



**HAL**  
open science

# Étude de survie des cancers bronchiques non à petites cellules oligométastatiques traités par radiothérapie stéréotaxique au CHU d'Amiens Picardie

Chloé Herreman

► **To cite this version:**

Chloé Herreman. Étude de survie des cancers bronchiques non à petites cellules oligométastatiques traités par radiothérapie stéréotaxique au CHU d'Amiens Picardie. *Pneumologie et système respiratoire*. 2019. dumas-02333412

**HAL Id: dumas-02333412**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02333412>**

Submitted on 25 Oct 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.



Université de Picardie Jules Verne

Faculté de Médecine

Année 2019

n° de thèse : 2019 – 87

# **Etude de Survie des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules Oligométastatiques traités par Radiothérapie Stéréotaxique au CHU d'Amiens Picardie**

**Thèse pour le doctorat en médecine (Diplôme d'Etat)**

**Spécialité : Pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 6 septembre 2019 par

**HERREMAN Chloé**

Président du jury : - **Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**

Membres du jury : - **Monsieur le Professeur Claude KRZISCH**

- **Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

- **Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

- **Monsieur le Docteur Maurice PEROL**

Directeur de thèse : - **Monsieur le Docteur Mickaël-Edouard BAUD**

## REMERCIEMENTS

### **Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pneumologie)

Chef du Service de Pneumologie, Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"

Chef du Service de Réanimation Respiratoire, Pôle « Anesthésie – Réanimations »

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

Durant ces années d'internat vous avez été un modèle de bienveillance et un chef profondément empathique.

Apprendre à vos côtés a été un enrichissement intellectuel et humain. Votre philanthropie restera pour moi un exemple que j'aspire à mettre en œuvre au quotidien. Vous avez toujours fait des internes et de l'enseignement une priorité, et pour cela les étudiants amiénois sont chanceux.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude.

### **Monsieur le Professeur Claude KRZISCH**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cancérologie, radiothérapie)

Oncopôle

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci de partager votre savoir, tant sur le plan médical que sur le plan de l'Histoire des Civilisations.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

### **Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour votre disponibilité lors de nos projets de DESC, j'espère que ce travail vous satisfera.

Recevez mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude.

**Madame le Professeur Claire ANDREJAK**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
(Pneumologie)

Tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Depuis le début tu as été une source d'enseignement, toujours volontaire pour nos projets, à nous guider sans relâche malgré toutes tes activités. Merci pour ta disponibilité et ton investissement pour chacun d'entre nous. Je te remercie pour la confiance que tu m'as témoignée toutes ces années.

Merci pour les statistiques, tu es parvenue à rendre cette discipline moins obscure (pour ne pas dire plus claire, sans mauvais jeu de mots).

Reçois l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Maurice PEROL,**  
Médecin Spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer  
(Pneumologie)

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse, et d'avoir traversé la France si naturellement.

C'est un honneur et une joie pour moi de vous avoir dans ce jury de thèse.

Merci pour votre enseignement pendant ces six mois dans votre service (en particulier les scores ECB et EFAL, qui me suivront toute ma carrière). Vous êtes un modèle d'humanité et de didactisme, apprendre à vos côtés a été un honneur et une chance que je souhaite à chaque interne. J'espère que l'avenir nous permettra à nouveau de travailler ensemble.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Mickaël-Edouard BAUD,**  
Assistant Spécialisé  
(Pneumologie)

Merci pour ton soutien infaillible durant tout mon internat, ta gentillesse et ton calme en toute situation sont deux vertus que j'aimerais te copier (contrairement à ta mauvaise fortune de garde que je te laisse volontiers).

Tu as été un pilier pour ce projet, que tu as d'ailleurs accepté d'emblée et sans râler (chose assez rare pour être soulignée) et j'espère avoir été à la hauteur. Tu as su me guider dans mes moments de doute et m'apaiser dans les (nombreux) moments de stress.

Merci aussi pour tous ces fous rires, tous ces voyages à titre purement professionnel en ta compagnie à travers la France pour devenir de meilleurs médecins (DESC à Toulouse et à Lille mais aussi DIU à Marseille), et tous tes bizutages (sur les autres évidemment). Enfin merci pour ce semestre maudit d'hiver où tu as été un guide spirituel avec ta force tranquille, ce qui m'a permis de tenir les six mois.

Reçois l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

Merci à **Charles Dayen**, l'homme de l'ombre de cette thèse, Merci pour ton regard juste et pertinent sur ce travail, et ta disponibilité sans limite. Tu as été un guide. Enfin merci pour ta passion passionnée de la pneumologie et plus particulièrement de l'oncologie thoracique que tu transmets comme un flambeau à chacun d'entre nous. C'était un véritable plaisir de travailler à tes côtés.

