



Résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité accélérée dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés

Nicolas Jaksic

► To cite this version:

Nicolas Jaksic. Résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité accélérée dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02140305

HAL Id: dumas-02140305

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02140305>

Submitted on 27 May 2019

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Nicolas Jaksic

Né le 09 juin 1989 à Paris 13e

Intitulé de la thèse

***Résultats cliniques de
la radiothérapie
conformationnelle avec
modulation d'intensité
accélérée dans les
cancers bronchiques
non à petites cellules
localement avancés***

Thèse soutenue à RENNES

le 22 mars 2018

devant le jury composé de :

Renaud DE CREVOISIER

PU-PH, Centre Eugène Marquis, Rennes /
Président

Joël CASTELLI

PH, Centre Eugène Marquis, Rennes / Directeur de
thèse

Marc-André MAHE

PU-PH, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes
/ examinateur

Julien EDELINE

MCU-PH, Centre Eugène Marquis, Rennes /
examinateur

Hervé LENA

PH, CHU Pontchaillou, Rennes / examinateur

Julien BELLEC

Physicien médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
/ examinateur

UNIVERSITÉ Rennes 1
FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS –
PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM Prénom	Sous-sections CNU
ANNE-GALIBERT Marie Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
BELLOU Abdelouahab	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques Professeur des Universités en surnombre	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOURGUET Patrick Professeur des Universités en surnombre	Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François Professeur des Universités Emérite	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BRISOT Pierre Professeur des Universités en surnombre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière

CHALES Gérard
Professeur des Universités émérite

CORBINEAU Hervé

CUGGIA Marc

DARNAULT Pierre

DAUBERT Jean-Claude
Professeur des Universités émérite

DAVID Véronique

DAYAN Jacques

DE CREVOISIER Renaud

DECAUX Olivier

DESRUES Benoît

DEUGNIER Yves
Professeur des Universités en surnombre +
Consultanat

DONAL Erwan

DRAPIER Dominique

DUPUY Alain

ECOFFEY Claude

EDAN Gilles

FERRE Jean Christophe

FEST Thierry

FLECHER Erwan

FREMOND Benjamin

GANDEMER Virginie

GANDON Yves

GANGNEUX Jean-Pierre

GARIN Etienne

GAUVRIT Jean-Yves

GODEY Benoit

GUGGENBUHL Pascal

Rhumatologie

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Biostatistiques, informatique médicale et technologies
de communication

Anatomie

Cardiologie

Biochimie et biologie moléculaire

Pédopsychiatrie; addictologie

Cancérologie; radiothérapie

Médecine interne; gériatrie et biologie du
vieillessement; addictologie

Pneumologie; addictologie

Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Cardiologie

Psychiatrie d'adultes; addictologie

Dermato-vénéréologie

Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

Neurologie

Radiologie et imagerie Médecine

Hématologie; transfusion

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Chirurgie infantile

Pédiatrie

Radiologie et imagerie Médecine

Parasitologie et mycologie

Biophysique et médecine nucléaire

Radiologie et imagerie Médecine

Oto-rhino-laryngologie

Rhumatologie

GUIGUEN Claude Professeur des Universités émérite	Parasitologie et mycologie
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
HAEGELEN Claire	Anatomie
HOUOT Roch	Hématologie; transfusion
HUSSON Jean-Louis Professeur des Universités en surnombre	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN Denis Professeur des Universités Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie; addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
KERBRAT Pierre, RETRAITE	Cancérologie; radiothérapie
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie; transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Maryannick Professeur des Universités en surnombre + consultanat	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation; médecine d'urgence
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie et imagerie Médecine
LEGUERRIER Alain Professeur des Universités Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LIEVRE Astrid	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MAHE Guillaume	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT Yannick Professeur des Universités Emérite	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

MENER Eric (Professeur associé)	Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian Professeur des Universités en surnombre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent	Epistémologie clinique
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophtalmologie
MYHIE Didier (Professeur associé)	Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
PARIS Christophe	Médecine et santé au travail
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
RAVEL Célia	Histologie; embryologie et cytogénétique
REVEST Matthieu	Maladies infectieuses; maladies tropicales
RICHARD de LATOUR Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie
ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JALMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU Paul	Physiologie
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
SOULAT Louis	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie

SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIÉ Jean Marc	Réanimation; médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé)	Médecine générale
THIBAUT Ronan	Nutrition
THIBAUT Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie; addictologie
VERGER Christian Professeur des Universités émérite	Médecine et santé au travail
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

UNIVERSITÉ Rennes 1
FACULTÉ DE MÉDECINE
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES
UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLORY Emmanuel

(Maître de conférence associé des universités de Médecine générale
MG)

AME-THOMAS Patricia

Immunologie

AMIOT Laurence (Baruch)

Hématologie; transfusion

ANSELMi Amédéo

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

BEGUE Jean-Marc

Physiologie

BERTHEUIL Nicolas

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ;
brûlologie

BOUSSEMART Lise

Dermato-vénéréologie

CABILLIC Florian

Biologie cellulaire

CAUBET Alain

Médecine et santé au travail

CHHOR-QUENIART Sidonie

(Maître de conférence associé des universités de Médecine générale
MG)

DAMERON Olivier

Informatique

DE TAYRAC Marie

Biochimie et biologie moléculaire

DEGEILH Brigitte

Parasitologie et mycologie

DROITCOURT Catherine

Dermato-vénéréologie

DUBOURG Christèle

Biochimie et biologie moléculaire

DUGAY Frédéric

Histologie; embryologie et cytogénétique

EDELINE Julien

Cancérologie; radiothérapie

FIQUET Laure

(Maître de conférence associé des universités de Médecine générale
MG)

GARLANTEZEC Ronan

Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GOUIN Isabelle épouse THIBAUT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoît	Hématologie; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
MARTINS Pedro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion
RENAUT Pierrick (maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie
THEAUDIN Marie épouse SALIOU	Neurologie
TURLIN Bruno	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER Marie-Clémence (Lorne)	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
ZIELINSKI Agata	

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Monsieur Renaud de Crevoisier, professeur des universités et médecin de centre de lutte contre le cancer en radiothérapie au Centre Eugène Marquis à Rennes. Votre rigueur scientifique est un exemple, que vous appliquez au quotidien. Vous avez su m'impliquer très tôt dans des travaux de recherche passionnants. Vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus profond respect.

Monsieur Joël Castelli, médecin de centre de lutte contre le cancer en radiothérapie du Centre Eugène Marquis à Rennes. Dès mon arrivée au Centre Eugène Marquis tu m'as encadré et guidé dans mes premiers pas en radiothérapie avec un grand sens de la pédagogie. Merci d'avoir dirigé ce travail, pour lequel tu t'es grandement investi avec patience et gentillesse. Sois assuré de mon profond respect.

Monsieur Marc-André Mahé, professeur des universités et praticien hospitalier de centre de lutte contre le cancer en radiothérapie à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest à Nantes. Vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant de juger ce travail et vous prie d'accepter l'expression de mon profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Monsieur Julien Edeline, maître de conférences des universités et praticien hospitalier en centre de lutte contre le cancer en oncologie médicale au Centre Eugène Marquis à Rennes. Je te remercie de l'honneur que tu me fais de juger ce travail mais également de ton encadrement lors de mon stage en oncologie médicale. Je te prie d'accepter ma sincère reconnaissance et ma respectueuse considération.

Monsieur Hervé Léna, praticien hospitalier en pneumologie au CHU de Rennes. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger ce travail mais également de votre implication dans la formation des internes avec pédagogie. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur Julien Bellec, physicien médical au centre de lutte contre le cancer en radiothérapie du Centre Eugène Marquis à Rennes. C'est un grand plaisir de travailler avec toi au quotidien et je te remercie de l'honneur que tu me fais de juger ce travail et sois assuré de mon profond respect.

Madame Elisabeth Le Prisé, médecin de centre de lutte contre le cancer et chef du service de radiothérapie du Centre Eugène Marquis à Rennes. Votre dévouement au service des malades et l'exigence de compétences cliniques, humaines et techniques, est pour moi un exemple. Soyez assurée de l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur Enrique Chajon, médecin de centre de lutte contre le cancer de radiothérapie du Centre Eugène Marquis à Rennes. Ta rigueur technique, ta recherche constante d'innovation et ta gentillesse sont un exemple pour moi. Merci pour ton implication dans ce travail et sois assuré de mon profond respect.

L'équipe de radiothérapeutes du Centre Eugène Marquis, Danièle Williaume, Mohamed Benchalal, Isabelle Lecouillard, Julie Leseur, Khémara Gnep, et Elodie Nouhaud sans oublier ceux qui ne sont plus dans le service, Maxime Gobeli, Christophe Blay. Je vous remercie pour votre accueil et pour m'avoir permis de me former à vos côtés.

Mes co-internes, anciens ou présents de radiothérapie (Loïg, Flora, Florian, Yasmine, Sandra, Virginie, Vanessa, Jérémy), d'oncologie médicale ou d'autres spécialités qui ont croisé ma route durant ces cinq années d'internat. Merci pour ces moments passés à vos côtés. Soyez assurés de ma sincère amitié.

Tous les médecins qui ont participé à ma formation, en radiothérapie au centre Saint-Yves de Vannes, où j'ai découvert l'oncologie et la radiothérapie dans sa globalité lors de mon 1^{er} semestre, en oncologie médicale au Centre Eugène Marquis, à Lorient, à Saint-Malo, en imagerie médicale au Centre Eugène Marquis. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance

Le département de physique médicale, les manipulateurs, les secrétaires et les brancardiers du Centre Eugène Marquis. Merci à vous.

