 1 de stade IIIB (0,6%).

33 tumeurs (21,2%) étaient oligo-métastatiques au diagnostic.

Un TEP-FDG récent était effectué en vue de la préparation dosimétrique, avec un délai médian de 36 jours avant le scanner dosimétrique. La SUVmax médiane (recueillie à partir des comptes rendus du dernier TEP-FDG précédant la radiothérapie) était de 7, avec des extrêmes variant de l'absence de fixation à 31. Ces données sont à interpréter avec

précautions, les examens ayant été pratiqués dans différents centres, avec des appareils et des protocoles d'acquisition différents.

## **Explorations diagnostiques et leurs complications**

Les explorations diagnostiques effectuées sont résumées dans le **Tableau 3**.

32 lésions (20,5%) n'ont eu aucune exploration histologique.

69 lésions (44,2%) ont été explorées par une fibroscopie à visée diagnostique. Celle-ci était contributive pour seulement 9 lésions (13%).

64,7% des lésions ont nécessité un geste de biopsie invasive, qui pouvait être soit une ponction sous scanner, soit une echo-endoscopie (bronchique ou œsophagienne) soit une médiastinoscopie. 55,3% des lésions n'ont nécessité qu'une seule exploration invasive, alors que 10,3% des lésions en ont nécessité deux. Exceptionnellement, 1 lésion (0,6%) a nécessité 3 méthodes d'exploration. Dans la majorité des cas, c'est une ponction sous scanner qui a permis le diagnostic histologique (69,4%).

L'ensemble des explorations n'a pas permis d'obtenir un diagnostic histologique pour 18 tumeurs (14,5%).

Des complications liées au geste de biopsie invasive sont survenues dans 40,3% des cas. Il pouvait s'agir de pneumothorax (15,3%), d'hémorragie alvéolaire (10,5%), ou les deux (11,3%). 3 hémoptysies sont survenues (2,4%).

Dans la majorité des cas, ces complications restaient pauci-symptomatiques et n'ont pas nécessité de geste thérapeutique (82%). Un drainage pleural a été nécessaire dans 4 cas (8%) et une fibroscopie d'hémostase dans 1 cas (2%). Une détresse respiratoire aiguë est survenue pour 4 patients (8%), avec hospitalisation en réanimation.

Tableau 3 - Explorations diagnostiques

156 Lésions

<b>Fibroscopie diagnostique, N (%)</b>	
Non	87 (55,8)
Oui	69 (44,2)
Contributive	9 (13)
Non contributive	60 (87)
<b>Tentatives de Biopsies invasives (Ponction sous scanner, Echo-endoscopie, Médiastinoscopie), N (%)</b>	
Aucune	55 (35,3)
1 tentative	84 (55,3)
2 tentatives	16 (10,3)
3 tentatives	1 (0,6)
<b>Ni Fibroscopie ni tentative de biopsie invasive, N (%)</b>	
	32 (20,5)
<b>Complications post-biopsie, N (%)</b>	
Type de complication	
Aucune	74 (59,7)
Pneumothorax	19 (15,3)
Hémorragie alvéolaire	13 (10,5)
Pneumothorax + Hémorragie alvéolaire	14 (11,3)
Pneumothorax + Pneumopathie	1 (0,8)
Hémoptysie extériorisée	3 (2,4)
Conséquences	
Aucune	41 (82)
Drainage pleural simple	4 (8)
Détresse respiratoire aiguë	4 (8)
Fibroscopie d'hémostase	1 (2)
<b>Biopsie rapportant le diagnostic histologique, N (%)</b>	
Biopsies non contributives	18 (14,5)
Fibroscopie	9 (7,3)
Ponction sous scanner	86 (69,4)
Echo-endoscopie	7 (5,6)
Médiastinoscopie	1 (0,8)
Thoracotomie	1 (0,8)
Métastasectomie	2 (1,6)

## Traitements

L'objectif du traitement était d'obtenir une réponse complète pour tous les patients.

L'indication principale ayant motivé la radiothérapie stéréotaxique était la présence de contre-indications chirurgicales: comorbidités respiratoires dans 49,4% des cas, comorbidités cardiovasculaires dans 13,5% des cas, âge ou altération de l'état général dans 13,5% des cas. Dans 21,8% des cas, la radiothérapie stéréotaxique a été retenue comme alternative à la chirurgie thoracique chez des patients oligo-métastatiques. Seulement 1 patient a refusé la chirurgie thoracique.

### Séquences thérapeutiques

Les modalités thérapeutiques sont résumées dans le **Tableau 4**.

La radiothérapie stéréotaxique était le premier traitement pour 76.9% des lésions.

27 patients (17.3%) ont reçu une chimiothérapie première.

10 patients (6.4%) ont reçu un traitement ablatif focal sur un site métastatique (chirurgie d'exérèse, radiofréquence, cryothérapie ou radiothérapie stéréotaxique) et il s'agissait du premier traitement pour 8 patients (5.1%).

**Tableau 4 - Modalités thérapeutiques**

**156 Lésions**

<b>Indication principale de la stéréotaxie, N (%)</b>	
Comorbidités respiratoires	77 (49,4)
Comorbidités cardiovasculaires	21 (13,5)
Age - état général altéré - patient métastatique d'un autre	21 (13,5)
Refus de la chirurgie	1 (0,6)
Tumeur inextirpable	1 (0,6)
Stade N3	1 (0,6)
Stade oligo-métastatique	34 (21,8)
<b>Premier traitement, N (%)</b>	
Radiothérapie stéréotaxique	120 (76,9)
Radiothérapie classique conformationnelle	1 (0,6)
Chimiothérapie néoadjuvante	27 (17,3)
Traitement loco-ablatif de métastase	8 (5,1)
<b>Chimiothérapie, N (%)</b>	
Non	125 (80,1)
Oui	31 (19,9)
Néoadjuvante	31 (100)
Adjuvante	0 (0)
<b>Traitement loco-ablatif de métastase, N (%)</b>	
	10 (6,4)

## Irradiations stéréotaxiques pulmonaires

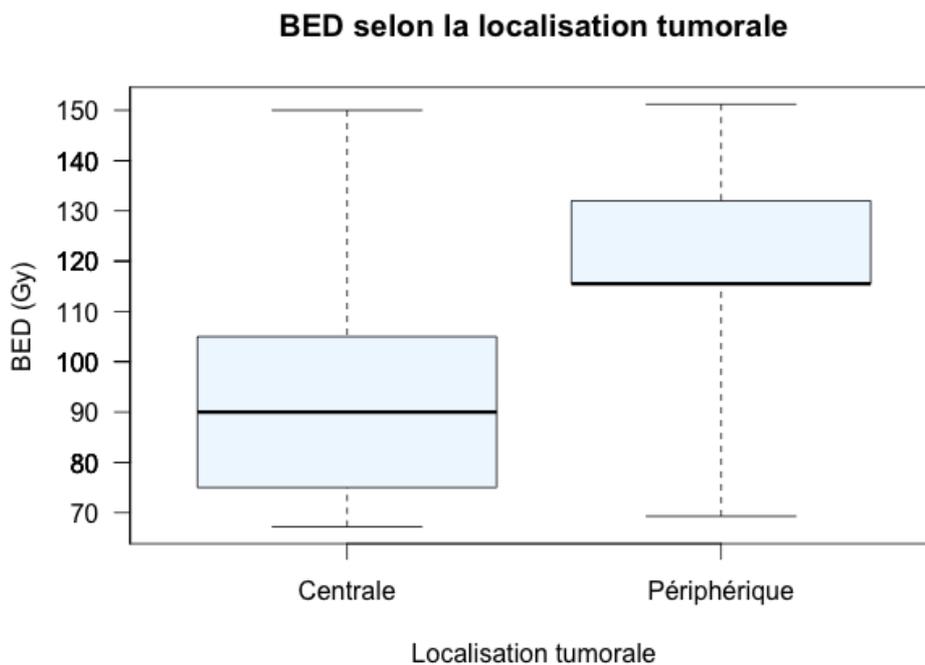
### *Dose physique et Dose biologique efficace*

La dose médiane prescrite était de 55 Gy avec des extrêmes de 30 à 60 Gy.

La dose biologique efficace (BED) a été calculée à partir de la dose prescrite et avec un rapport  $\alpha/\beta$  à 10. Elle était en médiane de 116 Gy avec des extrêmes de 67 à 151 Gy.

Elle était significativement plus importante pour les tumeurs périphériques (médiane de 115,5 Gy) que pour les tumeurs centrales (médiane de 90 Gy),  $p= 1,4.10^{-12}$ .

**Figure2.**



La dose reçue par 99% du PTV (D99), calculée sur les Histogrammes Dose-Volume était en médiane de 52 Gy. La dose reçue par 90% du PTV (D90) était en médiane de 55 Gy.

## *Fractionnement*

Les données de fractionnement sont résumées dans le **Tableau 5**.

Le schéma de fractionnement était adapté à la taille tumorale et à sa localisation.

Pour les tumeurs périphériques, les principaux fractionnements utilisés étaient les suivants :

- 5 x 11 Gy pour 35 nodules (31%)
- 5x 12 Gy pour 29 nodules (25.7%)
- 3 x 18 Gy pour 24 nodules (21.2%)

Pour les tumeurs centrales, les principaux fractionnements utilisés étaient les suivants :

- 10 x 5 Gy pour 17 nodules (39.5%)
- 8 x 7,5 Gy pour 13 nodules (30.2%)
- 12 x 5 Gy pour 6 nodules (13.4%)

L'étalement médian était de 12 jours avec des extrêmes de 5 à 35 jours.

**Tableau 5 - Modalités d'irradiation**

**156 Lésions**

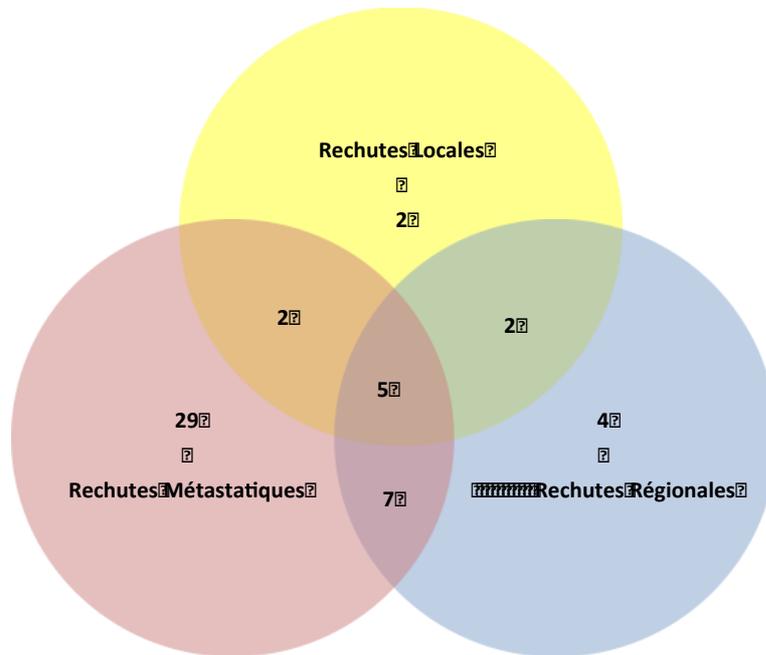
<b>Dose, Médiane en Gy</b>	
Dose totale prescrite	55 (30-60)
BED	116 (67-151)
Tumeurs centrales	90 (67,2 - 150)
Tumeurs périphériques	115,5 (69,3 - 151,2)
D99 au PTV	52 (33-63)
D90 au PTV	55 (33,5-66)
<b>Étalement, Médiane en jours</b>	
	12 (5-35)

## Rechutes

Seulement les premières rechutes ont été considérées.

Le profil des premières rechutes est présenté dans la **Figure 3**.

**Figure 3. Distribution des rechutes**



Parmi les 156 tumeurs traitées, il y eu 52 rechutes (33,3%):

- 11 rechutes locales au total
- 18 rechutes régionales ganglionnaires au total
- 43 rechutes métastatiques au total

La rechute était à la fois locale et régionale pour 2 tumeurs.

Elle était à la fois locale et métastatique pour 2 tumeurs.

Elle était à la fois régionale et métastatique pour 7 tumeurs.

Enfin, elle était à la fois locale, régionale et métastatique pour 5 tumeurs.

## Traitements des rechutes

10 rechutes (19,23%) étaient accessibles à un traitement local de rattrapage.

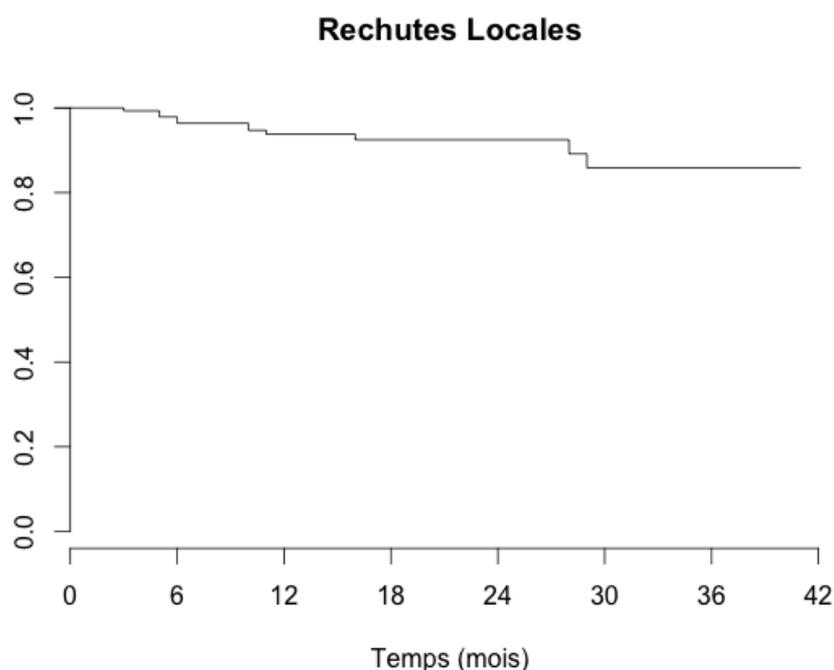
La majorité des rechutes non accessibles à un traitement local ont été traitées par chimiothérapie.

### *Rechutes locales*

Les rechutes locales ont été définies par une augmentation en taille ou une modification morphologique suspecte de la lésion traitée sur les scanners successifs et/ou une augmentation franche de la fixation à la TEP-FDG sans argument pour une surinfection. Le diagnostic de rechute était posé collégalement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Une confirmation histologique n'était pas systématique.