Merci à mes nombreux chefs, qui m'ont soutenue et appris durant mon parcours. Avec vous, j'ai pu grandir et apprendre la médecine sous ses multiples facettes. « Les meilleurs enseignants sont ceux qui vous disent où regarder, mais ne vous disent pas ce qu'il faut voir. », merci de m'avoir appris à regarder pour mieux voir :

**Eline Magois** pour avoir été un guide durant mon premier semestre,

**Damien Basille** pour ton enseignement et ta coolitude,

**Bénédicte Toublanc** pour ta douceur, ta rigueur et ta protection maternelle envers chaque interne,

**Julien Monconduit** pour ton humour sans limite et ces gardes à refaire le monde de la pneumo sur les escaliers du CHU,

**Pierre Alexandre Roger** pour être là quand on a besoin de toi,

**Isabelle Mayeux** pour ton flegme permanent,

**Hortense Carette LA** chef de LA clinique, merveilleuse rencontre (voire divine rencontre).

Ta fraîcheur malgré ton âge avancé, tes boutades, mais aussi ton enseignement sans nous juger sont de formidables moments à tes côtés,

**Claire Poulet** pour ton entrain pour que tout le monde s'épanouisse dans le service mais aussi ton calendrier de l'avent spécial interne,

**Géraldine Francois** pour tes punchlines à la remise et ton humour décapant,

**Youcef Douadi** contrairement à la pièce de Shakespeare « Beaucoup de bruit pour rien » tu fais tout sauf rien, tu es une source de connaissance inépuisable et infatigable et une présence

rassurante en bronchoscopie,

**Isabelle Rault** mon mentor qui allie élégamment l'enseignement pneumologique et la gazette gossip du gratin picard,

L'honorable professeur **Jean Michel Suguenot** et ses fibroscopies rythmées au son de la compagnie Créole,

**Emmanuelle Lecuyer** grâce à toi je n'ai jamais connu le self après 13h,

**Houcine Bentayeb** la sagesse du B14,

**Charlotte Trouvé** pour tes récits de voyage,

**Réda Garidi** pour m'avoir appris la persévérance,

**Marc Kanaan** pour tes explications métaphysiques de l'univers,

**Bénédicte Mastroianni-Bruel** pour ta bonne humeur et d'être toujours de bons conseils,

**Virginie Avrillon** pour ta douceur et ton enseignement en EBUS,

**Auréli Swalduz** pour ton optimisme et ta disponibilité pour nous, pour tous ces moments chocolats qui ont très vite dévié en banquet et avoir réussi à me convertir au cross fit...

**Etienne Fessart** grâce à toi le pouvoir des Gray me paraît plus familier

**Alexandre Coutte** pour cette superbe banque de données et votre disponibilité

A tous mes co-internes qui ont embelli mes semaines d'apprenti médecin :

**Yohan et Karim**, mes deux amours de cointernes, former le troupe Gryffondor avec vous a été la meilleure expérience de batifolage de ma vie.

**Karim**, alias Dr Sheperd et futur maire de St Quentin, merci d'avoir été mon chauffeur pendant 6 mois, pour tes blagues qui fusent aussi rapidement que tes changements capillaires, mais aussi merci d'avoir été un pilier pour moi, même si maintenant c'est loin des yeux près du cœur.

**Yohan**, alias Dr John Carter, futur réanimateur-hémato-cardio-pneumo-interniste-nephro-peintre-handballeur pour ne pas citer Karim, merci pour ta patience et ton calme, d'être resté avec moi jusqu'à 4h du matin pendant notre première garde binôme et tes accès délirants (surtout autour d'Harry Potter) qui te rendent humain malgré tout.

**A la famille de pneumo :**

**Mélanie** grâce à toi la famille pneumo dure et perdure,

**Ugo** pour m'avoir appris à t'écouter,

**Lola Ruffin** ma valeur ajoutée à la pneumo, pour toutes nos soirées à débattre dans le même sens et ton émerveillement constant de la vie, merci pour ta bonne humeur et nos gardes en binôme en mode sista sista Keep in touch bebey, vive l'île aux fruits !