Toutes les personnes qui sont co-auteurs de l'article dont est issue cette thèse.

Mes parents. Dès les premières classes de ma scolarité vous avez tout mis en œuvre pour ma réussite, tout en veillant à mon épanouissement personnel. Merci pour votre soutien continu tout au long de mon parcours, de votre affection et des valeurs que vous m'avez transmises.

Ma famille. Merci pour votre soutien.

Elisabeth. Merci pour tous ces moments de joie qui m'ont été si précieux durant l'élaboration de ce travail. Merci pour ton soutien permanent.

Tous mes amis qu'ils soient d'enfance, d'adolescence, de la faculté à Paris ou de l'internat à Rennes. Je vous remercie pour tous les agréables moments passés ensemble.

Table des matières

1	Introduction.....	16
1.1	Epidémiologie.....	16
1.2	Pronostic et classification des cancers pulmonaires.....	16
1.3	Facteurs de risque	17
1.4	Diagnostic	17
1.5	Principes thérapeutiques	18
1.6	Radiothérapie des cancers pulmonaires	20
1.6.1	Standard actuel de radiothérapie thoracique	20
1.6.2	Perspectives d'amélioration de l'efficacité de la radiothérapie et limites.....	22
1.7	L'immunothérapie	26
1.8	Objectifs et enjeux de la thèse	26
1.8.1	Le schéma simultaneous modulated accelerated radiotherapy (SMART)	27
1.8.2	Le schéma d'accélération hypofractionnée modérée (H-RT).....	28
2	Clinical outcome of accelerated IMRT for locally advanced lung cancer	29
2.1	Abstract	30
2.2	Introduction.....	31
2.3	Materials and methods	32
2.3.1	Patients' characteristics.....	32
2.3.2	Planning computed tomography (CT) and target volume delineation	32
2.3.3	Radiotherapy schedules and planning	33
2.3.4	Image-guided radiotherapy protocol	34
2.3.5	Data collection and statistics.....	34
2.4	Results	35
2.4.1	Toxicity.....	35
2.4.2	Loco-regional control and overall survival	36
2.5	Discussion	36
2.6	Tables and figures.....	40
3	Conclusion	46
3.1	Synthèse	46
3.2	Perspectives.....	46
3.1.1	RCMI accélérée et immunothérapie adjuvante	46

3.1.2	RCMI accélérée et immunothérapie concomitante	47
3.1.3	RCMI accélérée et épargne lymphocytaire	47
4	Valorisation médico-scientifique.....	49
5	Bibliographie	50
6	Glossaire	55

Liste des figures:

Figure 1: Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine. (Source : Partenariat Francim/IICL/Santé publique France/INCa (Binder-Foucard F, 2013). Traitement : INCa 2016) 17

Figure 2: 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (Référentiel Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique). 19

Figure 3: Un collimateur multi-lames, utilisé pour conformer la forme du faisceau au volume de traitement 22

Figure 4: Kaplan Meier curve for locoregional control comparing SMART and H-RT schedules. 44

Figure 5: Kaplan Meier curve for overall survival comparing SMART and H-RT schedules. 45

Liste des tableaux:

Table 1: Demographic and clinicopathological characteristics of patients..... 40

Table 2: Dose constraints to organs at risk (OAR)..... 41

Table 3: Mean dosimetric data by radiotherapy schedule. 42

Table 4: Radiotherapy related acute adverse events..... 43

Les résultats de cette thèse apparaissent sous la forme d'un article écrit en anglais (soumis à *Lung Cancer*), introduit et conclu en français.

1 Introduction

1.1 Épidémiologie

Avec 49 109 nouveaux cas estimés France en 2017 (32 260 hommes et 16 849 femmes), le cancer du poumon se classe au 4^e rang des cancers en terme d'incidence tous sexes confondus. Il représente le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme, et le 3^e chez la femme. Bien que globalement stable chez l'homme (-0.3%/an en moyenne entre 2005 et 2012), son incidence est en forte progression chez la femme (+5.4% par an) (Figure 1). Cette évolution s'explique par la progression du tabagisme chez la femme (données INCA 2017).

1.2 Pronostic et classification des cancers pulmonaires

Le cancer du poumon est un cancer de mauvais pronostic, avec une survie nette à 5 ans de 17% et de 10% à 10 ans. Il est ainsi responsable de 30 991 décès en 2017 (20 815 hommes et 10 176 femmes), représentant la première cause de décès par cancer en France (données INCA 2017).

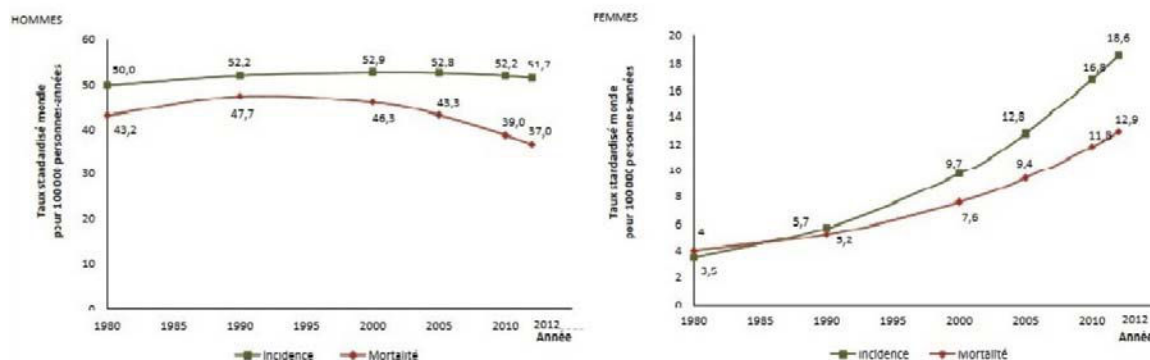


Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine. (Source : Partenariat Francim/IICL/Santé publique France/INCa (Binder-Foucard F, 2013). Traitement : INCa 2016)

1.3 Facteurs de risque

Le tabac reste le principal facteur de risque du cancer du poumon. En effet, le risque relatif de développer un cancer bronchique chez les patients présentant une intoxication tabagique est de 10 à 20. La durée d'intoxication en nombre d'années est le principal paramètre à risque (1). Le tabagisme passif représente également un important facteur de risque chez les non fumeurs.

Il existe d'autres facteurs de risque de nature professionnelle ou environnementale, en particulier l'amiante, l'exposition aux polluants extérieurs (particules fines) et le radon (2).

1.4 Diagnostic

Le bilan d'extension initial comprend un scanner thoracique à coupes fines, une tomographie par émission de positons (TEP) et une imagerie cérébrale par scanner ou IRM. L'évaluation de l'atteinte ganglionnaire est primordiale compte tenu de son impact sur le pronostic et la prise charge (3). Cette évaluation peut nécessiter une preuve histologique d'invasion ganglionnaire, par biopsies endobronchiques échoguidées, médiastinoscopie ou

biospies transoesophagiennes. Ces éléments permettent ainsi une classification de la maladie en stades à partir de la classification TNM. Cette classification a été actualisée en 2017 (Figure 2) (4), et permet de guider le traitement à proposer au patient. Les cancers bronchiques comprennent différents sous-types histologiques, dont le plus fréquent est le cancer bronchique non à petites cellules.

1.5 Principes thérapeutiques

Le traitement du cancer bronchique est pluridisciplinaire et comprend la chirurgie, de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie en fonction du stade (3).

En particulier, les stades IIIB et certains stades IIIA sont des stades charnières, car du fait de l'envahissement ganglionnaire (N2) et/ou des structures de voisinage thoraciques, ils correspondent aux cancers bronchiques localement évolués mais non métastatiques. Ces stades représentent environ 20% des cancers bronchiques non à petites cellules au diagnostic et représentent une mauvaise indication du traitement chirurgical (5). Le traitement de référence de ces stades consiste en une association d'une radiothérapie avec un traitement médical (chimiothérapie à base de sels de platine).

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a	< 1cm
	T1b	≥ 1 cm et < 2 cm
	T1c	≥ 2 cm et < 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm , avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : - envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène - existence d'une atelectasie (lobaire ou pulmonaire) - de plus grand diamètre.
	T2a	≥ 3 cm mais < 4 cm
	T2b	≥ 4 cm mais < 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : - atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), - atteinte du nerf phrénique, - atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde, - nodules tumoraux dans le même lobe.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : - médiastin, - cœur ou gros vaisseaux, - trachée, - diaphragme, - nerf récurrent, - œsophage, - corps vertébraux, - carène, - nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adénopathies	Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N1a	1 seule station N1 atteinte
	N1b	Plusieurs stations N1 atteintes
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N2a	1 seule station N2 atteinte sans N1 « <i>skip metastasis</i> »
Métastases	N2b	1 seule station N2 avec atteinte N1
	N2c	Plusieurs stations N2 atteintes
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.
	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 2 : 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (Référentiel Auvergne-Rhône-Alpes en oncologie thoracique).

1.6 Radiothérapie des cancers pulmonaires

1.6.1 Standard actuel de radiothérapie thoracique

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des rayonnements ionisants de haute énergie par des faisceaux de photons ou d'électrons émis par un accélérateur linéaire d'électrons dans le volume cible tumoral afin de détruire les cellules tumorales. L'unité de dose utilisée est le Gray (Gy), 1 Gy correspondant à un dépôt d'énergie de 1 Joule dans 1 kilogramme de matière. Ces rayonnements vont induire à l'échelle moléculaire des lésions directes de l'ADN, ainsi que des lésions indirectes via des radicaux libres hautement réactifs issus de la radiolyse de l'eau. Si elles sont sévères ou si elles dépassent les capacités de réparation de la cellule, ces lésions vont conduire à la mort cellulaire. Les rayonnements produisent donc un effet biologique aussi bien sur la tumeur que sur les tissus sains, avec une capacité de réparation de la tumeur inférieure à celle des tissus sains. Le fractionnement, c'est-à-dire la répétition de doses quotidiennes de radiothérapie, permet ainsi la création d'un effet différentiel entre les tissus tumoraux et les tissus sains afin de diminuer la toxicité.