Au temps de l'analyse, 11 rechutes locales étaient survenues, ce qui représente un taux de rechutes locales de 7.1%. Le délai médian jusqu'à la rechute locale était de 11 mois. Bien que la majorité d'entre-elles soient survenues dans la première année suivant le traitement, certaines rechutes locales étaient très tardives (jusqu'à 29 mois).

Le taux de contrôle local à 12 mois était estimé à 93.8% (IC95% : 89.7 – 98.1), à 24 mois à 92.5% (IC95% : 87.8 – 97.5) et à 30 mois à 85.9% (IC95% : 76.5 – 96.4).



Différents facteurs pouvant influencer la survenue d'une rechute locale ont été étudiés : le stade selon la classification TNM, le volume de l'ITV, la localisation centrale ou périphérique, l'histologie, la biologie moléculaire, l'étalement, la valeur du SUVmax et le délai entre la TEP-FDG précédant la radiothérapie et le début de traitement, le traitement ou non par chimiothérapie néoadjuvante, la BED, les D90 et D99.

En analyse multivariée, un ITV  $\geq 20$ cc et une BED  $< 100$ Gy ressortaient associés au risque de rechute locale.

La localisation centrale, l'histologie de carcinome épidermoïde et un SUVmax  $\geq 8$  ne ressortaient que dans l'analyse univariée. La biologie moléculaire ne ressortait pas dans l'analyse univariée.

**Tableau 6 - Facteurs pronostiques de Rechutes locales**

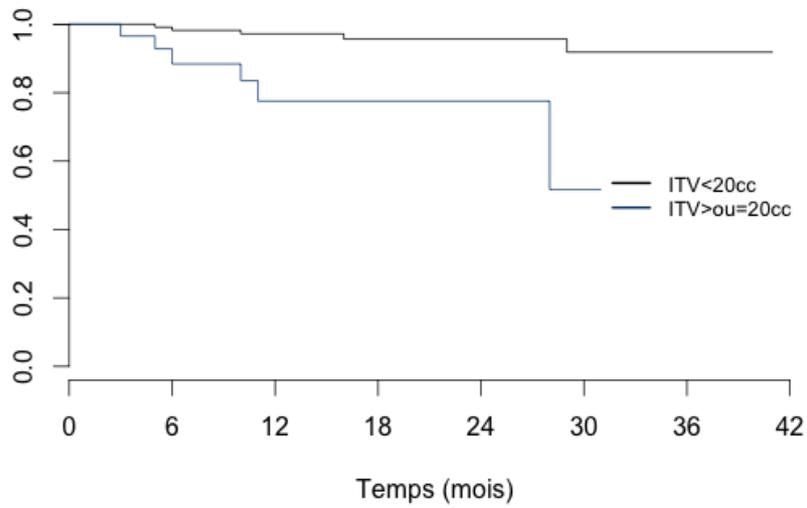
	Univarié			Multivarié		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
ITV $\geq 20$ cc	7	2,1 - 23,2	0,002	4,9	1,3 - 18,5	0,02
BED $< 100$ Gy	8,5	2,2 - 32	0,002	5	1,1 - 22	0,03
Localisation centrale	4,8	1,4 - 16,5	0,01	1,1	0,2 - 5,2	0,9
Carcinome épidermoïde	3,3	1,0 - 11	0,045	1,8	1,1 - 7,7	0,4
SUV max $\geq 8$	2,3	0,7 - 7,7	0,16	1,2	0,3 - 4,7	0,7

#### *Rechutes locales en fonction de l'ITV*

Parmi les 11 rechutes locales, 5 (45,5%) concernaient des tumeurs avec un ITV  $< 20$ cc et 6 (54.5%) concernaient des tumeurs avec un ITV  $\geq 20$ cc.

Au sein des 123 tumeurs avec un ITV  $< 20$ cc, le taux de rechutes locales était de 4.07% alors qu'au sein des 32 tumeurs avec un ITV  $\geq 20$ cc, le taux de rechutes locales était de 18.8%.

### Rechutes Locales en fonction du Volume ITV

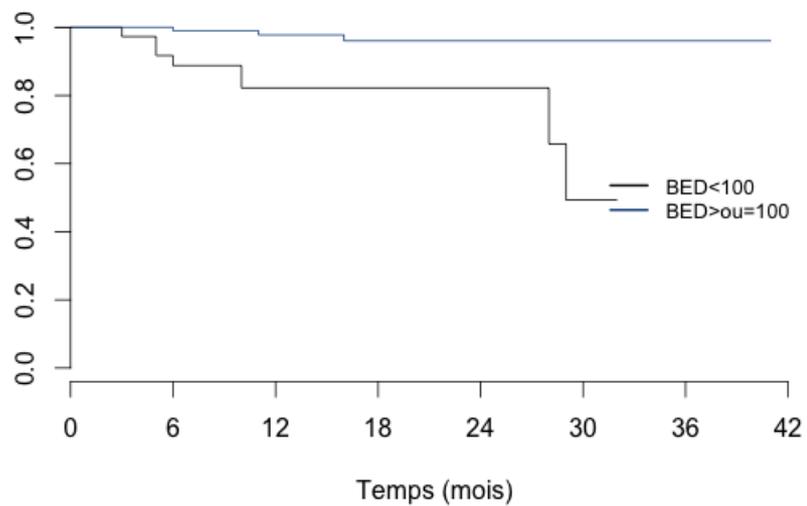


### Rechutes locales en fonction de la BED

Parmi les 11 rechutes locales, 8 (72.7%) concernaient des tumeurs traitées avec une BED < 100Gy et 3 (27.3%) concernaient des tumeurs traitées avec une BED  $\geq$  100Gy.

Au sein des 118 tumeurs avec une BED  $\geq$  100Gy, le taux de rechute locale était de 2.5% alors qu'au sein des 35 tumeurs avec une BED < 100Gy, le taux de rechute locale était de 22.9%.

### Rechutes Locales en fonction de la BED



Comme représentés sur les **Figures 1 et 2**, l'ITV médian était significativement plus important dans le sous-groupe des tumeurs centrales en comparaison aux tumeurs périphériques ( $p= 0,0002$ ), et la BED était significativement moins élevée dans le sous-groupe des tumeurs centrales en comparaison aux tumeurs périphériques ( $p= 1,4.10^{-12}$ ).

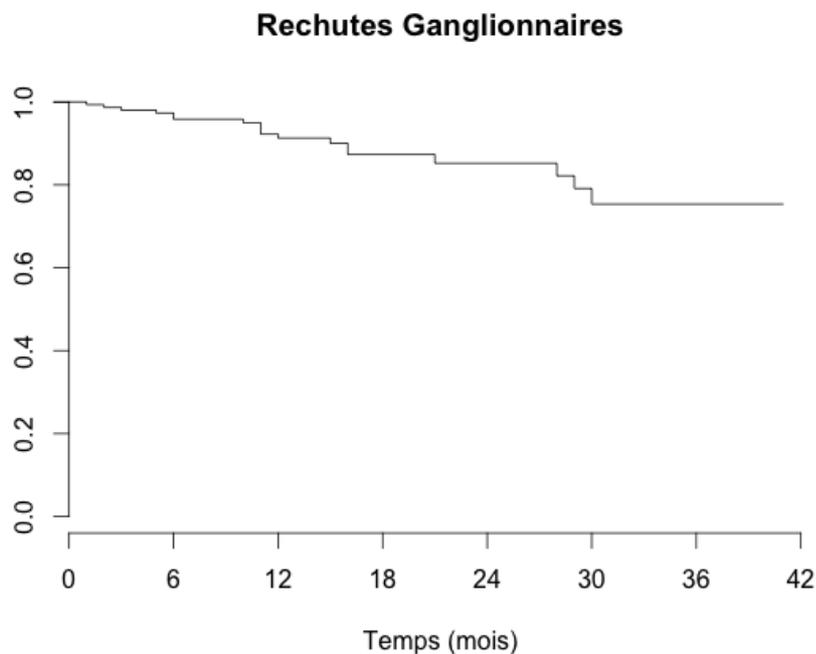
En raison de ces 2 facteurs confondants, la localisation centrale de la tumeur ne ressortait pas comme facteur prédictif de contrôle local.

### *Rechutes Régionales*

Les rechutes régionales ont été définies comme l'apparition d'une atteinte ganglionnaire hilare ou médiastinale.

Au temps de l'analyse, 18 rechutes régionales étaient survenues ce qui représente un taux de rechute ganglionnaire de 11,5%. Le délai médian jusqu'à la rechute régionale était de 11 mois.

Le taux de contrôle régional à 12 mois était estimé à 91,3% (IC95% : 86,4 – 96,4), à 24 mois à 85,2% (IC95% : 78 – 93,1) et à 30 mois à 75,4% (IC95% : 63,8 – 89).



Différents facteurs pouvant influencer la survenue d'une rechute ganglionnaire ont été étudiés : l'âge, le sexe, le performance status, le stade selon la classification TNM, le volume de l'ITV, la localisation centrale ou périphérique, l'histologie, la biologie moléculaire, l'étalement, la valeur du SUVmax et le délai entre la TEP-FDG précédant la radiothérapie et le début de traitement, le traitement ou non par chimiothérapie néoadjuvante, la BED, les D90 et D99.

En analyse multivariée, un performance status  $\geq 2$ , une mutation KRAS et un ITV  $\geq 20$ cc ressortaient associés au risque de rechute ganglionnaire. La BED et l'histologie de carcinome à petites cellules ne ressortaient que dans l'analyse univariée. La localisation centrale de la tumeur ne ressortait pas en univarié.

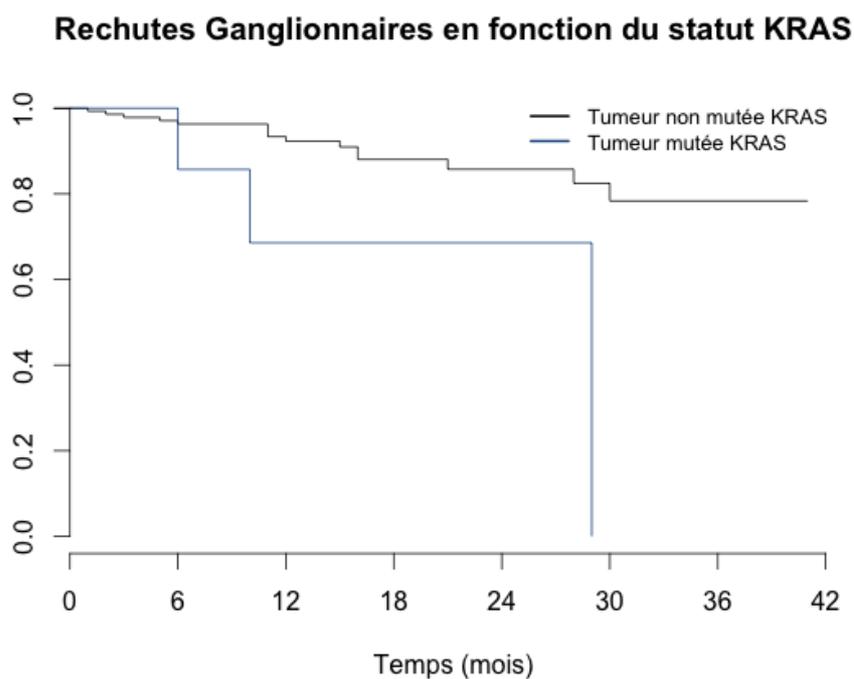
**Tableau 7 - Facteurs pronostiques de Rechutes ganglionnaires**

	Univarié			Multivarié		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
OMS >1	4.01	1.356 - 11,85	0.01	4.87	1.58 - 15.0	0.006
Mutation KRAS	4.5110	1.291 - 15.76	0.02	6.61	1.64 - 26.62	0.008
ITV $\geq 20$ cc	3.29	1.214 - 8,919	0.02	3.43	1.08 - 10.93	0.04
Carcinome à petites cellules	8.556	0.9875 - 74.13	0.05	7.70	0.86 - 68.66	0.07
BED <100 Gy	2.5687	0.9842 - 6.704	0.05	1.28	0.42 - 3.91	0.67

### *Rechutes ganglionnaires en fonction du statut KRAS*

Parmi les 18 rechutes ganglionnaires, 3 (16,7%) concernaient des tumeurs mutées pour KRAS et 15 (83,3%) concernaient des tumeurs non mutées pour KRAS.

Au sein des 9 tumeurs mutées pour KRAS, le taux de rechute ganglionnaire était de 33,3% alors qu'au sein des autres tumeurs, le taux de rechute ganglionnaire était de 10,2%.

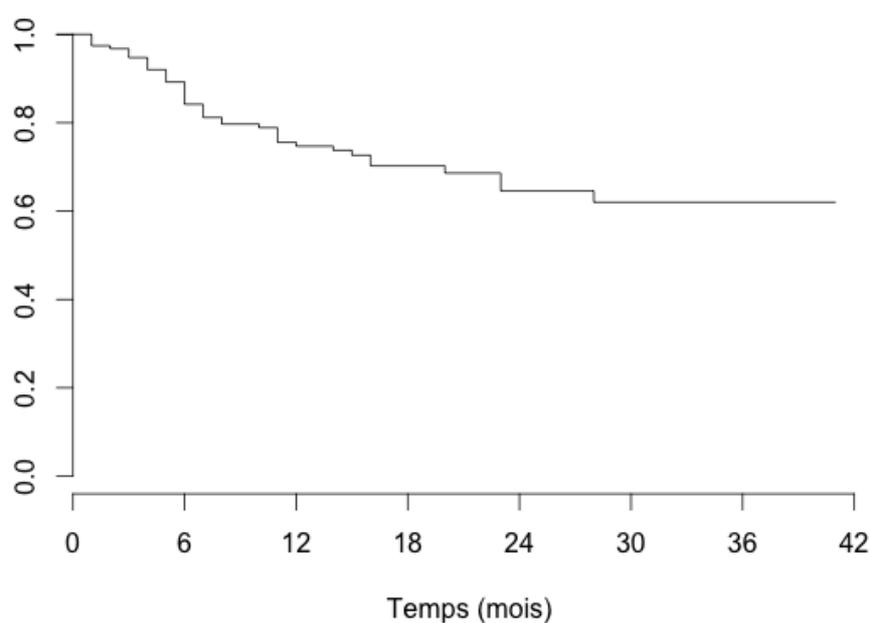


### *Rechutes métastatiques*

Au temps de l'analyse, 43 rechutes métastatiques étaient survenues, ce qui représente un taux de rechutes métastatiques de 27.6%. Le délai médian jusqu'à la rechute métastatique était de 7 mois.

Le taux de contrôle à distance à 12 mois était estimé à 74.7% (IC95% : 67.6 – 82.4), à 24 mois à 64.6% (IC95% : 55.6 – 75.0) et à 30 mois à 62% (IC95% : 52.3 – 73.5).