**Florence** pour tous tes potins qui enchantent mon quotidien et tes « allez hop »,

**Marlene Sasoeur** et ton Glasgow 6 confortable,

**Ozaire** pour ton rire qui résonne dans tous les services,

**Olivier** copain comme cochon qui fait maintenant de la chirurgie parce que c'est ça le rock comme dirait Ed.. ,

**Marion** pour ton visage angélique et ton accent du chnord, j'ai bien ri à tes côtés,

**Amale** et ton accent chantant croquant,

**Lucy** on the rock et toutes tes expressions en anglais you knowwww,

**Sarah** « tu sens la puissance Kronk ? »,

**Nour** et ton côté râleuse attachante qui passe son temps à s'excuser de râler,

**Marc Antoine** et tes changements de coloration en fonction de tes émotions,

**Pauline**, sœur de Jonak, pour ta douceur et ton souci des autres, et tes corrections de vigueur  
**Julia**, pour ton écoute et ta gentillesse, et tes corrections appliquées  
**Louis** pour ton côté lunaire et ta passion dévorante pour le karaoké,  
**Marie**, pour ta candeur et être toujours motivée pour les soirées pneumo ! La relève est assurée

#### **Mes cointernes :**

**Salah** et son évolution en machine à café

**Hassan et Kamel** pour votre humour et vos histoires rocambolesques, vous avez été les sauveurs de ce semestre

**Fatima** la cardiologue au grand cœur

**Guillaume** le chouchou de ses dames, à quand la soirée jeu de société ?

**Lydia** pour nos investigations sur le projet YZ

**Diana** pour tout ce que tu m'as appris sur l'oncologie, mais aussi comment pimper mon CV, tu as largement participé à la création de mon interCHU et mon assistanat à Chambéry, merci pour ta présence apaisante et tes craquages sur vente privée !

**Nesrine** skic skikera skikure (TMTC)

**Simon et Martin**, pour m'avoir permis d'entendre à nouveau

#### **La Joyeuse bande du CLB :**

Mes petits chatons **Laetitia** pour toutes tes expressions que tu m'as transmise, nos balades pédestres à travers la ville et tes petites intentions quotidiennes, et **Thibault** pour nos sessions palmashow et nos chifoumis en RCP,

**PAC** mais comment peut-on être aussi gentil ? Vivement les barbecues à Bourg en Breysse l'été prochain,

**Patrick** qui en 2 mois passe sa thèse, se marie, résout une équation de 3eme degré : efficace le mec,

**Valentine** pour nos RCP cinéma et bons plans culture lyonnais,

**Simon AHHHO** pour ta funattitude et tes chemises assortis aux chaussettes,

**Antoine** pour tes petites boutades toujours appréciables et les balades pour rentrer du CLB

**Caroline** toujours de bons conseils et ta bonne humeur,

**JD** le don juan de Dijon à l'impact factor détonnant,

**Adrien** la force tranquille,

**Marion** pour ton humour en back up dans le bureau,

**Kathleen** WonderWoman qui accouche entre 2 HDJ,

**Marie Laurent** formidable rencontre chanteuse lyrique-mélomane-chef restauratrice-réalisatrice option oncologie, un véritable couteau suisse

**Et la radiothérapie : Leslie** pour ta bonne humeur constante (tout comme ton bronzage !),

**Clément** mon binôme de soutien du DESC,

**Anthony** et tes conseils avisés en biostat',

**Clémence** pour avoir toujours une histoire à raconter

**Nouara** notre maman de pneumo qui m'a donné autant d'amour que de calories. Et **Christelle** qui m'a maternée durant mon stage et le maintenant classique « elle m'fait rire elle ».

A **Sarah et Karim**, l'équipe ARC de choc du 14eme étage, merci pour votre gentillesse et les covoit !

A toutes les équipes paramédicales et secrétaires que j'ai côtoyé (B10, C11, U2, Réa Respi,

U1, B14, CLB, Radiothérapie) avec évidemment une pensée toute particulière pour feu la Réa Respi où j'ai jamais autant ri en équipe : et donc une mention spéciale à **Princesse Candice, Cyril, Nicolas, Carole, Adeline, Fred, Juliette, Audrey, Carole, Dominique, Estelle, Peggy, Anne Sophie, Perrine, Ulrich, Béa, Laura et Laura (Cap d'Agde)** surtout ne changez rien vous êtes parfaits !

### **A ma famille :**

**Mes parents**, qui m'ont permis de me réaliser. Merci pour votre éducation et les valeurs que vous m'avez apportées, que je m'efforce de retranscrire au quotidien. Vous êtes ma ressource.

**Papa** pour tout ce que tu m'as transmis : ton humour piquant et croquant mais aussi le goût du sport à travers la course à pied, le vélo et le ski de fond qui sont pour moi comme un besoin viscéral. Ton regard objectif sur chaque situation m'a permis de grandir et devenir une meilleure personne.

**Maman**, pour ton amour contagieux du 7ème art et de la bonne musique, ta capacité à trouver une solution à n'importe quel problème, ton soutien sans limite dans tous mes projets et ton velouté au butternut.