Le schéma classique de radiothérapie apporte une dose de 60 à 66 Gy au volume tumoral avec des fractions de 2 Gy en 6 semaines de traitement, comme établi par l'étude du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), RTOG 7301 (6).

L'objectif de la radiothérapie est donc de délivrer la dose la plus élevée dans le volume cible (tumeur primitive et adénopathies) afin de traiter le patient, tout en évitant autant que possible d'irradier les tissus sains, qui peuvent être très proches de la tumeur. L'association d'une chimiothérapie séquentielle à la radiothérapie a permis une augmentation de la survie globale de 5 à 10% à 5 ans (7,8). La chimiothérapie associée concomitamment à la

radiothérapie a apporté un apport supplémentaire en survie globale de 4.5% en absolu, pour une survie globale de 15% à 5 ans (9). Elle entraîne cependant une plus grande toxicité, notamment œsophagienne et pulmonaire. Ainsi la chimiothérapie administrée selon un schéma séquentiel peut être réalisée chez des patients plus fragiles, par leur âge et leur comorbidité. Dans ce cadre, une analyse rétrospective récente de la National Cancer Database a retrouvé, chez les patients âgés de plus de 70 ans, un bénéfice de 9% en survie globale avec l'administration de la chimiothérapie en séquentiel par rapport au schéma concomitant (10). Ce résultat met en lumière l'impact de la toxicité sur le risque de décès, et donc l'importance de limiter au maximum la toxicité de la radiochimiothérapie.

Concernant le type de chimiothérapie, le doublet a montré sa supériorité par rapport à une chimiothérapie ne comportant qu'une molécule (9), et comporte classiquement un sel de platine (11).

Historiquement, lorsque la radiothérapie 2D conventionnelle était utilisée avant les années 2000, des clichés radiographiques standards étaient réalisés pour déterminer les volumes de traitement. La mise en place des faisceaux de traitement consistait le plus souvent en 2 faisceaux latéraux opposés ou 4 faisceaux en « boîte ». En raison de la grande incertitude sur la position réelle de la tumeur, cette technique impliquait un large champ d'irradiation, entraînant de ce fait une importante irradiation du tissu sain et une toxicité élevée.

Dans les années 1990-2000 a été intégrée la tomodesitométrie (ou scanner) à l'étape de la planification correspondant au développement de la radiothérapie 3D. Cette technique représente une avancée majeure de la radiothérapie, permettant de réaliser la délinéation de volumes complexes (tumeur ou organes sains) en 3D de façon précise. L'intégration des collimateurs multilames dans les accélérateurs de particules (MultiLeaf Collimator (MLC)) (Figure 3) a permis d'adapter le faisceau de traitement à la forme de la cible de traitement.

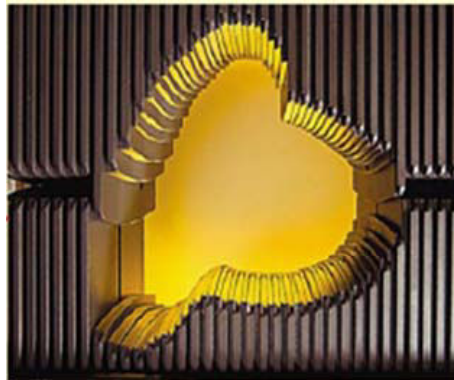


Figure 3 : Un collimateur multilame, utilisé pour conformer la forme du faisceau au volume de traitement

La radiothérapie 3D à la dose de 66 à 70 Gy en 33 à 35 fractions de 2 Gy est le standard actuel pour les cancers pulmonaires localement avancés (12).

Avec 15% de survie globale, le pronostic de ces cancers reste médiocre. Différentes voies d'amélioration sont possibles, concernant le schéma de radiothérapie, sa modalité et le traitement systémique associé.

1.6.2 Perspectives d'amélioration de l'efficacité de la radiothérapie et limites

Il existe une double problématique du traitement : sa toxicité et le contrôle loco-regional. Les évolutions techniques de la radiothérapie ont cherché à répondre à ces problématiques. Deux possibilités existent pour améliorer l'index thérapeutique de la radiothérapie, soit en augmentant la dose totale, soit en réduisant la durée du traitement, associée à l'utilisation la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).

1.6.2.1 L'escalade de dose

Un des moyens classiques d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie est l'escalade de dose. Plusieurs études de phase I et de phase II ont obtenu des résultats encourageants en terme de contrôle local et de toxicité (13). Il est ainsi apparu que la dose de 74 Gy en 37 fractions de 2 Gy était la dose maximale tolérée d'après l'étude du RTOG 0117 (14). Cette même dose

de 74 Gy (37 x 2 Gy) a été comparée dans une étude de phase III (RTOG 0617 (15)) à la dose standard de 60 Gy (30 x 2 Gy). De façon surprenante il en a résulté une meilleure médiane de survie dans le bras standard (28.7 mois) par rapport au bras d'escalade de dose (20.3 mois). Cette différence tient d'une part à l'augmentation de la durée de traitement favorisant le phénomène de repopulation tumorale, et d'autre part à l'augmentation de la toxicité pulmonaire, œsophagienne et cardiaque.

1.6.2.2 L'accélération

La repopulation tumorale est un phénomène par lequel la radiothérapie, outre son effet de lyse tumorale, induit une stimulation de la croissance des cellules tumorales de plus en plus importante au cours du traitement, qui n'est plus compensée par la dose administrée à la dose quotidienne de 2 Gy, notamment après 6 semaines de traitement. Il a ainsi été montré que chaque jour supplémentaire d'irradiation après 6 semaines de radiothérapie entraîne une perte d'1.6% de survie globale absolue à 3 ans (16).

L'accélération est un schéma de radiothérapie au cours duquel l'étalement, c'est-à-dire la durée totale d'irradiation est réduite, permettant de contrecarrer la repopulation tumorale. Avec une séance quotidienne, l'accélération nécessite une augmentation de la dose par fraction. Cette accélération conduit ainsi à une augmentation de la *Biologically Effective Dose* (BED). La BED, calculée sur la base du modèle linéaire quadratique de survie cellulaire en radiobiologie, permet de quantifier l'effet biologique d'un traitement par radiothérapie en prenant en compte la dose par fraction, la dose totale, et la durée de traitement total selon la formule suivante :

$$\text{Formule simplifiée de Barendsen : } BED = D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

Avec BED : Biologically Effective Dose ; D : dose totale, d : dose par fraction ; α/β : facteur de sensibilité du tissu ou de la tumeur à la dose par fraction.

Il est ainsi possible de comparer des traitements réalisés selon des fractionnements différents (17).

Différentes méta-analyses ont été réalisées et ont retrouvé un bénéfice absolu de 4.5% en survie globale avec une modification du fractionnement (9), en raison d'une diminution des récurrences locales. Il est cependant constaté une augmentation de la toxicité, principalement œsophagienne. Cette toxicité est un facteur potentiellement limitant à l'accélération de la radiothérapie. L'utilisation des nouvelles techniques, telles que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), pourraient permettre de diminuer cette toxicité et ainsi tirer pleinement bénéfice de l'accélération avec l'amélioration du contrôle local.

1.6.2.3 La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La RCMI est une technique innovante permettant une haute conformité de la dose de prescription à la tumeur, la génération de forts gradients de dose et une meilleure épargne des organes à risque (18). Elle est basée sur l'utilisation d'un collimateur multilame, dont le mouvement des lames permet de moduler le faisceau d'irradiation afin de conformer au mieux la dose à la tumeur. Ce processus est rendu possible par l'utilisation d'une planification inverse. Au cours de ce processus, l'opérateur fournit au système les contraintes de dose correspondant aux niveaux minimaux et/ou maximaux de dose à délivrer aux volumes-cibles tumoraux et aux organes sains à risque. C'est ensuite le logiciel

de planification qui va, grâce à un processus itératif, déterminer la balistique, la contribution de chaque champ et la modulation de l'intensité de l'irradiation permettant de respecter au mieux les objectifs.

La RCMI est très développée dans certaines localisations comme les cancers ORL ou pelviens, cependant sa mise en place dans les cancers bronchiques est plus complexe. En effet, il existe une incertitude dosimétrique liée au mouvement tumoral par la respiration du patient. Ces sources d'incertitude sont au nombre de trois. La première incertitude, appelée « *blurring effect* », est responsable d'un élargissement de la pénombre. La deuxième incertitude est due aux déplacements des interfaces entre les organes lors de la respiration. Enfin la troisième source d'incertitude est l'effet « *interplay* », résultant du mouvement des lames du collimateur perpendiculairement au mouvement de la tumeur. Cet effet devient peu significatif avec un nombre important de séances. La conséquence de ces incertitudes est une possible différence entre la dose planifiée et la dose délivrée, qui peut être d'autant plus importante dans le cas de faisceaux modulés (RCMI). Différentes mesures doivent ainsi être mise en place afin de prendre en considération ces incertitudes lors de l'étape de planification (18).