## Rechutes Métastatiques



Différents facteurs pouvant influencer la survenue d'une rechute métastatique ont été étudiés : l'âge, le sexe, le performans status, le stade selon la classification TNM, le volume de l'ITV, la localisation centrale ou périphérique, l'histologie, la biologie moléculaire, l'étalement, la valeur du SUVmax et le délai entre la TEP-FDG précédant la radiothérapie et le début de traitement, la BED, les D90 et D99.

En analyse multivariée, un performans status  $\geq 2$ , un ITV  $\geq 20$ cc, un stade IV au diagnostic, et une mutation KRAS ressortaient comme facteurs de prédictif de rechute métastatique.

La BED et le sexe ne ressortaient que dans l'analyse univariée.

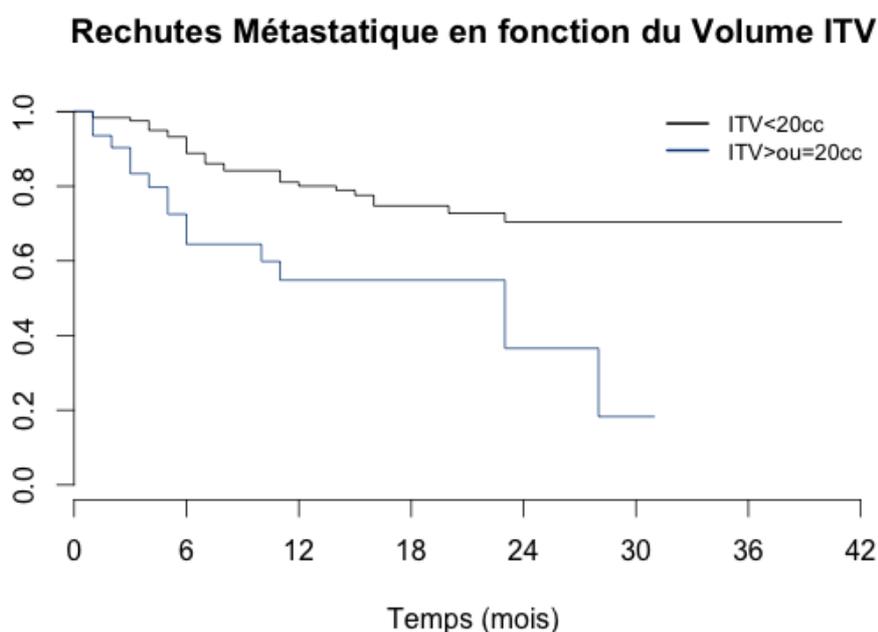
**Tableau 8 - Facteurs pronostiques de Rechutes métastatiques**

	Univarié			Multivarié		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Stade IV selon TNM	4.36	2.39 - 7.95	0,000002	6.48	3.30 - 12.72	<0.0001
ITV $\geq 20$ cc	2.97	1.56 - 5.68	0.000954	4.74	2.09 - 10.77	0.0002
OMS >1	1.77	0.81 - 3.86	0.15	3.84	1.65 - 8.93	0.002
Mutation KRAS	2.19	0.78 - 6.14	0.136	3.21	1.05 - 9.84	0.04
BED	0.99	0.98 - 1.00	0.139	1.00	0.99 - 1.02	0.53

### *Rechutes métastatiques en fonction de l'ITV*

Parmi les 43 rechutes métastatiques, 28 (65.1%) concernaient des tumeurs avec un ITV <20cc et 15 (34.9%) concernaient des tumeurs avec un ITV ≥20cc.

Au sein des 123 tumeurs avec un ITV <20cc, le taux de rechutes métastatiques était de 22.8% alors qu'au sein des 32 tumeurs avec un ITV ≥20cc, le taux de rechute locales était de 46.9%.



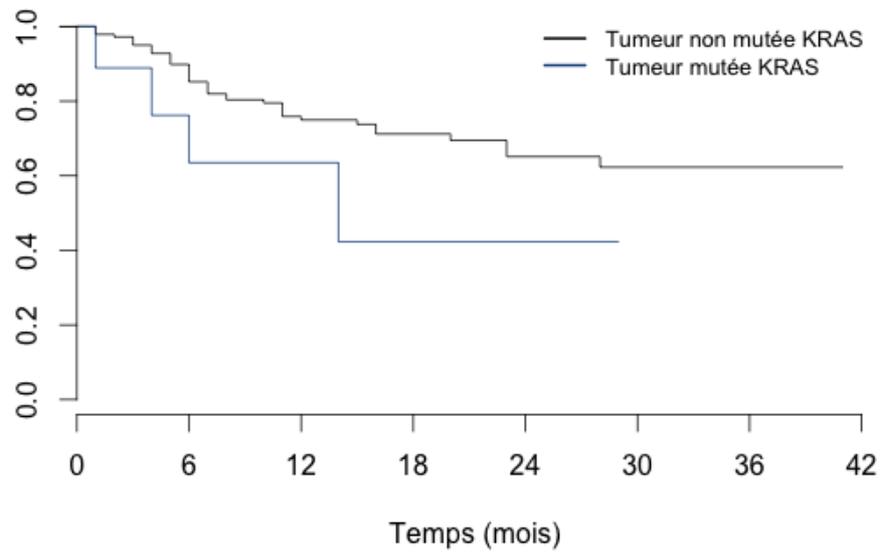
### *Rechutes métastatiques en fonction du statut KRAS*

Parmi les 43 rechutes métastatiques, 4 (9.3%) concernaient des tumeurs mutées pour KRAS et 39 (90.7%) concernaient des tumeurs non mutées pour KRAS.

Au sein des 9 tumeurs mutées pour KRAS, le taux de rechute métastatique était de 44,4%, alors qu'au sein des autres tumeurs, le taux de rechute métastatique était de 27,1%.

Le profil des rechutes métastatiques chez les patients porteurs d'une tumeur mutée pour KRAS était très hétérogène : 1 patient a présenté des métastases disséminées en intra-cérébral et extra-cérébral. 1 patient a présenté une atteinte cérébro-méningée isolée. 1 patient a présenté une atteinte pulmonaire isolée. Enfin, le dernier patient a présenté une métastase musculaire.

### Rechutes Métastatiques en fonction du statut KRAS



## Analyses de survie

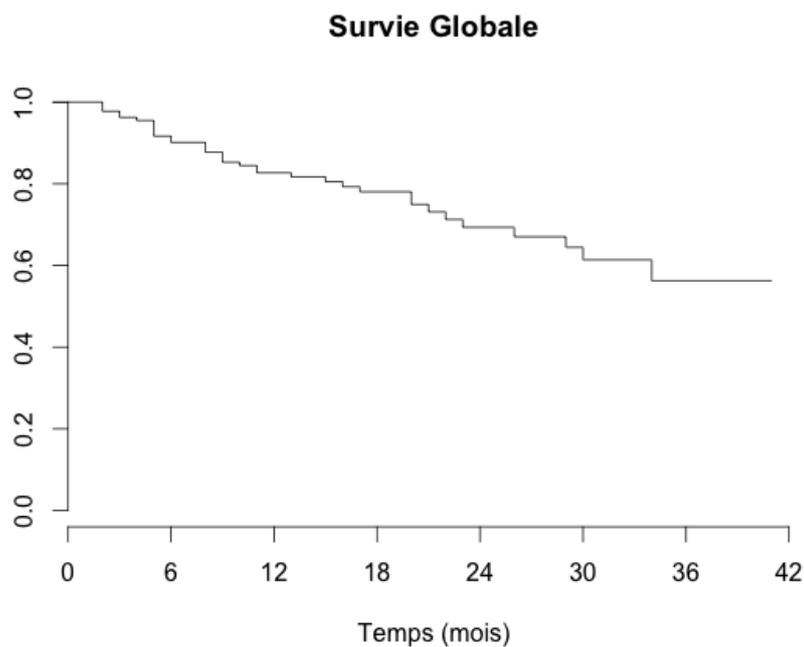
Le suivi médian des patients, calculé à partir du premier jour de radiothérapie stéréotaxique, était de 21 mois (extrêmes de 9 à 41 mois).

### Survie globale

Au temps de l'analyse, 35 patients sont décédés, ce qui représente une mortalité globale de 25.7%.

La survie globale à 12 mois était estimée à 82.7% (IC95% : 76.4 – 89.6), à 24 mois à 69.3% (IC 95% : 60.1 – 80,0) et à 30 mois à 61.4% (IC 95 : 50.3 – 75).

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte.



Différents facteurs pouvant influencer la survie globale ont été étudiés : l'âge au diagnostic, le sexe, le Performans Status, le statut tabagique, le nombre de paquets-années, la présence d'une broncho-pneumopathie obstructive, le VEMS pré-radiothérapie, la présence ou non d'un emphysème, les antécédents de chirurgie ou d'irradiation thoraciques, le stade selon la classification TNM, le volume de l'ITV, l'histologie, la biologie moléculaire, la BED.

En analyse multivariée, un performans status  $\geq 2$ , un tabagisme à plus de 50 PA, et une histologie de carcinome à petites cellules ressortaient associés au risque de décès.

Un antécédent de radiothérapie thoracique antérieure ou un ITV > 20 ne ressortaient que dans l'analyse univariée.

**Tableau 9 - Facteurs pronostiques sur la Survie globale**

	Univarié			Multivarié		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
OMS >1	4.40	1.56 - 7.16	0.002	3.94	1.70 - 9.10	0.001
Carcinome à Petites Cellules	9.20	2.58 - 32.8	0.0006	6.84	1.81 - 25.93	0.005
Nombre de PA >50	0.40	0.18 - 0.89	0.024	0.34	0.15 - 0.79	0.013
ITV $\geq 20$ cc	1.93	0.90 - 4.18	0.093	1.91	0.81 - 4.50	0.139
Antécédent de radiothérapie thoracique	1.94	0.93 - 4.04	0.079	2.30	1,02 - 5.20	0.045

#### *Survie globale et carcinomes à petites cellules*

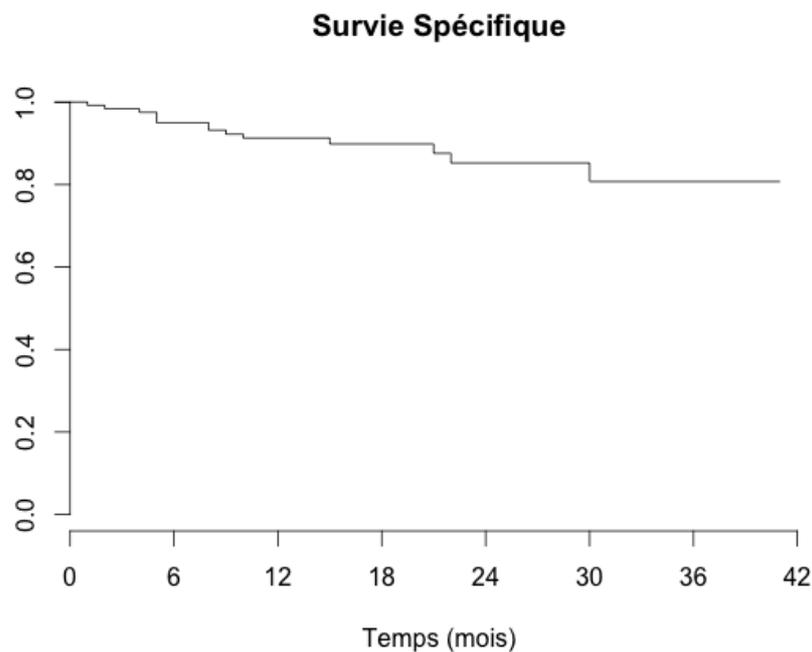
La médiane de survie des patients atteints d'un carcinome à petites cellules était de 8 mois alors que celle des patients porteurs d'une autre histologie (toute confondue) n'était pas atteinte.

Au temps de l'analyse, 3 des 5 patients (60%) porteurs d'un carcinome à petites cellules sont décédés versus 32 des 131 patients (24.4%) porteurs d'une autre histologie.

## Survie spécifique

Au temps de l'analyse, 14 patients sont décédés d'une évolution tumorale en lien certain avec la tumeur pulmonaire pour laquelle ils avaient été traités par stéréotaxie, ce qui représente une mortalité spécifique de 10.3%.

La survie spécifique à 12 mois était estimée à 91.3% (IC95% : 86.2 – 96.6), à 24 mois à 85.2% (IC95% : 77.3 – 94.0) et à 30 mois à 80.7 (IC95% : 69.9 – 93.3).

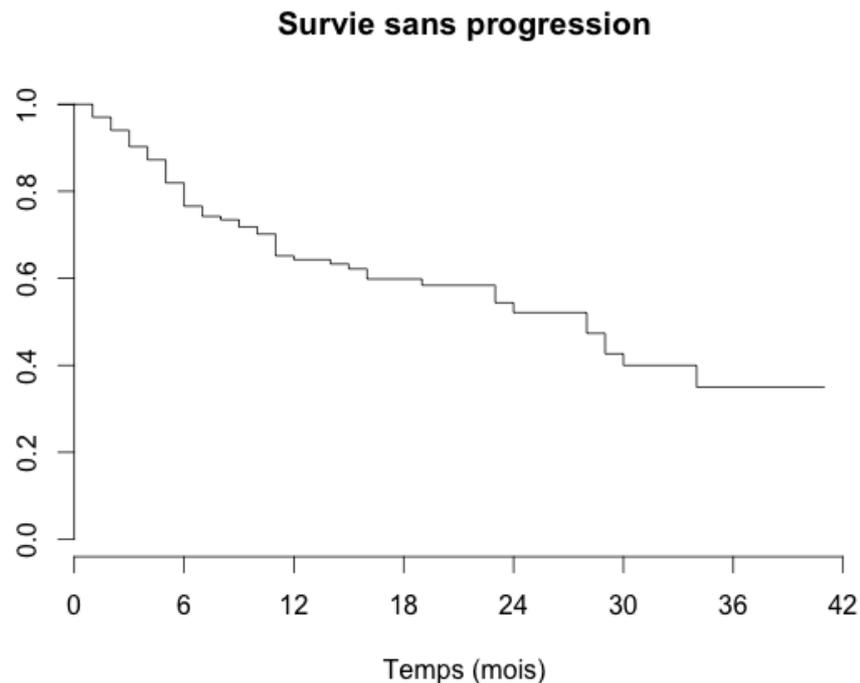


Cependant, la cause de décès est restée indéterminée pour un nombre non négligeable de patients (11 décès, 31,4% des décès). Pour cette raison, nous n'avons pas pratiqué d'analyse complémentaire sur la survie spécifique.

## Survie sans progression

La médiane de survie sans progression était de 28 mois.

La survie sans progression à 12 mois était estimée à 64.3% (IC95% : 56.5 – 73.2), à 24 mois à 52.1% (IC95% : 42.6 – 63.8), à 30 mois à 40% (IC95% : 29.3 – 54.5).