Les sœurs et les frères, pour tous ces hauts et débats, les fous rires et les disputes, et les Disney

**Juliette**, pour ta générosité effrénée et tous ces films d'auteur sur la danse contemporaine américaine des années 2000, l'avenir nous amènera peut-être à travailler ensemble pour mon plus grand plaisir

**Cécile**, pour ton côté artiste et ton humour grinçant, pour les soirées traditions à Noël

**Thomas**, pour ta gentillesse et tes élaborations de calembours, et pour me faire rire même sans parler

**François**, pour tes anecdotes cinématographiques ou littéraires, et tes nombreuses démarches pour m'initier à la musique classique

**Grand père et Isabelle**, pour vos enseignements médicaux et vos anecdotes professionnelles. Merci pour ces nombreux étés au Presbytère, où le temps semblait s'arrêter pour laisser place au jeu en continu.

**Papy et Mamie**, pour votre gentillesse, les balades grenobloises, le patinage artistique et les gratins de patés.

**Sylviane et Philippe**, mes parents adoptifs, merci de me soutenir depuis le tout début.

### **Mes ami.e.s :**

Les meilleures du début, cette amitié qui se compte en décennies maintenant, merci d'avoir été là tels des « papillons de lumière sous les projecteurs » :

**Monory**, ma plus vieille amie, ta force et ta détermination font que tu peux être fière de tout ce que tu as accompli de ton mètre 80 et à quand ta prochaine victoire au blind test des années 90 ?

**Florence**, à notre rencontre mythique au concert de Djohnny il y a 15 ans, ton soutien sans faille durant toutes ces années et ta bonne humeur constante. Pour tous ces moments pieux partagés avec toi en chanson

**Chloé**, mon jambon masqué, à toutes ces soirées en mode PMU à Grenoble et ses vacances camping entre sista, ton humour corrosif, ton talent d'entrepreneuse qui font de toi « une véritable femme du monde Barbare Gould »

**Solène**, le naturel drômois, tes remarques toujours justes et sans jugement, et surtout pour m'avoir éduquée à la danse à Chavannes

**Amélie**, ma Famélie, pour tes imitations en tous genre (ta petite voix), tes talents de créatrice et tes ateliers « travaux pratiques »

**Magali**, à la folie qui nous lie depuis la seconde, cette passion commune pour l'allemand et les canards, ton enthousiasme contagieux, la tête perroquet et ces nombreux voyages (bientôt Baliiii)

Rien qu'en riant, tu donnes....ce que tu génères est précieux

### **Les PEFR :**

Mes grands frères de cœur, à ces 14 années à grandir à vos côtés, passant de groupie à titulaire mais en gardant toujours des étoiles dans les yeux : « You show respect and I respect you, You protect me, I protect you »

**Duf** pour m'avoir soutenue géographiquement durant tout mon cursus et ta performance sur la goutte d'eau,

**Axelle** la rouge pour ton énergie virale,

**Gaël** mon numéro 4 préféré pour ton enseignement culturel s'étalant d'Hemingway au backpack kid,

**Aurore** et ton accent chantant croquant, toujours partante toujours motivée

**Rémi** pour être toujours à l'écoute de tes amis et ton talent de bruiteur,

**Agathe** pour ton énergie débordante et la choré des Spice Girls,

**Jérémy** pour ne jamais avoir oublié...ton humour en toute situation ni les paroles de Francis,

**Laure** et ton rire éclatant mais aussi ton revers lifté longue ligne,

**Jonathan** pour tes boutahdes et pour rendre Duf heureux,

**Lucile**, ma Lulu des îles pour ta générosité et ton amour de ton prochain (désolée que tu te rendes compte aujourd'hui que je ne suis pas chirurgien cardiaque),

**Clément** pour ta double personnalité attachante John Fox/ Mister Beraud,

**Akiko** pour apporter de la délicatesse dans ce groupe

**Hugo** pour ta bienveillance sans faille, avec toi on se sent en sécurité (tu es l'Athéna qui veille sur nous),

**Loriane** pour être mon guide écologique responsable,

**Kemar** pour ton humour jamais égalé et tes faux sourcils de Juan Carlos,

**Céléna** pour être toujours partante pour l'organisation et qui permet de tous nous rassembler,

**Alex** pour tes solos de guitare et ton accent chantant du sud-ouest,

**Coline** pour toutes les après-midis badinage à l'Eden Parc,

### **Les Anti Perf :**

**Benjamin** pour m'avoir recueillie sous ton aile dès notre rencontre, pour toutes ces rando où je t'attends pour que tu ne sois pas seul et les top frites,

**Julien** pour ton sens du swing, tes tirades éblouissantes, ta tarte au citron et toutes ces promenades de soutien

Et les nouveaux PEFRs : **Leia, Simon, Hugo, Jules, Margaux, Louison, Anaëlle**

Les années Grenobloises, avec le groupe des **seuls qui m'aillent**, le début de la médecine aux côtés de la crème de la crème du pesto vert (avec un soupçon de Chartreuse), vous avez rendu ces années d'études mémorables, on recommence quand vous voulez :