Dans le cadre des cancers bronchiques, cette avancée technique permet un gain dosimétrique, avec une diminution des doses reçues par les organes à risque, en particuliers les poumons et l'œsophage (19). Ce gain dosimétrique tend à se traduire par un gain clinique en survie globale, par la diminution des toxicités aiguës œsophagiennes et pulmonaires, permettant de diminuer les interruptions de traitement. Celles-ci sont délétères pour le contrôle local, en augmentant l'étalement et en favorisant ainsi la repopulation. Les données actuelles sont cependant issues d'études rétrospectives (20), et nécessitent d'être confirmées par des études prospectives. Par la diminution de la toxicité, la RCMI permet une

amélioration de la tolérance de la radiothérapie, ce qui va devenir un élément essentiel pour permettre au patient de bénéficier par la suite d'un traitement adjuvant, en particulier par immunothérapie.

1.7 L'immunothérapie

Devenu l'un des traitements de référence du cancer bronchique métastatique, pour lequel il constitue une avancée majeure (21,22), l'immunothérapie est l'un des grands espoirs d'amélioration du pronostic des patients traités pour un cancer bronchique localement avancé. L'expression du ligand de la protéine de mort programmée 1 (PD-L1) sur la tumeur lui permet d'échapper à la reconnaissance par les lymphocytes T cytotoxiques via les récepteurs PD-1 et CD80. Le blocage de cette interaction permet un rétablissement de l'action du système immunitaire sur la tumeur. Le durvalumab, un anticorps sélectif de PD-L1, a été testé dans l'étude PACIFIC en traitement de consolidation pendant 1 an après radiochimiothérapie dans les cancers bronchiques localement avancés (23). Il y est ainsi retrouvé une amélioration significative de la survie sans progression, avec une médiane à 16.8 mois contre 5.6 mois pour le placebo, avec une bonne tolérance. Les résultats en survie globale sont en attente, et devraient prochainement bousculer le standard actuel. Ces changements à venir nous encouragent d'autant plus à appliquer un schéma de radiothérapie le moins toxique possible, afin de permettre aux patients de bénéficier au plus tôt de l'immunothérapie adjuvante.

1.8 Objectifs et enjeux de la thèse

Le mauvais pronostic des patients traités par radiochimiothérapie concomitante pour un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé nous incite à chercher des améliorations du schéma de radiothérapie, afin d'augmenter le contrôle local et de diminuer

la toxicité, dans la perspective de la prochaine association avec une immunothérapie adjuvante.

Dans une étude rétrospective monocentrique, nous avons évalué la toxicité, le contrôle loco-régional et la survie globale de deux schémas de radiothérapie accélérée réalisés en technique RCMI :

- Le schéma *simultaneous modulated accelerated radiotherapy* (SMART) (30 x 2,2 Gy en 6 semaines) réalisé avec ou sans chimiothérapie concomitante.
- Le schéma d'accélération hypofractionnée modérée (H-RT) pour les patients non éligibles à une chimiothérapie concomitante.

1.8.1 Le schéma simultaneous modulated accelerated radiotherapy (SMART)

Un avantage de l'utilisation de la RCMI est la possibilité d'utiliser un schéma SMART associé à une chimiothérapie concomitante pour les patients éligibles. Celui-ci consiste en l'utilisation de 2 niveaux de doses délivrés simultanément :

- Un niveau à haute dose avec une légère accélération (30 séances de 2,2 Gy par séance, pour une dose totale de 66 Gy en 6 semaines), délivré à la tumeur macroscopique et aux adénopathies.
- Un niveau à plus basse dose (30 séances de 1.8 Gy par séance, pour une dose totale de 54 Gy), délivré aux zones anatomiques à haut risque d'invasion microscopique.

Ce schéma permet une diminution des doses reçues par les organes à risque, en particulier les poumons, le cœur et la moelle épinière (19).

1.8.2 Le schéma d'accélération hypofractionnée modérée (H-RT)

Le schéma H-RT apporte une accélération plus importante avec un hypofractionnement modéré (24 séances de 2,75 Gy par séance pour une dose totale de 66 Gy délivrés en 5 semaines). Cette accélération permet d'augmenter la BED et ainsi d'améliorer le contrôle local, chez ces patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie concomitante du fait de leur état général ou de leurs comorbidités.

2 Clinical outcome of accelerated IMRT for locally advanced lung cancer

Nicolas Jaksic^{a,b}, Enrique Chajon^a, Julien Bellec^a, Romain Corre^c, Charles Ricordel^c, Bertrand Delatour^d, Hervé Lena^c, Renaud De Crevoisier^{a,b}, Joël Castelli^{a,b}

^a Département de Radiothérapie, Centre Eugène Marquis, Rennes, France

^b Université de Rennes 1

^c Service de pneumologie CHU Pontchaillou, Rennes, France

^d Service de chirurgie thoracique, Clinique Saint Laurent, Rennes, France

Corresponding author:

Nicolas Jaksic

Département de Radiothérapie, Centre Eugène Marquis, Rue de la Bataille Flandres

Dunkerque, Rennes, France

Tel : 02.99.25.47.38

Fax : 02.99.25.30.33

Mail : jaksic.nicolas@gmail.com

Keywords : NSCLC, IMRT, SMART, radiotherapy, acceleration, outcome

2.1 Abstract

Objective: We aimed to evaluate the toxicity, loco-regional control (LRC) and overall survival (OS) associated with accelerated intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for locally advanced lung cancer.

Materials and Methods: Seventy-three patients were consecutively treated with IMRT from November 2011 to August 2016. A total dose of 66 Gy was delivered using two different schedules of radiotherapy: simultaneous modulated accelerated radiotherapy (SMART) (30 x 2.2 Gy, across 6 weeks) with or without chemotherapy, or moderate hypofractionated radiotherapy (HRT) (24 x 2.75 Gy, across 4 weeks) in patients unfit to receive concomitant chemotherapy. Data on oesophageal and pulmonary toxicities, LRC and OS were prospectively collected.

Results: The median follow-up duration was 44 months. Severe pneumonitis and esophagitis (grade 3-4) were observed in 7% and 1% of patients respectively, with only one case of grade 4 (pneumonitis). Overall, the 1-year and 2-year LRCs were 76% [95 confidence interval (CI): 66-87%] and 62% [95 CI: 49-77%] respectively. The 1 and 2-year OS rates were 72% [95 CI: 63-83%] and 54% [95 CI: 43-68%] respectively. None parameters were correlated with LRC or OS. In particular, no difference was observed between patients treated with SMART and H-RT ($p = 0.26$ and 0.6 respectively), with a 1-year LRC of 74% [95 CI: 62-86%] for SMART and 91% [95 CI: 74-100%] for H-RT. No significant differences were observed in the toxicity rates associated with each of the RT schedules.

Conclusion: Accelerated IMRT for locally advanced lung cancer is associated with low toxicities and high LRC. Moderate hypofractionated RT, by decreasing the total treatment time, may be promising in improving clinical outcomes.

2.2 Introduction

Radiotherapy (RT), at a total dose of 60-66 Gy over 6 weeks, combined with platinum-based chemotherapy (24), is the standard of care for stage IIIB or IIIA patients with unresectable or inoperable disease (25). However, the long-term outcomes are poor, with a 5-year overall survival (OS) rate of 15-35% for stage IIIA and 5-10% for stage IIIB patients (26).

RT dose escalation has been tested in several phase I and II trials with promising results in terms of tumour control and toxicity (13). However, the RTOG 0617 phase III randomized trial showed a better median OS (28.7 months) in the standard dose arm (60 Gy in 30 fractions) than in the high dose arm (74 Gy in 37 fractions, 20.3 months) (15). This unintended and negative result may be attributed to the greater cardiopulmonary toxicity associated with dose escalation and prolonged overall treatment time (OTT). Indeed, a loss of 1.6% per day in the absolute 3-year survival rate is observed, if the OTT extends beyond 6 weeks, due to rapid tumour repopulation (16). Thus, to improve tumour control, different modifications of fractionation have been tested, with a meta-analysis showing a modest but significant benefit for RT schedules with reduced OTT (27). However, acceleration using ancient RT techniques is associated with prohibitive toxicities, especially in the case of concomitant chemotherapy, limiting the deployment of these protocols (28).

Compared to 2D and 3D-RT, intensity-modulated radiotherapy (IMRT) allows for improved organs-at-risk sparing, owing to the high dose conformation to the target volume, thus reducing toxicity rates (29).

In this context, the aim of this study was to evaluate the clinical outcomes (toxicity, loco-regional control (LRC) and OS) in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC) treated with an accelerated RT approach using IMRT.

2.3 Materials and methods

2.3.1 Patients' characteristics

From November 2011 to August 2016, 73 consecutive patients with unresectable NSCLC (7th edition AJCC staging (30)) treated with IMRT were retrospectively reviewed.

The main patient characteristics are shown in Table 1. Fifty-seven patients had stage III, and eight patients stage IV tumours. Eight supplementary patients with tumours of stages I-II were included in the analysis. These patients were deemed unfit for surgery and stereotactic body radiation therapy (SBRT) due to the tumour size or localization.

All patients underwent a physical examination, chest, abdomen and pelvis computed tomography (CT) scan, fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography CT (18F-FDG-PET/CT), bronchoscopy, and pulmonary function tests at the time of diagnosis.

Diagnosis was histologically confirmed using bronchoscopic or percutaneous fine needle aspiration biopsy. When necessary for treatment decision, a lymph node biopsy guided by an endoscopic ultrasound was indicated in order to confirm the N2–N3 status. The study was approved by the institutional ethical committee.