Différents facteurs pouvant influencer la survie sans progression ont été étudiés : l'âge, le sexe, le performans status, le statut tabagique, le nombre de paquets-années (PA), la présence d'une broncho-pneumopathie obstructive, le VEMS pré-radiothérapie, la présence ou non d'un emphysème, les antécédents de chirurgie ou d'irradiation thoraciques, le stade selon la classification TNM, le volume de l'ITV, la localisation centrale ou périphérique, l'histologie, la biologie moléculaire, la valeur du SUVmax et le délai entre la TEP-FDG précédant la radiothérapie et le début de traitement, le traitement ou non par chimiothérapie néoadjuvante, la BED, les D90 et D99, l'étalement.

En analyse multivariée, le stade IV au diagnostic, une histologie de carcinome à petites cellules et mutation KRAS ressortaient associés à la survie sans progression.

**Tableau 10 - Facteurs pronostiques sur la survie sans progression**

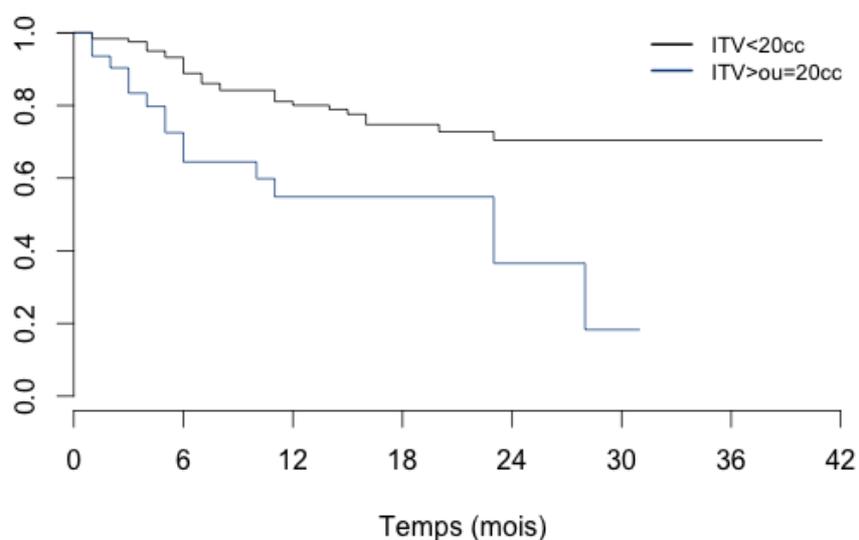
	Univarié			Multivarié		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Mutation KRAS	2.57	1.10 - 6.00	0.03	4.44	1.66 - 11.88	0.003
Carcinome à Petites Cellules	7.98	2.70 - 23.55	0.0002	5.88	1.78 - 19.44	0.004
Stade IV selon TNM	2.84	1.64 - 4.90	0.0002	2.96	1.42 - 6.17	0,004
Localisation Centrale	1.74	1.02 - 2.96	0.04	1.60	0.71 - 3.60	0.257
Chimiothérapie	2.54	1.46 - 4.44	0.001	1.29	0.58 - 2.88	0.532
BED	0.99	0.98 - 0.99	0.08	0.99	0.99 - 1.014	0.936
Nombre de PA > 50	0.56	0.32 - 0.98	0.042	0.66	0.37 - 1.19	0.166
ITV $\geq$ 20cc	2.47	1.41 - 4.33	0.002	2.02	0.93 - 4.35	0.07

*Survie sans progression en fonction de l'ITV*

Parmi les 60 évènements considérés, 42 (70%) concernaient des tumeurs avec un ITV <20cc et 18 (30%) concernaient des tumeurs avec un ITV  $\geq$ 20cc.

Parmi les 106 patients porteurs d'une tumeur avec un ITV <20cc, le taux d'évènements était de 39,6% alors que parmi les 30 patients porteurs d'une tumeur avec un ITV  $\geq$ 20cc le taux d'évènements était de 60%.

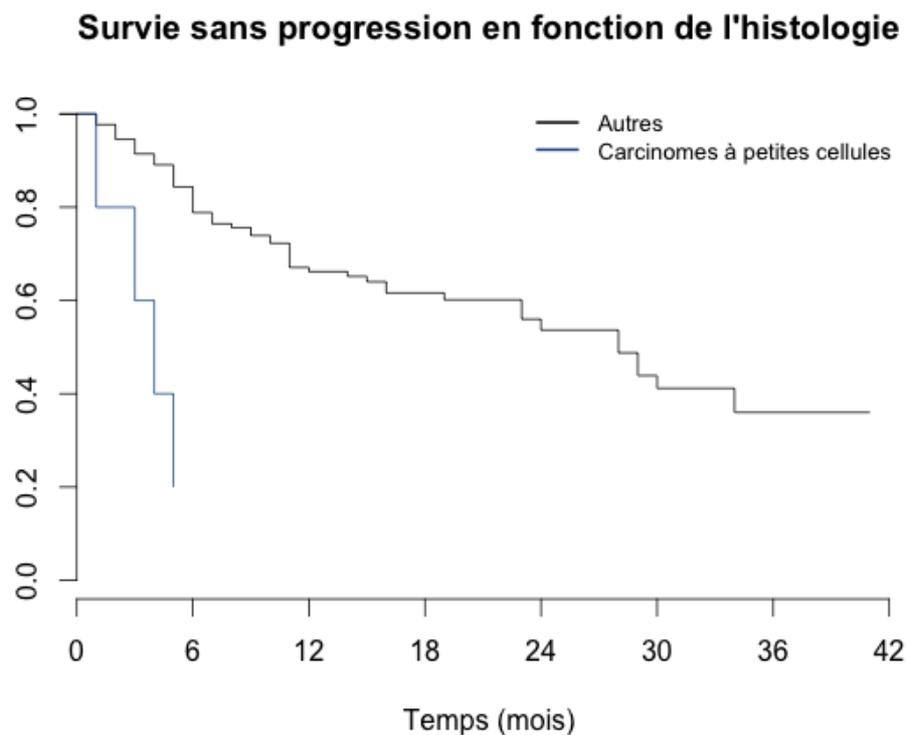
**Survie sans progression en fonction du Volume ITV**



### *Survie sans progression en fonction de l'histologie*

Parmi les 60 évènements considérés, 4 (6.7%) considéraient des patients avec une histologie de carcinome à petites cellules, alors que 56 (93.3%) considéraient des tumeurs avec une autre histologie (toute histologie confondue).

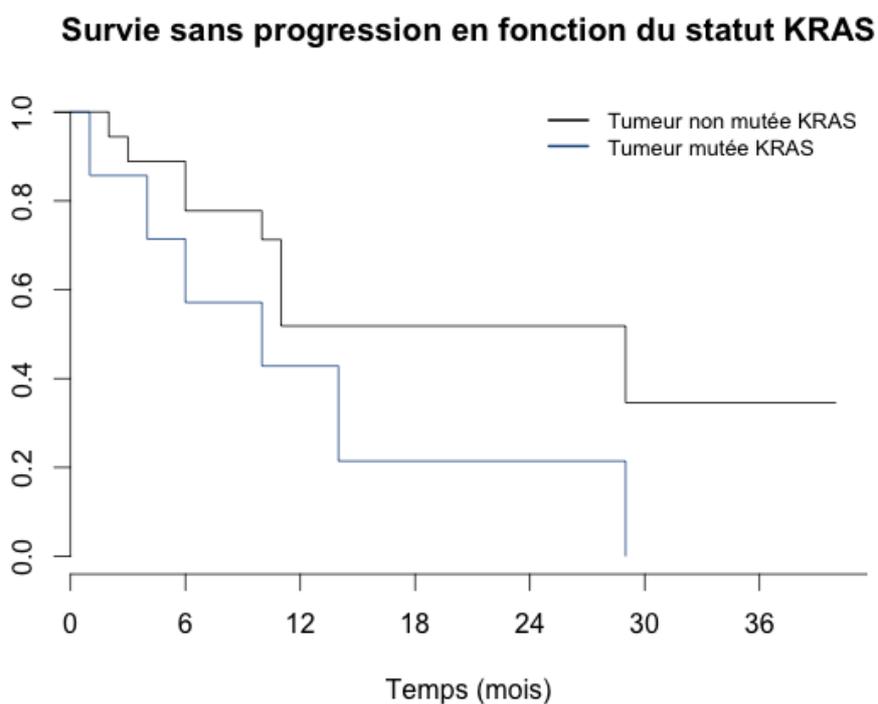
Parmi les 5 patients porteurs d'un carcinome à petite cellules, le taux d'évènements était de 80% alors que parmi les autres patients, le taux d'évènements était de 42.7%. La médiane de survie sans progression était de 4 mois vs 28 mois.



### *Survie sans progression en fonction du statut KRAS*

Parmi les 60 évènements considérés, 6 (10%) concernaient des tumeurs mutées pour KRAS alors que 54 (90%) concernaient des tumeurs d'une autre biologie moléculaire.

Parmi les 7 patients porteurs d'une tumeur mutée KRAS, le taux d'évènement était de 85,7%, alors que parmi les autres patients le taux d'évènement était de 42,9%.



## Toxicité

### Toxicité aigue

Les toxicités aigues sont résumées dans la **Figure 4**.

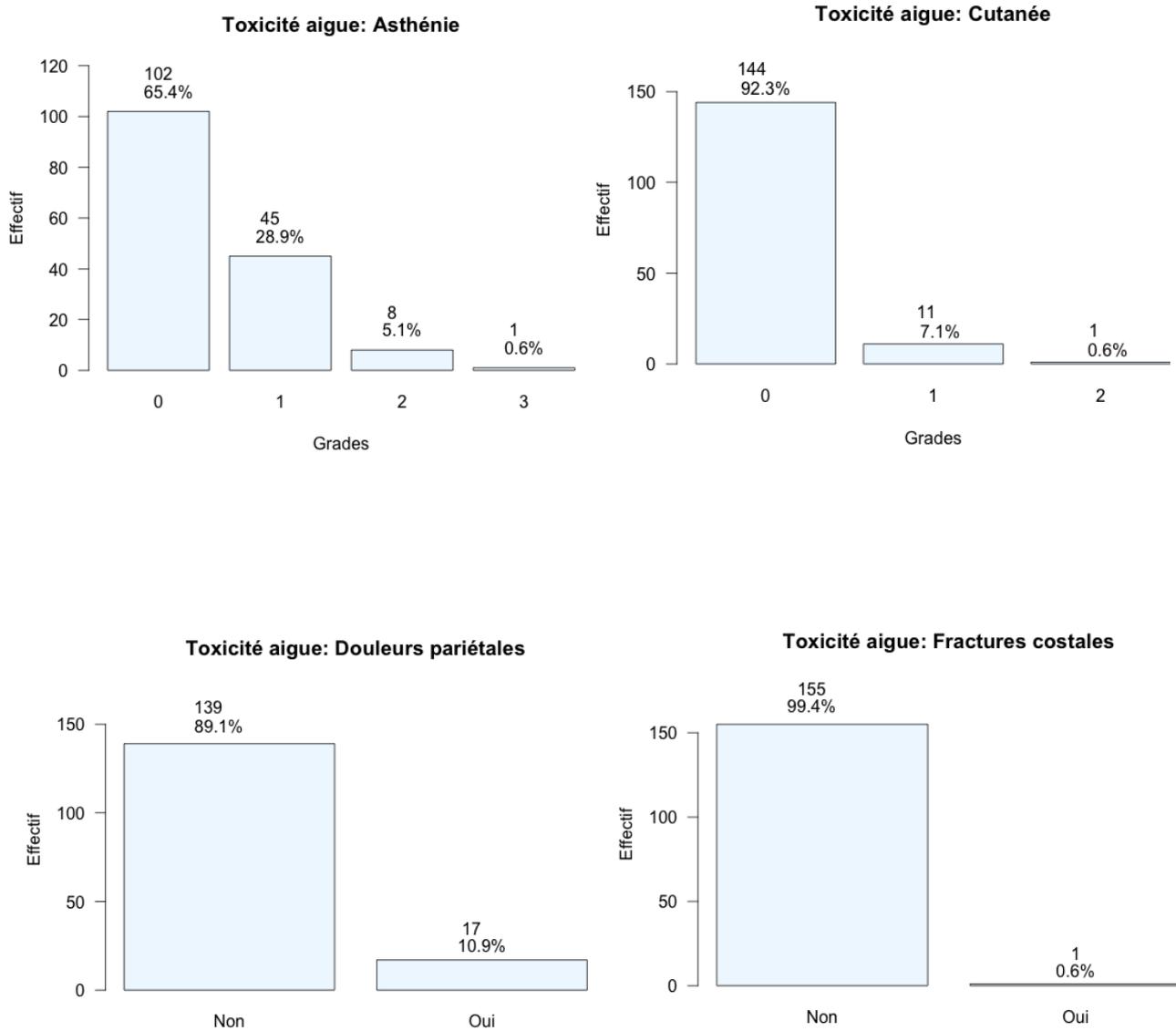
72 patients (59,9%) ont expérimenté une toxicité aiguë. La majorité d'entre-elles étaient de grades 1 (45,6% des patients) ou de grade 2 (9,6% des patients) et étaient d'évolution favorable.

Il y a eu 1 asthénie de grade 3.

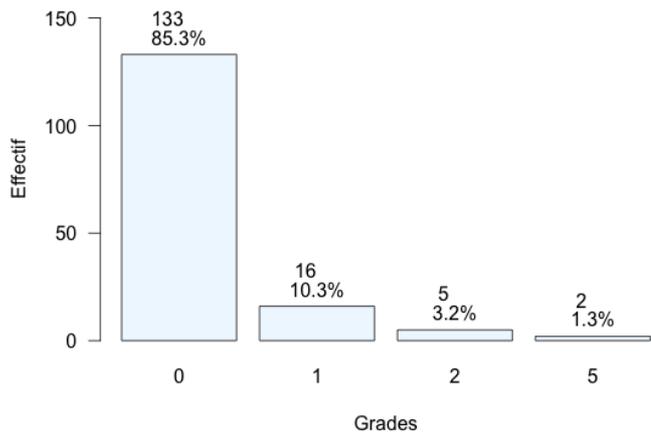
Il n'y a pas eu de toxicité de grade 4.

Il y a eu 2 détresses respiratoires de grade 5.