**Max** ma BFF dont la seule présence m'est indispensable (cette phrase ne va pas aider ton égo),

**Margaux** pour ces années coloc oscillant entre les soirées mondaines au rosé et les aprem canapé à se nourrir de nouilles chinoises devant des Disney : tu as été un merveilleux quotidien, mais aussi pour être mon modèle de perfection et m'enseigner les astuces pratiques pour survivre à ma maladresse,

**Alice** pour cette aventure américaine que tu as sublimée et pour ta candeur 1er degré,

**Antoine** pour avoir fait de moi une femme nouvelle grâce au Time Bomb,

**Jonathan** pour ton énergie à nous faire danser et mon meilleur soutien camping (et je ne parle pas de pâtisserie),

**Emilien** pour tes petites attentions envers chacun d'entre nous,

**Marie L.** tellement de souvenirs tellement de partage et ton amour pour les félins iraniens,

**Marie B.** pour tes histoires à la chronologie douteuse, tes merveilleux goûts musicaux et ma première amitié de médecine,

**Pauline** pour ton talent d'oratrice à transformer chaque repas en un concours d'éloquence (très vite relayé par du Daniel Balavoine),

**Princesse Manon** pour ces soirées filles, ces sessions révisions D4 mais surtout la folie lapanousienne,

**Sophie** pour tes massages, pour avoir inspiré Amy LaMaisonduVin et cette fameuse clé du local,

**Christy** 1m80 d'énergie énergique et ta détermination qui nous inspire (ou parfois nous fait peur..),

**Nicolas** pour améliorer chaque objet du quotidien, si Superman avait un pouvoir ça serait toi,

**Charlély** pour ta tranquillité apaisante et tes accès euphoriques dans les escapes game,

**Gaetan** pour être le doyen de ce groupe,

**Léa** pour ces joyeuses retrouvailles scannographiques parisiennes avec Marie Pierre

**Anne Pauline** mon petit chat merci pour ta tendresse et ton excentricité romanesque, bien hâte de te retrouver à Chambéry,

**Laureen** ma coloc voisine du début à nos séances ciné et les soirées traquenards à danser sur les tables à Bruxelles ou au Sirius

Pour m'avoir fait aimé le gris, le mot picard va maintenant plus loin que le surgelé. Vous ne manquerez pas car je compte bien vous revoir très vite, la distance ne sera jamais une fatalité:

A mes coloc d'amour, ma famille d'adoption, ce petit cocon de bonheur :

**Aurélié** si la perfection avait besoin d'une ambassadrice ça serait toi : rayonnante et toujours de bonne humeur, tu as été mon rayon de soleil pendant 4 ans, petit bémol pour tes goûts musicaux à l'origine d'otorragies mais qui te caractérisent aussi et toutes ces soirées où on a ri, mais on a ri,

**Constance** mon bébé Constance merci pour toutes ces petites attentions dont tu fais preuve au quotidien, l'anniversaire surprise qui restera un de mes meilleurs souvenirs picard, mais aussi ces vacances dépassement de soi du Touquet au Kirghizistan,

**Aline** pour ta gentillesse et ta compassion la journée et tes décompensations nocturnes à base de kravmaga sur fond d'Orelsan, le concert in love de London Grammar et notre vidange

surréalienne devant la Casa Del Papel (claro que si),

**Orlane** pour avoir toujours la tête dans les étoiles mais savoir revenir sur Terre à point nommé,

**Hugo** pour ta gentillesse, tes petites attentions au quotidien et ton obstination déraisonnable à me convertir à la bière et Zombicide

**Elsa** mon petit coup de cœur de coloc, pour toutes ces soirées films et documentaires nature, ces moments de rigolade quotidien, les comédies musicales au magnum

Et la joyeuse équipe de St Q Beach :

**Anne Sophie** de mon appât Dinosaurus aux chansons de la semaine ton sourire éblouit ma routine picarde et merci de m'avoir accueilli à Noël,

**Quentin** pour tes boutades plus ou moins douteuses et ton pot au feu,

**Maëlle** tous ces moments papotages au jogging, nos débats à refaire le monde et nos analyses, toujours pertinentes, cinématographiques et...never forget le jambon on le coupe là,