2.3.2 Planning computed tomography (CT) and target volume delineation

All patients were immobilized in a supine position. For each patient, a respiratory-correlated planning 4D CT with contrast injection was performed in five respiratory phases. The gross tumour volume (GTV), defined as the primary tumor and clinically positive lymph nodes either on the planning CT (>1-cm short axis diameter) or pre-treatment 18F-FDG-PET/CT (standardized uptake value >3), was delineated on each respiratory phase. The internal target volume (ITV) was obtained for the primary tumour from the five phases of the 4D-CT. The clinical target volume (CTV) was defined for the primary tumour as the ITV plus a 5-mm 3D margin to account for microscopic extension (CTV₁). The lymph node levels containing

positive lymph nodes (selective nodal irradiation), and lymph node levels adjacent to the invaded nodal stations were considered the CTV for the second dose level (CTV_2). Elective treatment of the mediastinum and supraclavicular fossae was not allowed. A 7-mm 3D margin was used to create the planning target volume (PTV_1 and PTV_2).

2.3.3 Radiotherapy schedules and planning

Two different IMRT schedules were used, simultaneous modulated accelerated radiotherapy (SMART), or moderate hypofractionated radiotherapy (H-RT). In the SMART schedule, two dose levels were used. A total dose of 66 Gy (2.2 Gy per day) was prescribed for PTV_1 (high-risk level) and 54 Gy (1.8 Gy per day) for PTV_2 (low-risk level). The prescribed doses were delivered simultaneously in 30 fractions, 5 days a week, over 6 weeks, with or without concomitant platinum-based chemotherapy.

In the H-RT schedule, only one dose level was used. The same steps as previously described were followed to define the CTV, ITV and PTV. A total dose of 66 Gy (2.75 Gy per day) was prescribed for PTV_1 alone (high-risk level). No low-risk level was used. The prescribed dose was delivered in 24 fractions, 5 days a week, over 4 weeks.

This schedule was introduced in February 2014, in patients unfit for chemotherapy (concomitant or sequential).

Data on the dose constraints associated with the two schedules are shown Table 2.

For each patient, Pinnacle v9 treatment planning system (Philips Medical Systems, Best, Netherlands) was used to create a treatment plan comprising five modulated 6 MV photon beams from an Elekta Synergy linear accelerator (Elekta, Crawley, the UK). Treatment delivery was performed using a step-and-shoot IMRT technique. Direct Machine Planning Optimization (DMPO) inverse planning algorithm (Philips Medical Systems, Best, Netherlands) was used to optimize the beams' fluence. A collapsed cone convolution

superposition dose calculation algorithm was used for suitable heterogeneity correction.

2.3.4 Image-guided radiotherapy protocol

An off-line image-guided RT (IGRT) protocol was used. Cone beam CT images were obtained daily on the first 3 days and then weekly (31). Region-of-interest for matching was set to encompass the carina, adjacent vertebral bodies and the GTV. After registration, the translational corrections were applied to the treatment couch. If all the variances were <5 mm, the treatment proceeded without correction. If one or more corrections were >5 mm, adjustment was necessary prior to treatment, and daily imaging with online corrections was allowed.

2.3.5 Data collection and statistics

During treatment, a weekly physical examination was performed. Chest radiography was performed 6 weeks after treatment completion. Tumour response was evaluated using a ¹⁸F-FDG-PET/CT scan at 3 months after the end of RT. In case of partial response, a second ¹⁸F-FDG-PET/CT was performed 3 months later. In the case of complete response, the follow-up comprised a CT scan of the chest and abdomen every 3 months. Toxicities were assessed in terms of duration and severity. Acute oesophageal toxicity was recorded as the maximum severity of acute oesophagitis and acute lung toxicity as the first recorded treatment-related pneumonitis experienced. Toxicity was scored according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0.

Loco-regional recurrence was defined as the progression of the target lesion or the appearance of a new lesion in the previous irradiated volume. LRC was calculated from the first day of RT to the date of the first loco-regional recurrence. Overall survival (OS) was calculated from the first day of RT to the date of death from any cause. Patients alive at the time of analysis were censored at the date of the last follow-up. Follow-up was calculated

using reverse Kaplan-Meier estimation (32). LRC and OS estimations were computed using the Kaplan-Meier method, and a two-sided log-rank test was used to compare groups. The association of the pre-treatment parameters with LRC and OS was assessed using Cox analyses. A Chi-square test was used to compare the toxicity rates of the schedules. All analyses were performed using R software 3.2.4 (R Development CoreTeam; <http://www.r-project.org>). The database was locked on October 1, 2017.

2.4 Results

The median follow-up was 44 months. At the time of analysis, 43 patients were dead, 42 had systemic recurrences, and 22 had loco-regional recurrences. Fifty-nine patients were treated using the SMART schedule, and fourteen using the H-RT schedule. Tumour coverage and dose constraints to the OARs (organs at risk) were respected, and there was no relevant difference between the two schedules (Table 3).

2.4.1 Toxicity

Data on the toxicities are described in Table 4. The most prevalent type of toxicity was oesophagitis. Twenty-five patients (34%) had grade 2, and 1 patient (1%) had grade 3 oesophagitis; the latter required hospitalization and nasogastric tube feeding for nutritional support. Ten patients (13%) had grade 2-3 pneumonitis, and one (1%) had grade 4 pneumonitis. There was no significant difference between the different irradiation schedules ($p=0.2$).

A treatment interruption of a mean duration of 5.2 days (ranging from 1 to 8 days) was necessary for six patients treated with concomitant chemotherapy (all of them treated with SMART), mainly due to the presence of oesophagitis (in 3 patients), and to a lesser extent

due to other events, such as spontaneous peritonitis, *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and epistaxis.

2.4.2 Loco-regional control and overall survival

For the whole population, the 1-year and 2-year LRCs were 76% [95% confidence interval (95%CI): 66-87%] and 62% [95%CI: 49-77%] respectively. The median time for LRC was not reached. The 1-year and 2-year OS rates were 72% [95%CI: 63-83%] and 54% [95%CI: 43-68%] respectively, with a median OS of 27 months. No parameter was correlated with OS and LRC in the univariate Cox analysis. In particular, the irradiation schedule was not correlated with LRC (Figure 4, $p=0.26$) or OS (Figure 5, $p=0.6$).

2.5 Discussion

In the present study, we described our experience using two accelerated schedules of IMRT in locally advanced lung cancer patients and demonstrated the presence of a low rate of severe oesophageal and pulmonary toxicity, along with encouraging LRC and OS. We hypothesize that our results are associated with the dosimetric advantages of IMRT, and the reduced OTT obtained with the use of accelerated RT schedules.

In order to compare different RT schedules, doses are converted to biological effective dose (BED) (33). For instance, in our study, we used the same total dose of 66 Gy for the two RT schedules. However, the BEDs of SMART and H-RT, considering $\alpha/\beta=10$ for the tumour, were 80.52 Gy and 84.15 Gy, respectively. This increase in the BED has a well-recognized impact on local control. Indeed, every increase of 1 Gy in the BED can potentially translate to an absolute OS benefit ranging from 0.36% to 0.7% (34,35). Indeed, tumour control and the OS of patients treated with H-RT are encouraging and comparable to the tumour control and OS observed in patients treated with SMART, despite the absence of concomitant chemotherapy. Accelerated RT, by decreasing the OTT allows for increases in

the BED. This approach has been analysed in a meta-analysis and a systematic review of the literature (27,34). The 1-year OS ranged from 28 to 90% with concurrent chemoradiotherapy, and from 41 to 83% without chemotherapy. The prevalence of acute oesophagitis of grade > 2 ranged from 14.9% to 19% with chemotherapy and 1.9% without chemotherapy, and that of acute grade > 2 pneumonitis ranged from 5% to 7.9% with chemotherapy and 1.2% without, respectively. Although this approach is promising, there are concerns pertaining to the increased toxicity compared to non-accelerated RT. In our study, due to the use of IMRT, the dose constraints (Table 2) for the lung and oesophagus were respected for all patients (Table 3). This explains the low rate of toxicities, at only 1% for grade 4 pneumonitis, 5% for grade 3 pneumonitis, and 1% for grade 3 oesophagitis, and the absence of grade 4 oesophagitis. Indeed, compared to 2D and 3D-RT, IMRT allows for better sparing of the surrounding normal tissues (19,36). This dosimetric benefit is likely to translate to a decrease in toxicity (37,38), as it is known that the risks of pneumonitis and oesophagitis are correlated to the dose delivered to the lung (39) and oesophagus, respectively (40). In the RTOG 0617 trial, the doses for the lung and heart were significantly lower in patients treated with IMRT than in those with 3D-RT, leading to lower rates of severe pneumonitis (41) and a better quality of life (42). Moreover, the use of IMRT translates to a decrease in the radiation treatment interruption and correlates to a better OS (20).

Another advantage of IMRT relies on the possibility of accelerating the irradiation dose to the high tumour burden alone, while maintaining moderate doses to the anatomical areas considered being at risk of microscopic invasion and areas of overlap between the target and OAR. Indeed, dosimetric data from a SMART schedule were compared to a standard homogeneous IMRT one-dose level for 21 patients. An improvement in all the dosimetric

parameters for the lung, heart and spine was shown for the SMART schedule, translating to a favourable toxicity profile (19). Four retrospective studies, including 48 to 87 patients with LA-NSCLC, reported their experiences with the use of SMART schedules (43–46). The dose levels were heterogeneous, ranging from 45 to 64 Gy for prophylactic disease, and 52.5 to 74.3 Gy for macroscopic disease. The number of fractions also varied widely, from 15 to 34 fractions. One study included only patients with stage III disease (46), while the other also included those with stage II and IV disease (43–45). The prevalence of grade 3 oesophagitis and pneumonitis ranged from 0% to 25.3 %, and 1% to 11%, respectively. The 2-year LRC and OS ranged from 62% to 66%, and from 45% to 56%, respectively. In our cohort, the median OS was 27 months, with a 2-year LRC and OS of 62% and 54%, respectively. The prevalence of grade 3 oesophagitis was very low (1%).