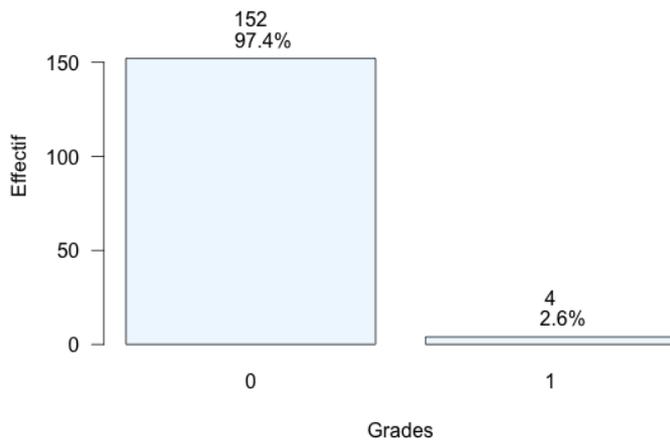
**Figure 4. Toxicités aigues.**



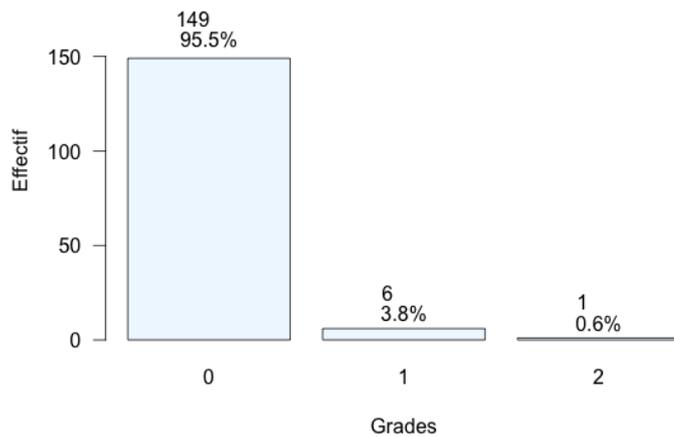
**Toxicité aigue: Respiratoire**



**Toxicité aigue: Hémoptysies**



**Toxicité aigue: Oesophagites**



## Toxicité tardive

Les toxicités tardives sont résumées dans la **Figure 5**.

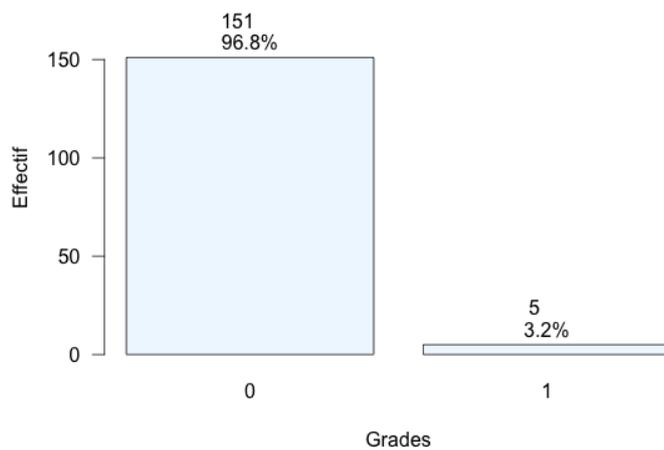
36 patients (26,5%) ont expérimenté une toxicité tardive. La majorité d'entre elles étaient de grade 1 (16,9% des patients) ou de grade 2 (4,4% des patients).

Il y a eu 7 détresses respiratoires de grade 3, dont 2 sont survenues chez le même patient et 1 détresse respiratoire de grade 5. Chez ces patients, l'imputabilité de la radiothérapie stéréotaxique n'est pas certaine, mais l'histoire clinique n'a pas permis de l'écarter. Il est possible que ces complications aient pu survenir en l'absence de radiothérapie, dans un contexte de BPCO sévère.

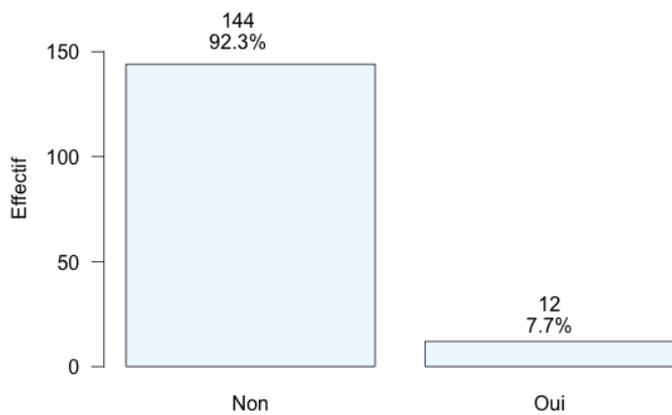
Il y a eu 1 évènement cardiaque de grade 4 (choc cardiogénique), dans un contexte de tumeur latéralisée à gauche. Mais là encore, l'imputabilité de la radiothérapie n'est pas certaine, en raison d'un antécédent de cardiopathie sévère chez ce patient préalablement à la radiothérapie.

**Figure 5. Toxicités tardives.**

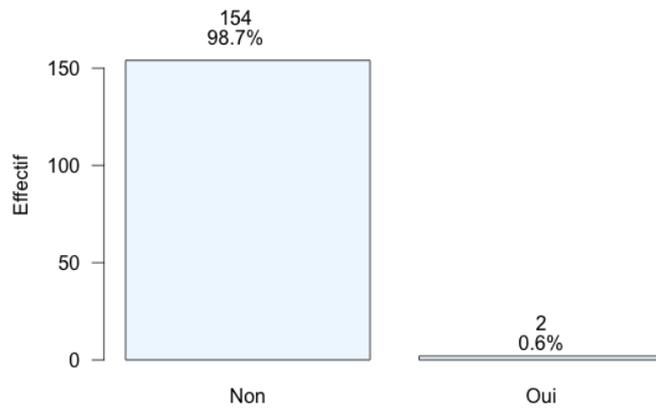
**Toxicité tardive: Cutanée**



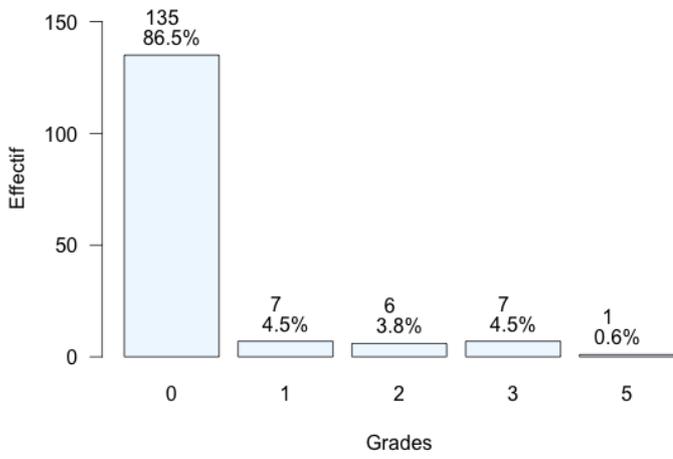
**Toxicité tardive: Douleurs pariétales**



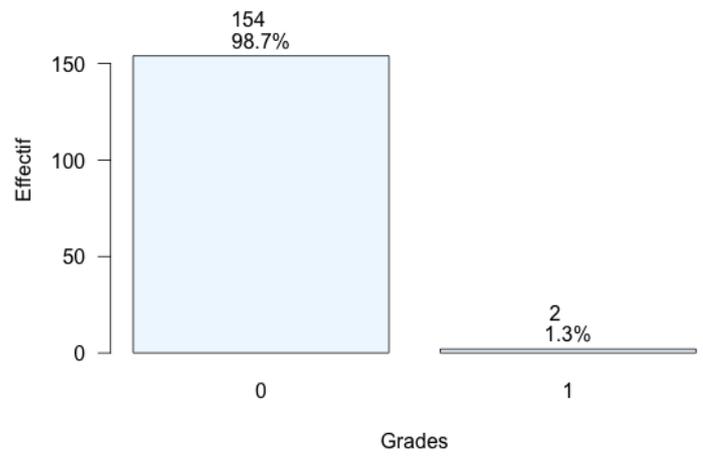
**Toxicité tardive: Fractures costales**



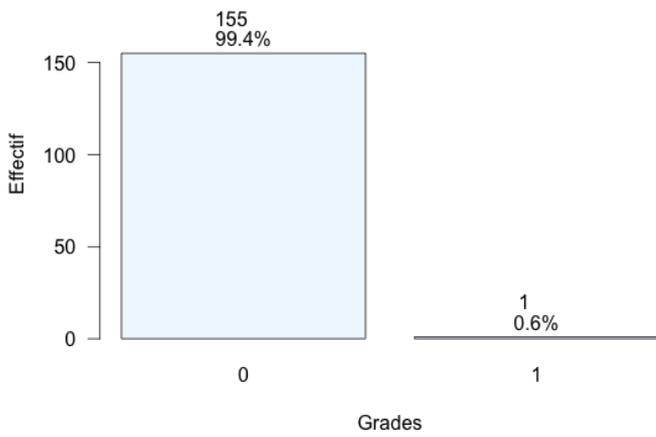
**Toxicité tardive: Respiratoire**



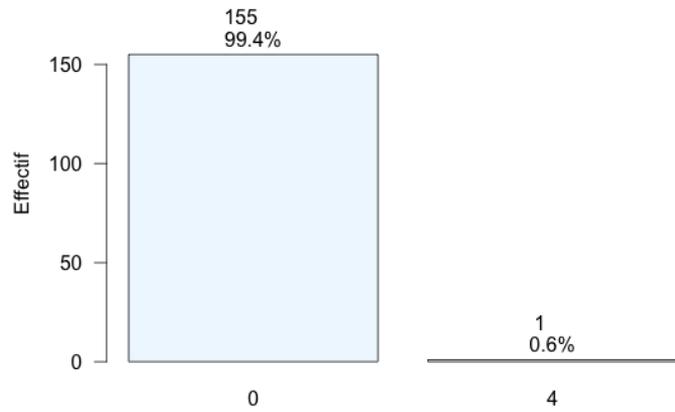
**Toxicité tardive: Hémoptysies**



**Toxicité tardive: Oesophagites**



**Toxicité tardive: Cardiaque**



## Toxicités pulmonaires Grades 3 à 5

Au total, il y a eu 10 évènements pulmonaires graves : 7 évènements de grade 3 et 3 évènements de grade 5.

Différents facteurs pouvant influencer la survenue d'une toxicité de grade 3-5 ont été étudiés : l'âge, le performans status, le statut tabagique, le nombre de PA, le VEMS ou la DLCO au diagnostic, la présence d'un emphysème, les antécédents antérieurs de chirurgie ou d'irradiation pulmonaire, la localisation centrale de la tumeur, le volume du PTV, la BED, le traitement par une chimiothérapie néoadjuvante ou la survenue d'une complication au décours de l'exploration diagnostique.

Aucun de ces facteurs n'est ressorti statistiquement significatif dans l'analyse multivariée.

Le **Tableau 11** résume les caractéristiques de ces patients.

Tous les patients atteints d'un grade 5 avaient un emphysème.

Un des patients avait une DLCO au diagnostic à 25% (Patient n°8). Un autre patient avait eu un pneumothorax compliqué de détresse respiratoire aigüe avec séjour en réanimation, au décours des explorations diagnostiques (Patient n°9). Enfin, le dernier patient avait une tumeur volumineuse : 43mm selon les critères RECIST et un PTV de 88,55 cc (Patient n°10).

**Tableau 11 - Caractéristiques des patients avec une toxicité respiratoire Grade 3 ou +**

	Grade	Age	OMS	Tabac	PA	Stade BPCO	Emphysème	ATCD Chirurgie	ATCD Radiothérapie	Complications diagnostiques	Localisation	Taille du nodule (mm)	PTV (cc)	Chimiothérapie	BED (Gy)	VEMS	DLCO
<b>Patient 1</b>	3	74	2	Actif	90	3	Non	Non	Oui	Aucune	Périphérique	18,5	17,945	Non	151,2	49	43
<b>Patient 2</b>	3	63	0	Sevré	60	4	Non	Oui	Oui	Aucune	Centrale	33	46,2	Non	75	67	41,8
<b>Patient 3</b>	3	68	2	Sevré	45	4	Oui	Oui	Oui	Aucune	Centrale	16	9,597	Non	75	47	NA
<b>Patient 4</b>	3	84	1	Sevré	30	2	Non	Non	Non	Hémorragie alvéolaire asymptomatique	Centrale	34	77,8	Non	105	56	NA
<b>Patient 5</b>	3	65	1	Sevré	80	4	Oui	Non	Non	Aucune	Périphérique	42	68,176	Non	90	33	16,7
<b>Patient 6</b>	3	75	1	Sevré	60	2	Oui	Oui	Oui	Hémorragie alvéolaire asymptomatique	Périphérique	19	17,544	Non	151,2	57	60
<b>Patient 7</b>	3	46	3	Sevré	15	NA	Non	Non	Non	Aucune	Centrale	43	68,2	Non	75	NA	NA
<b>Patient 8</b>	5	67	1	Actif	46	0	Oui	Non	Non	Pneumothorax + Hémorragie alvéolaire sans conséquences	Centrale	38	60,44	Non	105	54	25
<b>Patient 9</b>	5	76	1	Sevré	60	0	Oui	Oui	Non	Pneumothorax avec détresse respiratoire aigue	Centrale	25	31,3	Non	105	119	65,3
<b>Patient 10</b>	5	70	2	Sevré	40	1	Oui	Oui	Non	Aucune	Périphérique	43	88,552	Oui	105	92	56

## DISCUSSION

---

### BED

Dans notre étude, la BED ressortait comme facteur pronostique uniquement sur le contrôle local, avec dans l'analyse multivariée, un HR=5, IC95%=[1.1 – 22], p=0.03.

Elle ressortait sur les rechutes métastatiques et la PFS uniquement dans l'analyse univariée.

Elle ne ressortait pas sur la survie globale.

De nombreuses études publiées dans la littérature se sont intéressées à l'influence de la BED sur la survie globale et le taux de contrôle tumoral.

#### Survie globale

Une méta-analyse de 34 études observationnelles (rétrospectives et prospectives) et 2587 patients a été publiée par Zhang et al. en 2011<sup>148</sup>. Elle retrouvait une amélioration significative de la survie globale à 3 ans pour des BED allant de 83.2 à 146 Gy en comparaison à des BED <83.2Gy (63,2% vs 51,9%) ou en comparaison à des BED supérieures à 146 Gy (63,2% vs 49,5%). Au-delà de 146 Gy, un excès de toxicités grades 3 – 5 était observé.

Pour les tumeurs de stade T1, la BED optimale était de 83.2 Gy - 106 Gy, alors que pour les tumeurs de stade T2, la BED optimale était de 106 - 146 Gy.

Plus récemment, une large étude rétrospective de 498 patients issus de la base de données américaine NCD (National Cancer Data Base), a été publiée en 2015 par Koshy et al<sup>149</sup>. Elle retrouvait une amélioration significative de la survie globale à 3 ans, pour une BED  $\geq$  150 Gy, mais ceci était limité aux tumeurs de stade T2 (37% vs 24%).