**Rémi** pour tes envolées lyriques et ta cuisine du monde,

**Clément** pour m'avoir éduquée sur la chasse à la hutte et au nettoyage efficace de verre de lunettes,

**Caroline** pour ta gentillesse et notre passion pour le champagne,

**Simon N.** pour ton aide pendant de nombreuses gardes et tes jeux de mots saugrenus,

**Héloïse** pour ta douceur et ces discussions hors médecine,

**Godefroy** leader masculin du groupe tisane et tes traits d'esprit qui me font rire en toutes circonstances,

**Mathilde P.** pour pailletter la Picardie et cette superbe journée à Etretat à prendre des coups de soleil,

**Antoine** pour ton côté pas trop mauvais dans de nombreux domaines et cette maladresse commune,

**Simon P.** et ton talent de pâtissier qui se rajoute à ton blase de chirurgien réanimateur,

**Mathilde L.** pour ton amour de l'astrologie et de la météo,

**Arnaud** toujours partant toujours motivé et merci pour le changement de batterie,

**Mes parents adoptifs : Elodie** pour ta folie et ta joie de vivre, d'être toujours à l'arrache mais de se débrouiller pour être présente quand on a besoin (et pas que les apéros), et **Jérémie** mon mentor de radiologie merci pour tout ce que tu m'as appris, à notre check légendaire, ton sourcil en lévitation et ton humour indémodable,

**Alexandre** pour ton humour incisif et provocant mais toujours bienveillant,

**Dimitri** parce qu'on n'a pas signé pour Koh Lanta okay ?,

**Charles Emile** pour ton humour humoristique à base de blague et évidemment ta choré sur fille célibataire (single lady en anglais américain),

**Agnès** pour tous ces débriefs tisane dans ta chambre d'internat,

**Cécile** pour ton accueil à bras ouverts,

**Adrien**, merci pour ces échanges musicaux et cinématographiques

Merci au destin (ou à la personne responsable des événements de vie) pour m'avoir permis de tous vous rencontrer, j'ai beaucoup de chance.

## TABLE DES MATIERES

RESUME .....	13
I. INTRODUCTION .....	16
I.1 Le Cancer Broncho-Pulmonaire.....	16
I.1.1 Epidémiologie .....	16
I.1.2 Généralités .....	16
I.1.3 Type Histologique.....	17
I.1.4 Classification TNM .....	18
I.1.5 Bilan d'extension et staging ganglionnaire: la place de la TEP et de l'EBUS .....	21
I.1.6 Traitement.....	22
I.2 Le Concept de Métastase .....	25
I.2.1 Généralités .....	25
I.2.2 Modèles de dissémination Métastatique.....	25
I.2.3 Modèle Moléculaire des Métastases .....	27
I.2.4 Concept d'Oligométastase .....	27
I.2.5 Oligométastases et CBNPC.....	28
I.3 Traitement Spécifique par Radiothérapie Stéréotaxique.....	29
I.3.1 Définition .....	29
I.3.2 Les principes du traitement par Cyberknife .....	30
I.3.3 Radiothérapie Stéréotaxique par organe .....	30
I.3.4 L'effet Abscopal .....	33
I.4 Contexte et but de l'étude .....	33
II. MATERIELS ET METHODES : .....	34
II.1 Objectifs de l'étude .....	34
II.2 Critères de jugement.....	34
II.3 Méthodologie .....	35
II.4 Analyse statistique .....	37
II.5 Cadre réglementaire et éthique .....	38
III. RESULTATS.....	39
III.1 Caractéristiques de la population .....	39
III.2 Traitement Primitif .....	42
III.3 Survie Globale.....	42
III.4 Survie sans progression .....	47

III.5 Réponse au traitement global (systémique et radiothérapie stéréotaxique) et profil des patients éligibles à un traitement curatif.....	49
IV. DISCUSSION.....	50
IV.1 La survie globale.....	50
IV.2 Survie sans progression.....	51
IV.3 Les Critères de Jugements Secondaires .....	52
IV.3.1 Facteurs Pronostiques.....	52
IV.3.2 Profil des Bons Répondeurs .....	54
IV.4 Effet du traitement local par Radiothérapie Stéréotaxique .....	55
IV.5 Limites et Forces de l'étude .....	56
IV.5.1 Les Limites .....	56
IV.5.2 Les Forces .....	57
IV.6 Conséquences et Perspectives .....	57
V. CONCLUSION .....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	59

## RESUME

**Introduction :** Le cancer du poumon est fréquent et de mauvais pronostic. Le diagnostic est fait dans plus de 50% des cas au stade IV, avec une survie sombre (6% à 5 ans). L'arrivée de la 8ème classification TNM en 2017 apporte, grâce au statut M1b (une seule métastase extra thoracique), la reconnaissance du concept d'oligométastase. La définition de l'oligométastase n'est malheureusement pas universelle ni unanime. L'enjeu thérapeutique est de proposer une attitude agressive visant au contrôle local des différents sites, mais également de réussir à identifier de manière individuelle le patient qui pourra bénéficier de cette prise en charge.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, mono centrique, réalisée au CHU Amiens-Picardie entre septembre 2016 et mai 2019. Tous les patients inclus présentaient un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) avec moins de 5 métastases dans un seul organe et avaient été traités par radiothérapie stéréotaxique au niveau des localisations secondaires. L'objectif principal était d'analyser la survie globale et la survie sans progression de ces patients traités par radiothérapie stéréotaxique.