In the present study, a small group was not eligible for concomitant chemotherapy, and these patients were treated with a more accelerated schedule (24 x 2.75 Gy) based on the promising results of a phase II trial evaluating the effect of cetuximab with concurrent chemoradiotherapy for LA-NSCLC. In this trial, patients were treated with a hypofractionated and accelerated schedule (24 x 2.75 Gy), and a concurrent daily low dose of cisplatin (6 mg/m²). Despite the non-benefit of cetuximab, the OS was remarkably high, with a median OS of 31.5 months and 1- and 2- year OS rates of 74.5% and 59.4%, respectively. However this benefit is penalized by a high rate of acute and late oesophageal toxicity (47). For the frail patients in our study we adopted the IMRT schedule to increase the BED and to compensate for the inability to receive concomitant chemotherapy. Indeed, despite the poor prognosis of elderly patients and/or those with comorbidities, patients who were unfit for chemotherapy, the use of H-RT led to an OS and LRC that were similar to those observed

when SMART was used (Figure 1 and 2), even as a low toxicity level was maintained (Table 4).

The recent results of the PACIFIC trial point to a consistent benefit in the progression free survival when treatment using immunotherapy (durvalumab) is started within 1 to 42 days after the end of the concomitant chemoradiotherapy (23). With the changing landscape in the standard treatment of LA-NSCLC, the reduction in treatment-induced toxicity, while maintaining optimal tumour control, has become a priority, thereby warranting access to adjuvant immunotherapy for these patients. The benefits of concomitant chemotherapy could be re-evaluated in this context. The use of immunotherapy concomitant to radiotherapy may be the next step (48). Nevertheless, as immune cells are highly sensitive to conventional RT doses, the paradigm of the standard irradiation volumes should be reconsidered (49,50). In this context, the introduction of IMRT to spare lymphatic tissues and bone marrow deserves evaluation in prospective trials (51).

Our study has some limitations. First, due to its retrospective nature, the prevalence of toxicity may be underestimated. Moreover, although our results pertaining to clinical outcomes are promising, the H-RT schedule sample size was small, and the data only serve as a hypothesis generating resource.

In conclusion, the use of IMRT opens a therapeutic window for radiation dose optimization for lung cancer, as an alternative to classical dose escalation strategies. The encouraging toxicity profile and efficacy of this technique warrants further investigation in a prospective clinical trial, especially in combination with immunotherapy.

2.6 Tables and figures

Table 1: Demographic and clinicopathological characteristics of the patients.

<i>Characteristic</i>	<i>SMART (n=59)</i>		<i>H-RT (n=14)</i>		<i>Total (n=73)</i>	
Age (years)						
Mean range	65		65		66	
Sex						
Male	44	75%	9	64%	53	73%
Mutation						
EGFR	4	7%	1	7%	5	7%
Smoking antecedent						
Yes	40	68%	10	71%	50	68%
Histologic type						
Adenocarcinoma	31	53%	8	57%	39	53%
Squamous	24	41%	6	43%	30	41%
Other	4	7%	0	0%	4	5%
AJCC stage						
Stage I	1	2%	0	0%	1	1%
Stage II	4	7%	3	21%	7	10%
Stage IIIA	40	68%	3	21%	43	59%
Stage IIIB	12	20%	2	14%	14	19%
Stage IV	2	3%	6	43%	8	11%
Chemotherapy type						
No chemotherapy	4	7%	6	43%	10	14%
Sequential chemotherapy	11	19%	8	57 %	19	26%
Concurrent chemotherapy	44	75%	0	0%	44	60%
Chemotherapy agent						
Cisplatin-Navelbine	27	46%	0	0%	27	37%
Carboplatin-Taxol	19	32%	1	7%	20	27%
Other	7	12%	9	64%	16	22%

SMART: simultaneous modulated accelerated radiotherapy; H-RT: moderate hypofractionated radiotherapy; EGFR: epidermal growth factor receptor; AJCC: American Joint Committee on Cancer

Table 2: Dose constraints to organs at risk (OAR).

Organ at risk	Dose constraints
Total normal lung volume excluding the CTV	D mean < 20 Gy
	V20 < 30%
	V30 < 20%
	V5 < 65%
Heart	V30 < 50%
PRV Spinal cord	D2% < 45 Gy
PRV Oesophagus	D2% < 66 Gy
	V60 < 10%
	V50 < 30%

CTV: clinical target volume; D mean: mean dose; PRV: planning organ at risk volume, Vx: percentage of the total organ volume receiving $\geq$ xGy

Table 3: Mean dosimetric data by radiotherapy schedule.

Organ at risk		SMART (SD)	H-RT (SD)	p-value
Lung	Mean dose (Gy)	13.9 (11.4-16.3)	11.5 (8.8-14.1)	<0.01
	V5 (%)	59.6 (48.0-71.2)	50.8 (40.8-60.7)	<0.01
	V20 (%)	25.9 (20.2-31.6)	20.2 (14.3-26.2)	<0.01
	V30 (%)	16.3 (11.9-20.8)	13.1 (8.6-17.5)	0.01
Heart	V30 (%)	12.8 (0.0-27.2)	11.1 (0.0-25.8)	0.5
	V40 (%)	6.6 (0.0-14.2)	4.8 (0.0-11.7)	0.4
	Mean dose (Gy)	10.5 (1.8-19.2)	8.9 (0.3-17.5)	0.43
Oesophagus	V50 (%)	33.2 (18.7-47.7)	17.7 (8.7-26.7)	<0.01
	V60 (%)	11.1 (0.0-22.4)	8.4 (1.8-15.0)	0.7

SD: Standard deviation, Vx: percentage of the total organ volume receiving $\geq$ xGy, SMART: simultaneous modulated accelerated radiotherapy, H-RT: moderate hypofractionated radiotherapy

Table 4: Radiotherapy related acute adverse events.

	SMART (n=59)	H-RT (n=14)	P value	Total (n=73)
Pneumonitis				
Grade 2	5 (8%)	0 (0%)	NS	5 (7%)
Grade 3	3 (5%)	1 (7%)	NS	4 (5%)
Grade 4	1 (2%)	0 (0%)	NS	1 (1%)
Oesophagitis				
Grade 1	29 (49%)	10 (71%)	NS	39 (53%)
Grade 2	23 (39%)	2 (14%)	NS	25 (34%)
Grade 3	1 (2%)	0 (0%)	NS	1 (1%)

SMART: simultaneous modulated accelerated radiotherapy, H-RT: moderate hypofractionated radiotherapy, NS: non significant

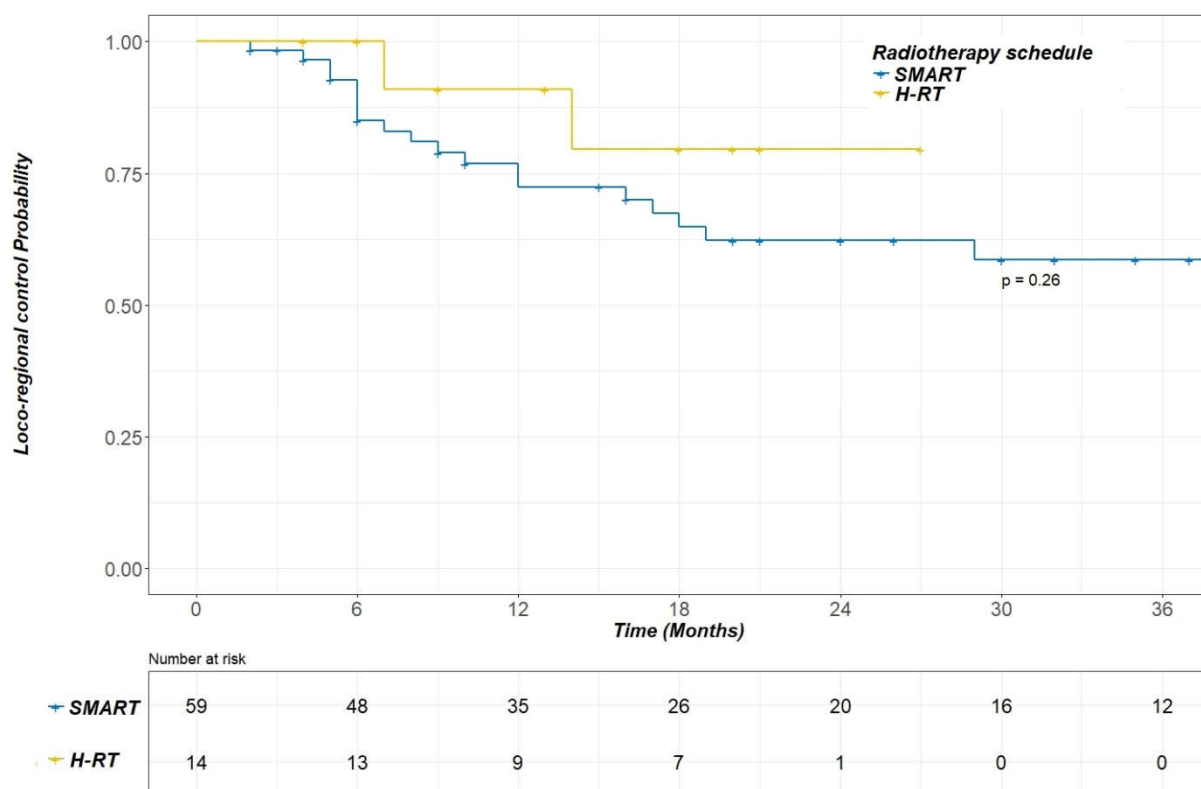


Figure 4: Kaplan Meier curve for loco-regional control comparing the SMART and H-RT schedules.