Une étude rétrospective multicentrique japonaise, publiée en 2007 par Onishi et al<sup>150</sup>. retrouvait une survie globale à 5 ans significativement meilleure avec une BED > 100 Gy (53,9% vs 19,7%) ainsi qu'un taux de contrôle local significativement meilleur (84,2% vs 36,5%).

#### Contrôle local

Une autre méta-analyse de 42 études observationnelles (rétrospectives et prospectives) et 2696 patients a été publiée en 2012 par Mehta et al<sup>151</sup>. Elle retrouvait une probabilité de contrôle local  $\geq 90\%$  pour une BED  $\geq 159$  Gy, sans bénéfice clinique au-delà de ce seuil.

Une étude rétrospective multicentrique sur 5 centres, 483 patients et 505 tumeurs a été publiée en 2014 par Kestin et al<sup>53</sup>. Elle retrouvait une amélioration du contrôle local à 2 ans pour une BED prescrite  $> 105$  Gy (rechutes locales à 4% vs 15%).

Par soucis de comparaison aux études publiées, la BED a été calculée en utilisant un rapport  $\alpha/\beta$  de 10. Ceci représente une limite importante dans la mesure où l'utilisation du modèle linéaire quadratique est controversée pour les fortes doses par fractions et surestimerait la mort cellulaire<sup>152</sup>. Par ailleurs, il ne prend en compte que la mort cellulaire directe alors que des données récentes suggèrent également un effet anti-tumoral indirect par la destruction du microenvironnement vasculaire.

Malgré ces limites, la BED calculée selon le modèle linéaire quadratique semble être bien corrélée aux données cliniques, avec des résultats allant dans le même sens dans les différentes études.

Enfin, une autre limite est que la dose prescrite au PTV n'est pas toujours le reflet de la dose délivrée à la tumeur. Cependant, la réalisation d'un scanner dosimétrique 4D et la pratique de l'IGRT avec des CBCT avant chaque séance ont certainement réduit ce biais.

## **ITV**

Dans notre étude, l'ITV avec un seuil de 20cc, ressortait dans l'analyse multivariée, comme facteur pronostique sur le contrôle local (HR=4.9, IC95%=[1.3 – 18.5], p=0.02), le contrôle régional (HR=3.43, IC95%=[1.08 – 10.93], p=0.04) et sur le contrôle métastatique (HR=4.74, IC95%=[2.09 – 10.77], p=0.0002).

De nombreuses études ont rapporté un moins bon contrôle tumoral en cas de tumeurs de stade T2 comparativement aux tumeurs de stade T1, et ces résultats se traduisaient parfois en termes de survie.

Ces données sont basées sur la classification TNM qui tient compte du plus grand diamètre transversal. Or, le volume tumoral semble plus pertinent car il prend en considération la forme tumorale dans ses 3 dimensions et reflète probablement mieux le nombre total de cellules tumorales. Nous avons choisi d'utiliser l'ITV plutôt que le GTV car le contourage était pratiqué sur un scanner 4D et les volumes étaient directement disponibles sur le logiciel de planification de traitement.

Dans une étude publiée en 2013 par Allibhai et al<sup>153</sup>, un diamètre tumoral maximal ainsi qu'un volume du GTV importants étaient associés à un moins bon contrôle tumoral régional et métastatique, ainsi qu'une moins bonne survie globale, survie spécifique et survie sans progression. Le seuil retrouvé pour le diamètre maximal était de 2.8cm et pour le volume du GTV de 11.79cc. Dans l'étude de Baumann et al. publiée en 2006<sup>154</sup>, un seuil de 26cc pour le GTV était corrélé au contrôle local.

Ces seuils sont bien-sûr à interpréter avec précautions, car ils dépendent de la population d'étude, les tailles tumorales médianes pouvant varier d'une population à une autre. De plus, la BED peut être un facteur de confusion important lorsque l'on étudie l'influence de la taille tumorale sur le devenir du patient : en effet, un schéma de fractionnement adapté au risque de toxicité, basé entre autres sur la taille tumorale, conduit à réduire la BED pour les tumeurs de stade T2 en comparaison aux tumeurs de stade T1. Plusieurs études ont montré l'importance de maintenir une BED plus importante dans le cas de tumeurs de stade T2<sup>148,149</sup>.

Dans notre étude, l'ITV ne ressortait pas comme un facteur associé à la survie globale ni la survie sans progression. Ceci peut s'expliquer par la distribution hétérogène de notre population, avec à la fois des tumeurs de stades précoces et des tumeurs métastatiques.

## **TEP-FDG pré-thérapeutique**

Dans notre étude, la SUVmax pré-thérapeutique ne ressortait pas sur la survie ni sur les rechutes. Elle était recueillie à partir des comptes rendus du dernier TEP-FDG précédant la radiothérapie sur des examens pratiqués dans différents centres, avec des appareils et des protocoles d'acquisition différents, ce qui a pu influencer ces résultats.

Plusieurs méta-analyses ont retrouvé une association péjorative entre cette valeur et le pronostic des patients atteints d'un CBNPC<sup>155,156,157,158</sup> : une SUVmax élevée était corrélée à une moins bonne survie globale et un taux de rechutes plus important, quelsoit le traitement (chirurgie, radiothérapie conformationnelle classique ou stéréotaxie).

Cette association restait significative quelsoit le stade, l'histologie ou la taille tumorale, mais semblait plus marquée en cas de tumeur de petite taille<sup>158</sup>. En effet, la SUVmax étant mesurée sur un seul voxel, elle transmet une information partielle sur l'activité métabolique de la tumeur et il est probable qu'à un stade plus avancé, elle ne reflète pas l'hétérogénéité métabolique de la tumeur dans son ensemble. De nouvelles mesures volumétriques ont donc été développées, telles que le MTV (Total Metabolic Tumor Volume) correspondant au volume tumoral hyper métabolique, et le TLG (Total Lesion Glycolysis) correspondant au produit du SUVmoyen et du MTV, combinant ainsi des données volumétriques et métaboliques. Une méta-analyse publiée par Im et al. en 2015<sup>159</sup> retrouvait une

association péjorative entre le MTV et le TLG et le pronostic des patients. Ces valeurs semblaient plus informatives que le SUVmax en cas de tumeurs de plus de 3cm<sup>160</sup>.

## **Carcinomes à petites cellules**

Dans le cas des carcinomes à petites cellules de stade I, le NCCN recommande un traitement chirurgical suivi d'une chimiothérapie en l'absence d'envahissement ganglionnaire ou d'une radio-chimiothérapie post-opératoire en cas d'envahissement ganglionnaire.

La radiothérapie stéréotaxique a fait clairement la preuve de son efficacité pour les CBNPC de stades précoces et inopérables. En revanche, très peu de données existent dans la littérature concernant la radiothérapie stéréotaxique comme alternative à la chirurgie pour les carcinomes à petites cellules de stades T1-T2N0M0. Il s'agit principalement d'études rétrospectives<sup>161,162,163,164</sup>, en dehors d'une étude prospective de phase II de faible effectif.<sup>165</sup>. Les résultats de ces études sont résumés dans le **Tableau 13**.

Elles n'ont pu comparer la survie globale et la survie sans progression avec des patients porteurs de carcinomes non à petites cellules, car il ne s'agissait pas d'études contrôlées. Dans notre étude, malgré le faible nombre de carcinome à petites cellules (5 tumeurs), cette histologie ressortait dans l'analyse multivariée comme facteur de mauvais pronostic sur la survie globale, comparativement à toutes les autres histologies confondues, avec un HR à 6.84 IC95%=[1,81 – 25,93], p=0,005 (40% vs 75.6%, survie médiane à 8 mois vs non atteinte) et sur la survie sans progression, avec un HR à 5.88, IC95%=[1,78 – 19,44], p=0,04 (20% vs 36%, PFS médiane à 4 mois vs 28 mois).

3 tumeurs étaient de stade I et 2 tumeurs étaient de stade IV oligo-métastatiques. 2 des 3 patients porteurs d'une tumeur de stade I ont reçu une chimiothérapie (néoadjuvante). 1 des 2 patients porteur d'une tumeur de stade IV a reçu une chimiothérapie (néoadjuvante).

Bien que l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie stéréotaxique semble améliorer à la fois la survie globale et la survie spécifique<sup>161,162,163,164,165</sup>, des études contrôlées randomisées sont nécessaires et le temps optimal de cette chimiothérapie reste à définir (néoadjuvante, concomitante à la radiothérapie stéréotaxique ou adjuvante ?).

L'association d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie stéréotaxique semble être bien tolérée, avec un taux de toxicités de grade 3 au maximum à 13.8% dans l'étude de phase II<sup>165</sup>.

Dans notre étude, aucun des 5 patients n'a eu de toxicité grade 3 ou plus. Cependant ces données restent à pondérer avec un recul limité à 3 ans.

**Tableau 13. Etudes publiées sur la radiothérapie stéréotaxique des carcinomes à petites cellules de stades I.**

	Type d'étude	Effectif	Traitement	Survies	Toxicités Grades 3 et +
<b>Li et al<sup>166</sup>. 2014</b>	Phase II Prospective	29 patients	<u>Stéréotaxie</u> 40-45 Gy/ 10 fractions  <u>Chimiothérapie</u> concomitante : Cisplatine - Etoposide	OS médiane : 27 mois  PFS médiane : 12 mois	13,8% (Grades 3 uniquement)
<b>Shioyama et al<sup>164</sup>. 2015</b>	Rétrospective Multicentrique	64 patients	<u>Stéréotaxie</u> 35-60Gy / 3 - 19 fractions  <u>Chimiothérapie</u> concomitante : Sels de platine – Etoposide	OS à 2 ans : 76.3%  PFS à 2 ans : 49.3% 66.7% (chimiothérapie) à 22.2% (pas de chimiothérapie)	0%
<b>Ly et al<sup>163</sup>. 2014</b>	Rétrospective Monocentrique	8 patients	<u>Stéréotaxie</u> 50Gy / 4 fractions  <u>Chimiothérapie</u> Adjuvante	OS à 3 ans : 37% 60% (si chimiothérapie)  PFS à 3 ans : 38% 60% (si chimiothérapie)	NA
<b>Shioyama et al<sup>167</sup>. 2013</b>	Rétrospective Monocentrique	8 patients	<u>Stéréotaxie</u> 48Gy / 4 fractions  <u>Chimiothérapie</u> concomitante : Carboplatine - Etoposide ou Cisplatine - Irinotecan	OS à 3 ans : 72%  PFS à 3 ans : 71%	0%
<b>Videtic et al<sup>162</sup>. 2013</b>	Rétrospective Monocentrique	6 patients	<u>Stéréotaxie</u> 60Gy / 3 fractions ou 50Gy / 5 fractions  <u>Chimiothérapie</u> concomitante : Sels de platine – Etoposide	OS à 1 an : 63%  PFS à 1 an : 75%	0 %

## Mutations KRAS

Une mutation KRAS est retrouvée dans 15-30% des adénocarcinomes pulmonaires et de nombreuses études ont montré son impact péjoratif sur la survie globale.

Une Méta-analyse de 41 études et 6393 patients, publiée en 2013 par Meng et al<sup>9</sup>, retrouve cet effet délétère sur la survie globale, et ceci quelquesoit le stade tumoral. L'effet semble même plus marqué en présence d'une tumeur de stade I (HR : 1,81, IC95%=[1,36 – 2,39]) que d'une tumeur de stade IIIB-IV (HR : 1,30, IC95%=[0,99-1,71]).

Chez les patients traités par radiothérapie conformationnelle pour une tumeur de stade III, la présence d'une mutation KRAS ressortait comme un facteur de mauvais pronostic sur les rechutes métastatiques et la survie globale<sup>10-11</sup>.

Concernant les patients traités par radiothérapie stéréotaxique, à notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à ce sujet<sup>168</sup>. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 75 patients et 79 tumeurs de stades IA à IIA, avec un suivi médian de 18.8 mois.

Le génotype était connu pour 10 tumeurs : 7 portaient une mutation KRAS et 3 étaient sauvages pour KRAS. La survie globale n'était pas significativement différente chez les patients porteurs d'une mutation KRAS en comparaison à l'ensemble des autres patients (sauvages pour KRAS ou biologie moléculaire inconnue). En revanche, la survie spécifique était significativement moins bonne, dans l'analyse multivariée, pour les patients porteurs d'une mutation KRAS, avec un HR=10.3, IC95%=[2.3 - 45.6], p=0.0022.

Dans notre étude, la biologie moléculaire était connue pour 28 tumeurs : 21 tumeurs de stades localisés et 7 tumeurs de stade oligo-métastatiques. 9 tumeurs portaient une mutation KRAS et étaient bien distribuées entre les stades localisés (4 tumeurs) et les stades métastatiques (5 tumeurs).

En analyse multivariée, les rechutes métastatiques étaient significativement plus importantes pour les tumeurs mutées KRAS en comparaison à l'ensemble des autres tumeurs (sauvages pour KRAS ou biologie moléculaire inconnue), avec un HR=3.21, IC95%=[1.05 – 9.84], p=0.04.

Les rechutes ganglionnaires étaient également significativement plus importantes pour les tumeurs mutées KRAS, avec un HR=6.61, IC95%=[1.64 – 26.62], p=0.008.

Enfin, la survie sans progression était elle aussi significativement altérée chez les patients porteurs d'une tumeur mutée KRAS, avec un HR=3.89, IC95%=[1.48 – 10.24], p=0.006.

Ces résultats ne peuvent être expliqués par une différence concernant la BED, celle-ci étant parfaitement équivalente dans les 2 groupes (Médiane à 115,5 Gy) ; ni par une différence en volume de l'ITV, celui-ci étant plus petit dans le groupe des tumeurs mutées pour KRAS (médiane à 7cc vs 9,6cc). Alors que l'on n'observe pas de différence significative sur le contrôle local selon le statut KRAS, l'une des

hypothèses pourrait être que les tumeurs mutées pour KRAS présentent un potentiel micrométastatique plus important.

Une des limites à ces résultats, est le fait d'avoir comparé les tumeurs porteuses de la mutation KRAS avec l'ensemble des autres tumeurs (tumeurs dont la biologie moléculaire est connue et retrouve un statut KRAS sauvage ou tumeurs dont la biologie moléculaire n'est pas connue). En effet, il a pu exister un biais d'échantillonnage : avec des mutations KRAS non détectées dans le groupe contrôle, l'échantillon des 9 tumeurs mutées pour KRAS pourrait ne pas être représentatif du devenir de l'ensemble des tumeurs mutées pour KRAS.