**Résultats :** Entre septembre 2016 et mai 2019, 39 patients ont été inclus. La médiane de survie globale tous patients confondus, n'a pu être réalisée car moins de la moitié des patients sont décédés (14 patients parmi les 39). En analyse univariée, les facteurs statistiquement significatifs étaient le Performance Status  $\leq 1$  avec une médiane de survie globale de 27,3 mois (IC 95% [22,9-31,7]) versus 10 mois (IC 95% [3,6-16,3]) pour un Performance Status  $\geq 2$  et l'absence d'expression de PDL1 avec une médiane de survie globale de 26,8 mois (IC 95% [21,7-32]) versus 23,4 mois (IC 95% [17,2-29,6]) pour le groupe avec une expression de PDL1  $>1\%$ . Les autres variables analysées n'étaient pas des facteurs pronostiques sur le plan statistique.

**Conclusion :** Cette étude montre, avec une survie sans progression de 11 mois, que le traitement multimodal comprenant de la radiothérapie stéréotaxique, constitue une prise en charge intéressante dans le traitement du CBNPC oligométastatique. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature concernant le traitement ablatif local des foyers de métastases. Il est nécessaire de promouvoir les études prospectives pour pouvoir choisir la meilleure approche pour chaque patient.

## SUMMARY

### **Introduction:**

Lung cancer is common and has a negative prognosis. In more than 50% of cases, diagnosis is made at stage IV, with a low survival rate (6% at 5 years). The arrival of the 8th TNM classification in 2017 brought the recognition of oligometastasis concept, with the M1b status (a single extra thoracic metastasis). Unfortunately, the definition of oligometastasis is not universal or unanimous. The therapeutic challenge is to propose an aggressive attitude aimed at local control of the different sites, but also to succeed in individually identifying patients who will benefit from this treatment.

### **Materials and Methods:**

This is a retrospective, mono-centric study conducted in the Amiens Picardy University Hospital between September 2016 and May 2019. All patients had non-small cell lung cancer (NSCLC) with less than 5 metastases in only one organ and had been treated with stereotactic radiotherapy at secondary sites. The main objective was to analyze the overall survival and progression-free survival of these patients.

### **Results:**

Between September 2016 and May 2019, 39 patients participated in the study. The median overall survival for all patients combined could not be established because less than half of the patients died (14 out of 39). In univariate analysis, statistically significant factors were the Performance Status  $\leq 1$  with an overall median survival of 27.3 months (CI 95% [22.9-31.7]) versus 10 months (CI 95% [3.6-16.3]) for a Performance Status  $\geq 2$  and the absence of PDL1 expression with an overall median survival of 26.8 months (CI 95% [21.7-32]) versus 23.4 months (CI 95% [17.2-29.6]) for the group with PDL1 expression  $>1\%$ . The other variables analyzed were not statistically prognostic factors.

### **Conclusion:**

This study shows, with a progression-free survival of 11 months, that multimodal treatment including stereotactic radiotherapy is an interesting management option in the treatment of oligometastatic NSCLC. These results are compatible with those in the literature regarding local ablative treatment of metastasis sites. It is necessary to promote prospective studies in order to choose the best approach for each patient.

## ABREVIATIONS

BED	Biological Effective Dose (Dose effective biologique)
CBNPC	Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules
CBPC	Cancer Broncho-pulmonaire à Petites Cellules
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CTV	Clinical Target Volume
ESMO	European Society of medical oncology
EBUS	EndoBronchial UltraSound
GTV	Gross Tumor Volume (Volume tumoral macroscopique)
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
PD1	Programme Death 1
PDL1	Programme Death Ligand 1
PTV	Planning Target Volume (Volume cible prévisionnel)
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST	Response Evaluation Criteria In solid Tumors
RTS	Radiothérapie Stéréotaxique
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
SSM	Survie à long terme Sans Maladie