No difference in loco-regional control was observed between the SMART (blue line) and H-RT (yellow line) schedules.

SMART: simultaneous modulated accelerated radiotherapy

H-RT: moderate hypofractionated radiotherapy

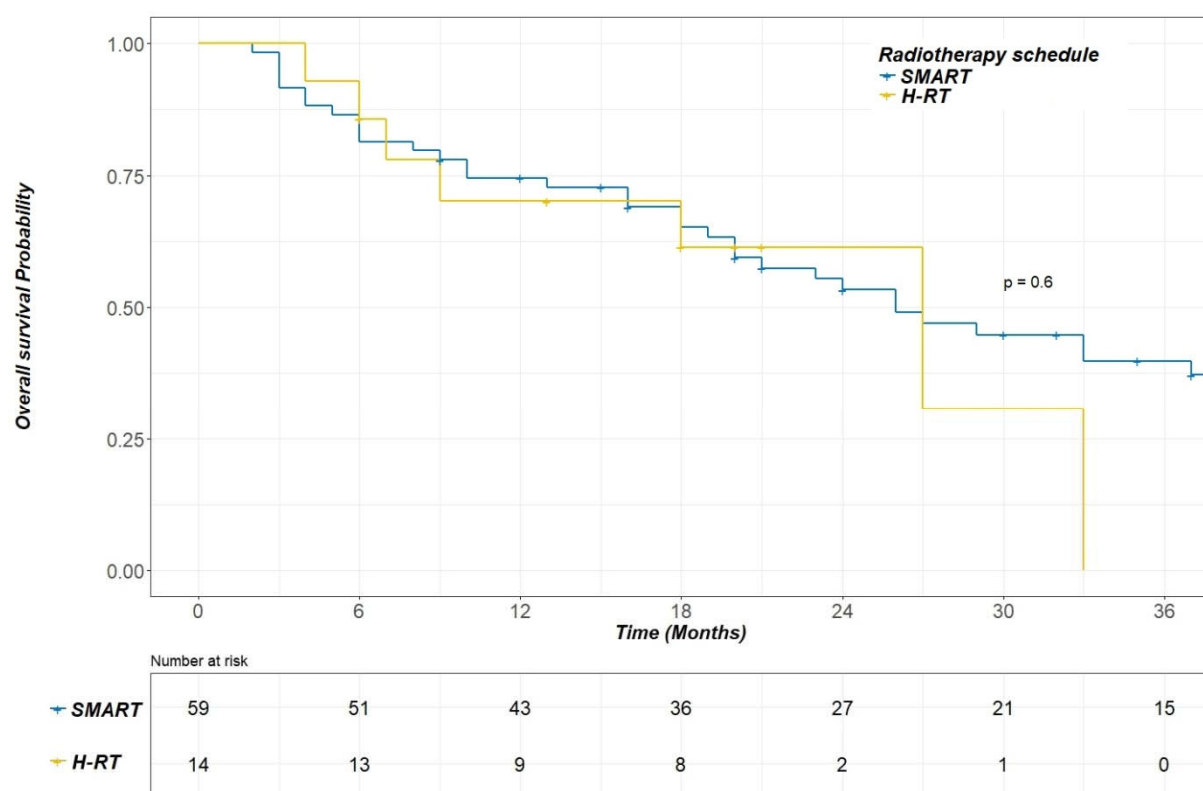


Figure 5: Kaplan Meier curve for overall survival comparing the SMART and H-RT schedules.

No difference in overall survival was observed between the SMART (blue line) and H-RT (yellow line) schedules.

SMART: simultaneous modulated accelerated radiotherapy

H-RT: moderate hypofractionated radiotherapy

3 Conclusion

3.1 Synthèse

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) accélérée dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés (CBNPC-LA) est un traitement présentant une bonne tolérance. En effet la toxicité aigue œsophagienne et pulmonaire est inférieure à celle retrouvée dans la littérature, grâce à l'utilisation de la RCMI permettant une diminution des doses reçues par les organes à risque. Par ailleurs le taux de contrôle loco-régional et de survie globale est au moins égal à ceux habituellement observés pour la même indication dans la littérature.

Aucune différence de toxicité ou de contrôle loco-régional n'a été retrouvée entre les 2 schémas de traitement utilisés dans cette étude (SMART ou H-RT). L'hypofractionnement modéré (schéma H-RT) semble ainsi permettre de compenser l'absence de chimiothérapie concomitante, en particulier chez ces patients considérés comme fragiles.

3.2. Perspectives

3.1.1 RCMI accélérée et immunothérapie adjuvante

Ces deux schémas de radiothérapie accélérée réalisés en RCMI pourraient par ailleurs s'intégrer dans les modifications prochaines du traitement standard des cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés avec l'association à une immunothérapie adjuvante (durvalumab, essai PACIFIC (23)). En effet, par leur durée plus courte et leur plus faible toxicité, tout en gardant un contrôle local identique à celui décrit dans la littérature, ils pourraient permettre au patient de débiter plus rapidement l'immunothérapie adjuvante.

3.1.2 RCMI accélérée et immunothérapie concomitante

Les caractéristiques de ces deux schémas d'irradiation accélérés sont également adaptées aux perspectives d'immunothérapie concomitante. La combinaison d'immunothérapie et de radiothérapie a été principalement étudiée avec l'ipilimumab, un inhibiteur de cytotoxique T-lymphocyte-associated antigen (CTLA4). Cette association a été étudiée dans des études précliniques, ayant pu mettre en évidence un effet abscopal, c'est-à-dire une réponse systémique sur les lésions tumorales non irradiées grâce à une stimulation du système immunitaire (52). Cet effet a été jusqu'alors principalement décrit dans des cas cliniques (53). Des études de phase I ont par ailleurs été réalisées, principalement dans le mélanome (54,55), et de nombreuses études prospectives sont en cours concernant de nombreux types de cancers (56).

Les modalités d'irradiation, le délai entre les injections d'immunothérapie et le type d'immunothérapie sont des questions encore en suspens. Il semblerait cependant que la radiothérapie hypofractionnée permettrait d'augmenter la réponse immunitaire, par l'augmentation du recrutement des lymphocytes T (52). Il faudra cependant être vigilant sur le risque de pneumopathie radique qui pourrait être augmenté (57).

3.1.3 RCMI accélérée et épargne lymphocytaire

Compte-tenu des découvertes récentes sur l'importance de la réponse immunitaire et du microenvironnement tumoral pour le traitement des cancers, une voie de recherche actuelle est l'épargne lymphocytaire (48). En effet, les cellules immunitaires présentes dans les chaînes ganglionnaires, sièges de la maturation lymphocytaire, sont particulièrement sensibles à la radiothérapie (58). L'efficacité de l'immunothérapie concomitante pourrait ainsi être diminuée par l'utilisation de larges volumes d'irradiation lymphatique (59).

L'utilisation de la RCMI dans ce contexte pourrait alors apparaitre comme une technique pertinente.

4 Valorisation médico-scientifique

Ce travail de thèse :

- A été présenté au congrès de la SFRO en octobre 2017 (Société Française de Radiothérapie Oncologique) sous la forme d'un poster ;
- Est basé sur un article qui est soumis à la revue *Lung Cancer*.

FACULTE DE MEDECINE

NOM et Prénom : JAKSIC Nicolas

TITRE DE LA THESE d'EXERCICE

(Ce document sera à insérer dans les thèses définitives)

Titre :

Résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité accélérée dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés.

Rennes, le 16.02.2018


Le Directeur de thèse

Rennes, le 16/02/18

Pr R. de CREVOISIER

N° RPS 10001410074
Le Président de jury

Centre Eugène Marquis

Département des Radiations

35042 RENNES Cedex

Secrétariat : 02 99 25 30 46 - Fax : 02 99 25 30 33

Vu et permis d'imprimer

Rennes, le

20 FEV. 2018

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1

Le Président de l'Université
de Rennes1


D. ALIS

5 Bibliographie

1. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 26 juin 2004;328(7455):1519.
2. Classic Epidemiology of Lung Cancer- ClinicalKey [Internet]. [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323523578000019>
3. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2017;15(4):504-35.
4. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2014;9(11):1618-24.
5. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*. déc 2005;80(6):2051-2056; discussion 2056.
6. Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady LW, Marks JE, et al. Patterns of tumor recurrence after definitive irradiation for inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. août 1980;6(8):987-94.
7. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 4 oct 1990;323(14):940-5.
8. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 juin 2010;(6):CD002140.
9. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2181-90.
10. Miller ED, Fisher JL, Haglund KE, Grecula JC, Xu-Welliver M, Bertino EM, et al. The addition of chemotherapy to radiation therapy improves survival in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol [Internet]*. 8 janv 2018 [cité 12 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086417331088>
11. Provencio M, Isla D, Sánchez A, Cantos B. Inoperable stage III non-small cell lung cancer: Current treatment and role of vinorelbine. *J Thorac Dis*. sept 2011;3(3):197-204.

12. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* sept 2016;20 Suppl:S147-156.
13. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* sept 1990;8(9):1543-55.
14. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2010;77(2):367-72.
15. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* févr 2015;16(2):187-99.
16. Mehta M, Scrimger R, Mackie R, Paliwal B, Chappell R, Fowler J. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2001;49(1):23-33.
17. Fowler JF. 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol.* juill 2010;83(991):554-68.
18. Ayadi M, Zahra N, Thariat J, Bouilhol G, Boissard P, Van Houtte P, et al. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2014;18(5-6):406-13.
19. Chajon E, Bellec J, Castelli J, Corre R, Kerjouan M, Le Prisé E, et al. Simultaneously modulated accelerated radiation therapy reduces severe oesophageal toxicity in concomitant chemoradiotherapy of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Radiol.* déc 2015;88(1056):20150311.
20. Koshy M, Malik R, Spiotto M, Mahmood U, Rusthoven CG, Sher DJ. Association between intensity modulated radiotherapy and survival in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Lung Cancer Amst Neth.* juin 2017;108:222-7.
21. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2017;35(35):3924-33.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1823-33.

23. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 nov 2017;377(20):1919-29.
24. Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. avr 1986;12(4):539-47.
25. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang AC, Cheney RT, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer, version 2.2013. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 juin 2013;11(6):645-653; quiz 653.
26. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 juill 2007;(3):CD006157.
27. Mauguén A, Le Péchoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2012;30(22):2788-97.
28. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2007;43(1):114-21.
29. Jiang Z-Q, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2012;83(1):332-9.
30. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. juin 2010;17(6):1471-4.
31. Higgins J, Bezjak A, Hope A, Panzarella T, Li W, Cho JBC, et al. Effect of image-guidance frequency on geometric accuracy and setup margins in radiotherapy for locally advanced lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2011;80(5):1330-7.
32. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. août 1996;17(4):343-6.
33. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. août 1989;62(740):679-94.
34. Kaster TS, Yaremko B, Palma DA, Rodrigues GB. Radical-intent hypofractionated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. *Clin Lung Cancer*. mars 2015;16(2):71-9.
35. Machtay M, Hsu C, Komaki R, Sause WT, Swann RS, Langer CJ, et al. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2005;63(3):667-71.

36. Grills IS, Yan D, Martinez AA, Vicini FA, Wong JW, Kestin LL. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2003;57(3):875-90.
37. Ling DC, Hess CB, Chen AM, Daly ME. Comparison of Toxicity Between Intensity-Modulated Radiotherapy and 3-Dimensional Conformal Radiotherapy for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* janv 2016;17(1):18-23.
38. Yom SS, Liao Z, Liu HH, Tucker SL, Hu C-S, Wei X, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2007;68(1):94-102.
39. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2013;85(2):444-50.
40. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2010;76(3 Suppl):S86-93.
41. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 2017;35(1):56-62.
42. Movsas B, Hu C, Sloan J, Bradley J, Komaki R, Masters G, et al. Quality of Life Analysis of a Radiation Dose-Escalation Study of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 0617 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* mars 2016;2(3):359-67.
43. Swanick CW, Lin SH, Sutton J, Naik NS, Allen PK, Levy LB, et al. Use of simultaneous radiation boost achieves high control rates in patients with non-small-cell lung cancer who are not candidates for surgery or conventional chemoradiation. *Clin Lung Cancer.* mars 2015;16(2):156-63.
44. Fondevilla Soler A, López-Guerra JL, Dzugashvili M, Sempere Rincón P, Sautbaet A, Castañeda P, et al. Outcome and toxicity of intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol [Internet].* 6 juin 2017 [cité 13 juill 2017]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-017-1689-z>
45. Ji K, Zhao LJ, Liu WS, Liu ZY, Yuan ZY, Pang QS, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer: a retrospective clinical study. *Br J Radiol.* mars 2014;87(1035):20130562.
46. Xu Y, Zheng X, Bai X, Li P, Ma H, Wang J, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer in Chinese population: A retrospective study. *Oncotarget.* 13 avr 2017;

47. Walraven I, van den Heuvel M, van Diessen J, Schaake E, Uyterlinde W, Aerts J, et al. Long-term follow-up of patients with locally advanced non-small cell lung cancer receiving concurrent hypofractionated chemoradiotherapy with or without cetuximab. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 2016;118(3):442-6.
48. Chajon E, Castelli J, Marsiglia H, De Crevoisier R. The synergistic effect of radiotherapy and immunotherapy: A promising but not simple partnership. *Crit Rev Oncol Hematol*. mars 2017;111:124-32.
49. Hietanen T, Pitkänen M, Kapanen M, Kellokumpu-Lehtinen P-L. Effects of Single and Fractionated Irradiation on Natural Killer Cell Populations: Radiobiological Characteristics of Viability and Cytotoxicity In Vitro. *Anticancer Res*. oct 2015;35(10):5193-200.
50. van Meir H, Nout RA, Welters MJP, Loof NM, de Kam ML, van Ham JJ, et al. Impact of (chemo)radiotherapy on immune cell composition and function in cervical cancer patients. *Oncoimmunology*. 2017;6(2):e1267095.
51. Barney CL, Scoville N, Allan E, Ayan A, DiCostanzo D, Haglund KE, et al. Radiation Dose to the Thoracic Vertebral Bodies Is Associated With Acute Hematologic Toxicities in Patients Receiving Concurrent Chemoradiation for Lung Cancer: Results of a Single-Center Retrospective Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2018;100(3):748-55.
52. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 sept 2009;15(17):5379-88.
53. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. déc 2013;1(6):365-72.
54. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, Subrahmanyam PB, Rosenberg-Hasson Y, Swetter SM, et al. A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy With Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2016;96(3):578-88.
55. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. 16 avr 2015;520(7547):373-7.
56. Crittenden M, Kohrt H, Levy R, Jones J, Camphausen K, Dicker A, et al. Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation. *Semin Radiat Oncol*. janv 2015;25(1):54-64.
57. Seyedin SN, Schoenhals JE, Lee DA, Cortez MA, Wang X, Niknam S, et al. Strategies for combining immunotherapy with radiation for anticancer therapy. *Immunotherapy*. 2015;7(9):967-80.

58. Hietanen T, Pitkänen M, Aaran R, Leinikki P. Interleukin IL-2 (IL-2) clearly reduces the effect of radiation on natural killer cells (NK cells): interferons are less active. *Front Radiat Biol Rikeis E Ed N Y VCH*. 1990;77–82.
59. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res*. 1 oct 2014;74(19):5458-68.

6 Glossaire

BED	Biologically effective dose
CBNPC-LA	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancés
CI	Confidence interval
CT	Computed tomography
CTCAE	Criteria for adverse events
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen
CTV	Clinical target volume
D mean	Mean dose
EGFR	Epidermal growth factor receptor
GTV	Gross tumour volume
Gy	Gray
H-RT	Hypofractionated radiotherapy
IGRT	Image-guided radiotherapy
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy
ITV	Internal target volume
LA-NSCLC	Locally advanced non-small cell lung cancer
LRC	Loco-regional control
MLC	MultiLeaf Collimator
OAR	Organ at risk
OS	Overall survival
OTT	Overall treatment time
PD-L1	Ligand de la protéine de mort programmée 1
PRV	Planning organ at risk
PTV	Planning target volume
RCMI	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RT	Radiotherapy
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
SD	Standard deviation
SMART	Simultaneous modulated accelerated radiotherapy

JAKSIC, Nicolas – Résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité accélérée dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés

56 feuilles paginées, 3 illustrations, 2 graphiques, 3 tableaux, 30 cm.- Thèse : Médecine; Rennes 1; 2018 ; N° .

Résumé français

Contexte : Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer, chez les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, la toxicité, le contrôle loco-régional et la survie globale de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) accélérée.

Matériels et méthodes : 73 patients traités consécutivement de novembre 2011 à août 2016 en RCMI accélérée ont été inclus dans cette étude rétrospective. Une dose totale de 66 Gy a été délivrée en utilisant deux schémas d'irradiation, soit en *boost* intégré (30 x 2,2 Gy durant 6 semaines) avec ou sans chimiothérapie (SMART), soit avec hypofractionnement modéré (24 x 2,75 Gy durant 4 semaines) sans chimiothérapie (H-RT). Les toxicités aiguës œsophagiennes et pulmonaires, le contrôle loco-régional et la survie globale ont été recueillis.

Résultats : Le suivi médian était de 44 mois. Le taux de toxicités pulmonaires et œsophagiennes sévères (grade 3-4) était de 7% et 1% des patients respectivement, avec un seul cas de toxicité de grade 4 (pneumopathie). Pour la population globale, le contrôle loco-régional à 1 et 2 ans était de 76% [IC 95% : 66-87%] et de 62% [IC 95% : 49-77%] respectivement. La survie globale à 1 et 2 ans était de 72% [IC 95% : 63-83%] et de 54% [IC 95% : 43-68%] respectivement. Aucun des paramètres n'était corrélé avec le contrôle loco-régional ou la survie globale. En particulier, aucune différence n'a été montrée entre les patients traités avec le schéma SMART ou H-RT, avec un contrôle loco-régional à 1 an de 74% [IC 95% : 62-86%] pour le schéma SMART et 91% [IC 95% : 74-100%] pour le schéma H-RT. Concernant les toxicités, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux schémas d'irradiation.

Conclusion : La RCMI accélérée dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés permet d'obtenir un bon contrôle loco-régional tout en maintenant un faible taux de toxicité. L'hypofractionnement modéré, en diminuant la durée totale de traitement, est un schéma prometteur qui pourrait permettre l'amélioration du pronostic de ces patients.

Rubrique de classement : ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE

Mots-clés : Cancer bronchique localement avancé, RCMI, SMART, radiothérapie, accélération, résultat clinique

Mots-clés anglais MeSH : NSCLC, IMRT, SMART, radiotherapy, acceleration, outcome

Président :	Monsieur Renaud DE CREVOISIER
JURY :	Monsieur Joël CASTELLI [directeur de thèse]
Assesseurs :	Monsieur Marc-André MAHE
	Monsieur Julien EDELINE
	Monsieur Hervé LENA
	Monsieur Julien BELLEC