Néanmoins, cette méthode permet de garder une certaine puissance statistique dans l'analyse multivariée. En effet, le nombre d'évènements survenus était insuffisant dans le sous-groupe des 28 tumeurs avec une biologie moléculaire connue, pour permettre une analyse multivariée.

De plus, l'absence de biopsie ou l'insuffisance de matériel histologique pour permettre le génotypage sont pratiques courantes dans cette population de patients au terrain respiratoire fragile et avec des tumeurs de petites tailles. Cette comparaison reflète donc une réalité clinique. C'est cette méthode qui a été utilisée dans l'étude de Mak et al<sup>168</sup>.

Bien que les rechutes semblent plus élevées en présence d'une mutation KRAS, ces résultats, issus de données rétrospectives, sont à interpréter avec précaution. S'ils venaient à se confirmer dans des études prospectives, ils pourraient soulever la question d'une sélection par la biologie moléculaire des patients qui bénéficieraient le plus d'une radiothérapie stéréotaxique ou d'une éventuelle chimiothérapie à visée de contrôle systémique.

## **Toxicité**

Lorsque l'imputabilité de la radiothérapie stéréotaxique n'a pas pu être totalement écartée, la toxicité a été considérée comme post-radique. Ceci a pu entraîner une surestimation des toxicités respiratoires de grades 3-5. En effet, la survenue de complications respiratoires n'est pas rare chez des patients atteints d'une BPCO sévère, et ceci même en l'absence d'irradiation. L'étude de Janssen-Heijnen et al<sup>169</sup>, publiée en 2015, sur 72 021 patients du registre national des Pays-Bas, retrouvait une mortalité non spécifique qui augmentait à distance du diagnostic et avec l'âge. La proportion de patients qui décédaient des suites de leur BPCO pouvait atteindre 19%.

## CONCLUSION

---

Cette étude retrouve les données publiées dans la littérature concernant les facteurs prédictifs de rechutes après radiothérapie stéréotaxique pour une tumeur primitive pulmonaire : à savoir une association significative entre la BED et le risque de rechutes locales; ainsi qu'une association significative entre le volume de l'ITV et le risque de rechutes locales, ganglionnaires ou métastatiques, avec un seuil de 20cc. Une attention particulière doit donc être portée sur la BED, particulièrement en cas de tumeurs volumineuses.

Par ailleurs, cette étude suggère une association péjorative entre la présence d'une mutation KRAS sur la lésion traitée et le risque de rechutes ganglionnaires ou métastatiques, ainsi que sur la survie sans progression. Des données de biologie moléculaire issues d'études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
2. Epidemiologie nationale du cancer du poumon – Données essentielles. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/34-epidemiologie-nationale-cancer-poumon-donnees-essentielles.html>.
3. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Prediction 2020. [http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection\\_pop=66250&Text-p=France+%28metropolitan%29&selection\\_cancer=15110&Text-c=Lung&pYear=8&type=0&>window=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=66250&Text-p=France+%28metropolitan%29&selection_cancer=15110&Text-c=Lung&pYear=8&type=0&>window=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0).
4. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. HAS 2013. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide\\_k\\_bronchopulmonaires\\_finalweb\\_091013.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb_091013.pdf).
5. National Lung Screening Trial Research Team *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* **365**, 395–409 (2011).
6. Horeweg, N. *et al.* Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol.* **15**, 1342–1350 (2014).
7. Barlesi, F. *et al.* Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond. Engl.* **387**, 1415–1426 (2016).
8. Mascaux, C. *et al.* The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br. J. Cancer* **92**, 131–139 (2005).
9. Meng, D. *et al.* Prognostic value of K-RAS mutations in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Lung Cancer* **81**, 1–10 (2013).
10. Hallqvist, A. *et al.* Mutated KRAS Is an Independent Negative Prognostic Factor for Survival in NSCLC Stage III Disease Treated with High-Dose Radiotherapy. *Lung Cancer Int.* **2012**, 1–6 (2012).
11. Yagishita, S. *et al.* Impact of KRAS mutation on response and outcome of patients with stage III non-squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* **106**, 1402–1407 (2015).
12. Raz, D. J. *et al.* Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* **132**, 193–199 (2007).
13. Rowell, N. P. & Williams, C. J. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* **56**, 628–638 (2001).
14. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN guidelines. Version 4.2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
15. Vansteenkiste, J. *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **25**, 1462–1474 (2014).
16. Palma, D. *et al.* Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 5153–5159 (2010).
17. Jeppesen, S. S., Schytte, T., Jensen, H. R., Brink, C. & Hansen, O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: an updated retrospective study on local failure and survival rates. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **52**, 1552–1558 (2013).
18. Stereotactic Precision And Conventional Radiotherapy Evaluation (SPACE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920789>.
19. Hypofractionated Radiotherapy (Stereotactic) Versus Conventional Radiotherapy for Inoperable Early Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CHISEL) - Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01014130>.

20. Soldà, F. *et al.* Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother. Oncol.* **109**, 1–7 (2013).
21. Bi, N., Shedden, K., Zheng, X. & Kong, F.-M. (Spring). Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Pooled Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol.* **95**, 1378–1390 (2016).
22. Navarro-Martin, A. *et al.* Phase II Trial of SBRT for Stage I NSCLC: Survival, Local Control, and Lung Function at 36 Months. *J. Thorac. Oncol.* **11**, 1101–1111 (2016).
23. Ubels, R. J. *et al.* Quality of life during 5 years after stereotactic radiotherapy in stage I non-small cell lung cancer. *Radiat. Oncol.* **10**, (2015).
24. van der Voort van Zyp, N. C. *et al.* Quality of Life After Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **77**, 31–37 (2010).
25. Nagata, Y. *et al.* Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int. J. Radiat. Oncol.* **93**, 989–996 (2015).
26. Videtic, G. M. M. *et al.* A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int. J. Radiat. Oncol.* **93**, 757–764 (2015).
27. Bral, S. *et al.* Prospective, Risk-Adapted Strategy of Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Phase II Trial. *Int. J. Radiat. Oncol.* **80**, 1343–1349 (2011).
28. Timmerman, R. *et al.* Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *Jama* **303**, 1070–1076 (2010).
29. Ricardi, U. *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial. *Lung Cancer* **68**, 72–77 (2010).
30. Kopek, N. *et al.* Co-morbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol.* **93**, 402–407 (2009).
31. Hoyer, M. *et al.* Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **66**, S128–S135 (2006).
32. Baumann, P. *et al.* Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* **27**, 3290–3296 (2009).
33. Baumann, P. *et al.* Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer – A first report of toxicity related to COPD/CVD in a non-randomized prospective phase II study. *Radiother. Oncol.* **88**, 359–367 (2008).
34. Fakiris, A. J. *et al.* Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Four-Year Results of a Prospective Phase II Study. *Int. J. Radiat. Oncol.* **75**, 677–682 (2009).
35. Timmerman, R. *et al.* Excessive Toxicity When Treating Central Tumors in a Phase II Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **24**, 4833–4839 (2006).
36. Henderson, M. A. *et al.* A Pilot Trial of Serial 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Hypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* **76**, 789–795 (2010).
37. Henderson, M. *et al.* Baseline Pulmonary Function as a Predictor for Survival and Decline in Pulmonary Function Over Time in Patients Undergoing Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **72**, 404–409 (2008).
38. Koto, M. *et al.* A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol.* **85**, 429–434 (2007).
39. Nagata, Y. *et al.* Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int. J. Radiat. Oncol.* **63**, 1427–1431 (2005).
40. Zimmermann, F. B. *et al.* Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol.* **45**, 796–801 (2006).

41. Olsen, J. R. *et al.* Dose–Response for Stereotactic Body Radiotherapy in Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **81**, e299–e303 (2011).
42. McGarry, R. C., Papiez, L., Williams, M., Whitford, T. & Timmerman, R. D. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non–small-cell lung carcinoma: Phase I study. *Int. J. Radiat. Oncol.* **63**, 1010–1015 (2005).
43. Hoopes, D. J. *et al.* FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **56**, 229–234 (2007).
44. Timmerman, R. *et al.* Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest J.* **124**, 1946–1955 (2003).
45. Hof, H. *et al.* Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non–small-cell lung cancer (NSCLC). *Int. J. Radiat. Oncol.* **56**, 335–341 (2003).
46. Taremi, M. *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Medically Inoperable Lung Cancer: Prospective, Single-Center Study of 108 Consecutive Patients. *Int. J. Radiat. Oncol.* **82**, 967–973 (2012).
47. Widder, J., Postmus, D., Ubbels, J. F., Wiegman, E. M. & Langendijk, J. A. Survival and Quality of Life After Stereotactic or 3D-Conformal Radiotherapy for Inoperable Early-Stage Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **81**, e291–e297 (2011).
48. Senthil, S., Lagerwaard, F. J., Haasbeek, C. J., Slotman, B. J. & Senan, S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* **13**, 802–809 (2012).
49. Guckenberger, M. *et al.* Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non–small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J. Thorac. Oncol.* **8**, 1050–1058 (2013).
50. Guckenberger, M. *et al.* Dose–Response Relationship for Image-Guided Stereotactic Body Radiotherapy of Pulmonary Tumors: Relevance of 4D Dose Calculation. *Int. J. Radiat. Oncol.* **74**, 47–54 (2009).
51. Davis, J. N. *et al.* Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: clinical outcomes from a National Patient Registry. *J. Radiat. Oncol.* **4**, 55–63 (2015).
52. Klement, R. J. *et al.* Prediction of Early Death in Patients with Early-Stage NSCLC–Can We Select Patients without a Potential Benefit of SBRT as a Curative Treatment Approach? *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **11**, 1132–1139 (2016).
53. Kestin, L. *et al.* Dose–response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered via online image guidance. *Radiother. Oncol.* **110**, 499–504 (2014).
54. Grills, I. S. *et al.* A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non–small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J. Thorac. Oncol.* **7**, 1382–1393 (2012).
55. Ricardi, U. *et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy for stage I histologically proven non-small cell lung cancer: An Italian multicenter observational study. *Lung Cancer* **84**, 248–253 (2014).
56. Baumann, P. *et al.* Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **45**, 787–795 (2006).
57. Tsurugai, Y., Kozuka, T., Ishizuka, N. & Oguchi, M. Relationship between the consolidation to maximum tumor diameter ratio and outcomes following stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **92**, 47–52 (2016).
58. Spratt, D. E. *et al.* Recurrence Patterns and Second Primary Lung Cancers After Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer: Implications for Surveillance. *Clin. Lung Cancer* **17**, 177–183.e2 (2016).
59. Shaverdian, N. *et al.* Pretreatment Immune Parameters Predict for Overall Survival and Toxicity in Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Clin. Lung Cancer* **17**, 39–46 (2016).
60. Bibault, J.-E. *et al.* Adapted Prescription Dose for Monte Carlo Algorithm in Lung SBRT: Clinical Outcome on 205 Patients. *PLOS ONE* **10**, e0133617 (2015).
61. Kohutek, Z. A. *et al.* FDG-PET maximum standardized uptake value is prognostic for recurrence and survival after stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **89**, 115–120 (2015).

62. Shibamoto, Y. *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy Using a Radiobiology-Based Regimen for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Five-Year Mature Results. *J. Thorac. Oncol.* **10**, 960–964 (2015).
63. Shibamoto, Y. *et al.* Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I nonsmall cell lung cancer: A multicenter study. *Cancer* **118**, 2078–2084 (2012).
64. Baba, F. *et al.* Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat. Oncol.* **5**, 1 (2010).
65. Bahig, H. *et al.* Excellent Cancer Outcomes Following Patient-adapted Robotic Lung SBRT But a Case for Caution in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Technol. Cancer Res. Treat.* **14**, 667–676 (2015).
66. Heal, C. *et al.* Definitive Treatment of Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer with Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in a Community Cancer Center Setting. *Front. Oncol.* **5**, (2015).
67. Hamaji, M. *et al.* Treatment and Prognosis of Isolated Local Relapse after Stereotactic Body Radiotherapy for Clinical Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Importance of Salvage Surgery. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **10**, 1616–1624 (2015).
68. Matsuo, Y. *et al.* Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **50**, 2932–2938 (2014).
69. Matsuo, Y. *et al.* Evaluation of dynamic tumour tracking radiotherapy with real-time monitoring for lung tumours using a gimbal mounted linac. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **112**, 360–364 (2014).
70. Versteegen, N. E. *et al.* Patterns of Disease Recurrence after SABR for Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Optimizing Follow-Up Schedules for Salvage Therapy. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **10**, 1195–1200 (2015).
71. Lagerwaard, F. J. *et al.* Patient-reported quality of life after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **7**, 1148–1154 (2012).
72. Bongers, E. M., Haasbeek, C. J. A., Lagerwaard, F. J., Slotman, B. J. & Senan, S. Incidence and risk factors for chest wall toxicity after risk-adapted stereotactic radiotherapy for early-stage lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **6**, 2052–2057 (2011).
73. Lagerwaard, F. J., Haasbeek, C. J. A., Smit, E. F., Slotman, B. J. & Senan, S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70**, 685–692 (2008).
74. Marwaha, G., Stephans, K. L., Woody, N. M., Reddy, C. A. & Videtic, G. M. M. Lung Stereotactic Body Radiation Therapy: Regional Nodal Failure Is Not Predicted by Tumor Size. *J. Thorac. Oncol.* **9**, 1693–1697 (2014).
75. Chang, J. Y. *et al.* Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Centrally Located Early Stage or Isolated Parenchymal Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer: How to Fly in a ‘No Fly Zone’. *Int. J. Radiat. Oncol.* **88**, 1120–1128 (2014).
76. Chang, J. Y. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy: A potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer: SABR in Multiple Primary Lung Cancer. *Cancer* **119**, 3402–3410 (2013).
77. Chang, J. Y. *et al.* Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat. Oncol.* **7**, 1 (2012).
78. Jeppesen, S. S., Schytte, T., Jensen, H. R., Brink, C. & Hansen, O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: An updated retrospective study on local failure and survival rates. *Acta Oncol.* **52**, 1552–1558 (2013).
79. Inoue, T. *et al.* Stereotactic body radiotherapy using gated radiotherapy with real-time tumor-tracking for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat. Oncol.* **8**, 1 (2013).
80. Takeda, A. *et al.* Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for solitary pulmonary nodules clinically diagnosed as lung cancer with no pathological confirmation: Comparison with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **77**, 77–82 (2012).
81. Takeda, A. *et al.* Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. *Lung*

*Cancer* **79**, 248–253 (2013).

82. Takeda, A. *et al.* Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy for Octogenarians With Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **86**, 257–263 (2013).
83. Takeda, A. *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Lung Cancer at a Dose of 50 Gy Total in Five Fractions to the Periphery of the Planning Target Volume Calculated Using a Superposition Algorithm. *Int. J. Radiat. Oncol.* **73**, 442–448 (2009).
84. Bollineni, V. R., Widder, J., Pruim, J., Langendijk, J. A. & Wiegman, E. M. Residual 18F-FDG-PET Uptake 12 Weeks After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Predicts Local Control. *Int. J. Radiat. Oncol.* **83**, e551–e555 (2012).
85. Chang, J. Y. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* **16**, 630–637 (2015).
86. Grills, I. S. *et al.* Outcomes After Stereotactic Lung Radiotherapy or Wedge Resection for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 928–935 (2010).
87. Mohammed, N. *et al.* Radiographic and metabolic response rates following image-guided stereotactic radiotherapy for lung tumors. *Radiother. Oncol.* **99**, 18–22 (2011).
88. Wang, J., Zuo, Z., Zhang, H., Li, W. & Wang, K. [Comparison of Clinical Outcomes of VATS and SBRT in the Treatment of NSCLC]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi Chin. J. Lung Cancer* **19**, 136–146 (2016).
89. Zheng, X. *et al.* Survival Outcome After Stereotactic Body Radiation Therapy and Surgery for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol.* **90**, 603–611 (2014).
90. Rosen, J. E. *et al.* Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy patients with stage I lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **152**, 44–54.e9 (2016).
91. Puri, V. *et al.* Treatment Outcomes in Stage I Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **10**, 1776–1784 (2015).
92. Nanda, R. H. *et al.* Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non-small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: A National Cancer Data Base analysis: Early Stage SBRT for Elderly NSCLC. *Cancer* **121**, 4222–4230 (2015).
93. Liu, H.-W. *et al.* Outcomes in stage I non-small cell lung cancer following the introduction of stereotactic body radiotherapy in Alberta – A population-based study. *Radiother. Oncol.* **117**, 71–76 (2015).
94. Yu, J. B. *et al.* Comparative effectiveness of surgery and radiosurgery for stage I non-small cell lung cancer: Surgery and SBRT for Stage I NSCLC. *Cancer* **121**, 2341–2349 (2015).
95. Ezer, N. *et al.* Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy versus Limited Resection in Older Patients with Early-Stage Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **10**, 1201–1206 (2015).
96. Shirvani, S. M. *et al.* Lobectomy, Sublobar Resection, and Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancers in the Elderly. *JAMA Surg.* **149**, 1244 (2014).
97. Palma, D. *et al.* Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: A population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother. Oncol.* **101**, 240–244 (2011).
98. Varlotto, J. *et al.* Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery: Comparison of SBRT to Surgery in NSCLC. *Cancer* **119**, 2683–2691 (2013).
99. Nakagawa, T., Negoro, Y., Matsuoka, T., Okumura, N. & Dodo, Y. Comparison of the outcomes of stereotactic body radiotherapy and surgery in elderly patients with cT1-2N0M0 non-small cell lung cancer. *Respir. Investig.* **52**, 221–226 (2014).
100. van den Berg, L. L., Klinkenberg, T. J., Groen, H. J. M. & Widder, J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J. Thorac. Oncol.* **10**, 826–831 (2015).
101. Mokhles, S. *et al.* Survival and Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I–II Treated Surgically or with Stereotactic Body Radiotherapy: Patient and Tumor-Specific Factors Affect the Prognosis. *Ann. Surg. Oncol.* **22**, 316–323 (2015).
102. Hamaji, M. *et al.* Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy Versus Stereotactic Radiotherapy for Stage I Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **99**, 1122–1129 (2015).
103. Versteegen, N. E. *et al.* Stage I–II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann. Oncol.* **24**, 1543–1548 (2013).

104. Robinson, C. G. *et al.* Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **8**, 192–201 (2013).
105. Puri, V. *et al.* A comparison of surgical intervention and stereotactic body radiation therapy for stage I lung cancer in high-risk patients: A decision analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **143**, 428–436 (2012).
106. Crabtree, T. D. *et al.* Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **140**, 377–386 (2010).
107. Stereotactic Body Radiation for Consolidation After Standard Chemoradiation for Stage 3 Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01656460>.
108. Image-Guided Hypofractionated Radiation Therapy With Stereotactic Body Radiation Therapy Boost and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed By Surgery. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345851>.
109. Stereotactic Body Radiation Therapy in Stage II/III Non Small Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657617>.
110. Hypofractionated Boost Before Chemoradiation for Patients With Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer Unsuitable for Surgery. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02262325>.
111. Stereotactic Body Radiation Therapy After Surgery in Treating Patients With Stage III-IV Non-small Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01781741>.
112. Study of the Efficacy of SBRT on Unresectable Peripheral Primary Tumor. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400424>.
113. Tucker, M. A. *et al.* Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. *J. Natl. Cancer Inst.* **89**, 1782–1788 (1997).
114. Reck, M. *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **25 Suppl 3**, iii27–39 (2014).
115. Creach, K. M., Bradley, J. D., Mahasittiwat, P. & Robinson, C. G. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of multiple primary lung cancers. *Radiother. Oncol.* **104**, 19–22 (2012).
116. Griffioen, G. H. M. J. *et al.* Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother. Oncol.* **107**, 403–408 (2013).
117. Loukeri, A. A., Kampolis, C. F., Ntokou, A., Tsoukalas, G. & Syrigos, K. Metachronous and Synchronous Primary Lung Cancers: Diagnostic Aspects, Surgical Treatment, and Prognosis. *Clin. Lung Cancer* **16**, 15–23 (2015).
118. Ashworth, A., Rodrigues, G., Boldt, G. & Palma, D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* **82**, 197–203 (2013).
119. Corbin, K. S., Hellman, S. & Weichselbaum, R. R. Extracranial oligometastases: a subset of metastases curable with stereotactic radiotherapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 1384–1390 (2013).
120. Yamashita, H. *et al.* Lung stereotactic radiotherapy for oligometastases: comparison of oligo-recurrence and sync-oligometastases. *Jpn. J. Clin. Oncol.* (2016). doi:10.1093/jjco/hyw047
121. Takahashi, W. *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Metastatic Lung Cancer as Oligo-Recurrence: An Analysis of 42 Cases. *Pulm. Med.* **2012**, 1–5 (2012).
122. Pastorino, U. *et al.* Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **113**, 37–49 (1997).
123. Salama, J. K. *et al.* Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: Final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* **118**, 2962–2970 (2012).
124. Solanki, A. A. *et al.* The utility of FDG-PET for assessing outcomes in oligometastatic cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy: a cohort study. *Radiat. Oncol.* **7**, 1 (2012).
125. Lee, M. T. *et al.* Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Metastases. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1585–1591 (2009).
126. Wang, X. S. *et al.* Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* **13**, 395–402 (2012).
127. Garg, A. K. *et al.* Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases: Spinal SBRT, Spine Metastases. *Cancer* **118**, 5069–5077 (2012).
128. Rusthoven, K. E. *et al.* Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation

Therapy for Liver Metastases. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1572–1578 (2009).

129. Kavanagh, B. D. *et al.* Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol.* **45**, 848–855 (2006).

130. Rusthoven, K. E. *et al.* Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1579–1584 (2009).

131. Okunieff, P. *et al.* Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol.* **45**, 808–817 (2006).

132. Navarria, P. *et al.* Stereotactic body radiotherapy (sbrt) in lung oligometastatic patients: role of local treatments. *Radiat. Oncol.* **9**, 1 (2014).

133. Milano, M. T., Katz, A. W., Zhang, H. & Okunieff, P. Oligometastases Treated With Stereotactic Body Radiotherapy: Long-Term Follow-Up of Prospective Study. *Int. J. Radiat. Oncol.* **83**, 878–886 (2012).

134. Milano, M. T., Zhang, H., Metcalfe, S. K., Muhs, A. G. & Okunieff, P. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* **115**, 601–608 (2009).

135. Milano, M. T. *et al.* A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* **112**, 650–658 (2008).

136. Collen, C. *et al.* Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **25**, 1954–1959 (2014).

137. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01185639>.

138. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors (SABR-COMET) (SABR-COMET). [inicaltrials.gov/ct2/show/NCT01446744](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01446744).

139. Palma, D. A. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): Study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* **12**, 305 (2012).

140. Lim, S. H. *et al.* A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **26**, 762–768 (2015).

141. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (SARON). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02417662>.

142. Lim, S. H. *et al.* A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* **26**, 762–768 (2015).

143. De Ruyscher, D. *et al.* Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: Long-term results of a prospective phase II trial (NCT01282450). *J. Thorac. Oncol.* **7**, 1547–1555 (2012).

144. Collen, C. *et al.* Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann. Oncol.* **25**, 1954–1959 (2014).

145. Ashworth, A. B. *et al.* An Individual Patient Data Metaanalysis of Outcomes and Prognostic Factors After Treatment of Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin. Lung Cancer* **15**, 346–355 (2014).

146. Ashworth, A., Rodrigues, G., Boldt, G. & Palma, D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* **82**, 197–203 (2013).

147. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).

148. Zhang, J. *et al.* Which Is the Optimal Biologically Effective Dose of Stereotactic Body Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer? A Meta-Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol.* **81**, e305–e316 (2011).

149. Koshy, M., Malik, R., Weichselbaum, R. R. & Sher, D. J. Increasing Radiation Therapy Dose Is Associated With Improved Survival in Patients Undergoing Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **91**, 344–350 (2015).

150. Onishi, H. *et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small

- cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J. Thorac. Oncol.* **2**, S94–S100 (2007).
151. Mehta, N. *et al.* Stereotactic body radiation therapy and 3-dimensional conformal radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: A pooled analysis of biological equivalent dose and local control. *Pract. Radiat. Oncol.* **2**, 288–295 (2012).
  152. Kim, M.-S. *et al.* Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat. Oncol. J.* **33**, 265 (2015).
  153. Allibhai, Z. *et al.* The Impact of Tumor Size on Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **87**, 1064–1070 (2013).
  154. Baumann, P. *et al.* Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. A retrospective analysis of patients treated in the Nordic countries. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **45**, 787–795 (2006).
  155. Na, F. *et al.* Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **9**, 834–842 (2014).
  156. Paesmans, M. *et al.* Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **5**, 612–619 (2010).
  157. Berghmans, T. *et al.* Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **3**, 6–12 (2008).
  158. Liu, J. *et al.* Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PloS One* **11**, e0146195 (2016).
  159. Im, H.-J. *et al.* Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42**, 241–251 (2015).
  160. Satoh, Y., Onishi, H., Nambu, A. & Araki, T. Volume-based parameters measured by using FDG PET/CT in patients with stage I NSCLC treated with stereotactic body radiation therapy: prognostic value. *Radiology* **270**, 275–281 (2014).
  161. Shioyama, Y. *et al.* Clinical results of stereotactic body radiotherapy for Stage I small-cell lung cancer: a single institutional experience. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* **54**, 108–112 (2013).
  162. Videtic, G. M. M. *et al.* Stereotactic body radiation therapy-based treatment model for stage I medically inoperable small cell lung cancer. *Pract. Radiat. Oncol.* **3**, 301–306 (2013).
  163. Ly, N. B. Stereotactic body radiation therapy for stage I small cell lung cancer: a single institutional case series and review of the literature. *J. Radiat. Oncol.* **3**, 285–291 (2014).
  164. Shioyama, Y. Multi-institutional Retrospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer: Japan Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **93**, S101 (2015).
  165. Li, C. *et al.* Stereotactic body radiotherapy with concurrent chemotherapy extends survival of patients with limited stage small cell lung cancer: a single-center prospective phase II study. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* **31**, 369 (2014).
  166. Li, C. *et al.* Stereotactic body radiotherapy with concurrent chemotherapy extends survival of patients with limited stage small cell lung cancer: a single-center prospective phase II study. *Med. Oncol.* **31**, (2014).
  167. Shioyama, Y. *et al.* Clinical results of stereotactic body radiotherapy for Stage I small-cell lung cancer: a single institutional experience. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* **54**, 108–112 (2013).
  168. Mak, R. H. *et al.* Outcomes by Tumor Histology and KRAS Mutation Status After Lung Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin. Lung Cancer* **16**, 24–32 (2015).
  169. Janssen-Heijnen, M. L. G., van Erning, F. N., De Ruyscher, D. K., Coebergh, J. W. W. &

Groen, H. J. M. Variation in causes of death in patients with non-small cell lung cancer according to stage and time since diagnosis. *Ann. Oncol.* **26**, 902–907 (2015).

## RESUME

---

### **Radiothérapie stéréotaxique pulmonaire des tumeurs primitives bronchiques : étude de cohorte rétrospective de 136 patients et 156 lésions et impact de la biologie moléculaire**

**Introduction :** La radiothérapie stéréotaxique pulmonaire est une alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique de stade précoce inopérables et permet une intensification thérapeutique chez les patients oligométastatiques. L'objectif de notre étude était de rechercher les facteurs cliniques, histologiques, moléculaires ou dosimétriques prédictifs de rechutes.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, menée sur une cohorte de patients consécutifs atteints de cancer bronchique primitif et traités par radiothérapie stéréotaxique pulmonaire à l'IGR du 11/04/2012 au 18/12/2014.

**Résultats :** 136 patients ont été inclus, pour un total de 156 lésions (stades I : 66,7%, stades II : 9,6%, stades III : 2,6%, stades IV oligométastatiques : 21,2%). L'âge médian au diagnostic était de 70 ans; l'ITV médian de 9cc; la BED médiane de 116Gy. Les taux de CL, CR et CM à 2 ans étaient respectivement de 92,5%, 85,2% et 64,6%. La SG et SSP à 2 ans étaient respectivement de 69,3% et 52,1%. Il existait une association significative en analyse multivariée entre la BED et le risque de RL (HR=5 pour une BED<100, IC95%=[1,1-22], p=0,03); ainsi qu'entre le volume de l'ITV et le risque de RL (HR=4,9 pour un ITV  $\geq$ 20cc, IC95%=[1,3-18,5], p=0,02), RR (HR=3,43, IC95%=[1,08-10,9], p=0,04) et RM (HR=4,74, IC95%=[2,09-10,77], p=0,0002). La mutation KRAS sur la lésion traitée était associée à un risque accru de RR (HR=6,61, IC95%=[1,64-26,62], p=0,008) et RM (HR=3,21, IC95%=[1,05-9,84], P=0,04), se traduisant par une moins bonne SSP (HR=4,44, IC95%=[1,66-11,88], p=0,003). L'histologie de carcinome à petites cellules était associée à une moins bonne SG (HR=6,84, IC95%=[1,81-25,93], p=0,005) et SSP (HR=5,88, IC95%=[1,78-19,44], p=0,004).

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent un risque de rechutes accru en cas de BED<100Gy, d'ITV  $\geq$ 20cc ou de la présence d'une mutation KRAS sur la lésion traités.

## MOTS CLEFS

---

Tumeur primitive bronchique, Radiothérapie stéréotaxique, Internal Target Volume, Dose Biologique Efficace, Mutation KRAS, Carcinome à petites cellules.

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06