## **I. INTRODUCTION**

### **I.1 Le Cancer Broncho-Pulmonaire**

#### **I.1.1 Epidémiologie**

Selon le rapport de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) de 2017 (1), le cancer du poumon est le cancer le plus répandu dans le monde depuis plusieurs décennies. D'après le rapport de Santé Publique France (2), l'incidence du cancer du poumon en 2017 en France est d'environ 49 000 nouveaux cas dont près de 32 300 chez l'homme (2ème rang) et 16 800 chez la femme (3ème rang). Près de 7 cas sur 10 (70% chez l'homme et 67% chez la femme) surviennent dans la tranche d'âge de 50 à 74 ans, avec environ 31 000 décès en 2017, dont près de 21 000 chez l'homme et 9 000 chez la femme. En France, le cancer du poumon est la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez l'homme et la 2ème chez la femme. Chez l'homme, le taux de mortalité a diminué de 0,5% par an entre 1980 et 2012 tandis qu'il a augmenté de 3,7% par an chez la femme sur la même période (3). Cette différence s'explique par la modification des habitudes tabagiques. En effet, la consommation de tabac s'est stabilisée puis a diminué chez l'homme alors qu'elle ne fait qu'augmenter chez la femme (4). Enfin, depuis quelques années, il est notable de souligner le différentiel de 18 000 cas qui sépare l'incidence de la mortalité (5). Ceci traduit indirectement l'amélioration de la prise en charge des patients.

#### **I.1.2 Généralités**

Le cancer du poumon est donc fréquent et de mauvais pronostic. Le diagnostic est fait en général à un stade déjà avancé avec un envahissement local ou à distance important. Vingt-cinq pour cent des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Devant la variabilité et parfois la banalité de certains symptômes, les patients et les médecins ont tendance à les négliger (6). Dans l'étude KBP-2010, 66 à 72 % des cancers bronchiques en France étaient diagnostiqués à un stade IIIB ou IV, ne laissant comme possibilité thérapeutique qu'une chimiothérapie palliative (7,8). Les cancers non à petites cellules de stade I et II ont une survie à 5 ans de 47 à 82%, les stades III de 19 à 36%, et les stades IV de 6% (9).

### **I.1.3 Type Histologique**

Le diagnostic histologique permet de classer la tumeur (10). La plupart de ces tumeurs sont des carcinomes qui se développent au dépend des cellules de l'épithélium respiratoire. Classiquement on discerne les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), représentant environ 15% des cancers bronchiques, et les carcinomes bronchiques non à petites cellules. Ces derniers se décomposent en plusieurs sous-types histologiques parmi lesquels on retrouve les adénocarcinomes (35 à 45%), les carcinomes épidermoïdes (20 à 25%) et les carcinomes à grandes cellules (12%) (11).

Plusieurs anomalies moléculaires ont été identifiées ces dernières années dont certaines confèrent une addiction oncogénique à la tumeur (12). Dans certains cas, la présence d'une de ces anomalies confère une sensibilité de la maladie à des inhibiteurs spécifiques. L'addiction oncogénique concerne essentiellement les CBNPC non épidermoïdes (n'exprimant pas p40 ou p63 en immunohistochimie). Il s'agit des mutations EGFR, BRAF, HER2, des anomalies de la voie MET, des réarrangements de ALK, ROS, RET mais aussi NRG1 et NTRK. D'autres mutations comme KRAS, bien que fréquentes, ou comme PIK3CA, n'ont pas de cible thérapeutique.

Par ailleurs, l'analyse au niveau cellulaire du biomarqueur PDL1, permettrait d'opter pour une thérapeutique de type immunothérapie anti-tumorale consistant en une inhibition de points de contrôle de la réponse immunitaire. En effet ce ligand PDL-1, présent à la surface des cellules immunitaires, peut se lier avec un marqueur sur la surface des cellules cancéreuses désactivant ainsi la réponse immunitaire contre les cellules tumorales. L'immunothérapie, en enrayant ce point de contrôle, devient un des traitements central du cancer bronchique (13).

Il existe, de plus, d'autres biomarqueurs prédictifs comme la charge mutationnelle résultant d'un ratio entre un nombre de gènes tumoraux altérés et un nombre total de gènes étudiés (14). Ce ratio permettrait de prédire plus précisément l'efficacité de l'immunothérapie.

### **I.1.4 Classification TNM**

La survie du cancer pulmonaire est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic. La 7<sup>ème</sup> édition avait été établie en 2009 sur l'analyse rétrospective d'une base de données internationale regroupant 81 495 patients évalués entre 1990 et 2000, et réunis par l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (15,16). En 2016, des propositions de révisions ont été émises sur l'analyse d'une nouvelle base de données regroupant 94 708 cas de cancers non à petites cellules évalués entre 1999 et 2010 à partir de 35 sources différentes réparties dans 16 pays. Ces propositions de modification concernent le statut T (17), le statut N (18) ainsi que le statut M (19), mais également l'établissement de nouveaux stades en fonction du recoupement de ces données (*Figure 1 & Figure 2*)(9). L'analyse du statut T suppose d'évaluer 5 données (20) : la taille tumorale, la distalité de la tumeur dans l'arbre bronchique, l'existence d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire, l'extension pariétale ou aux structures médiastinales, et la présence de nodules satellites de même histologie. La donnée sur la taille T est renforcée dans la 8<sup>ème</sup> édition avec une importance pronostique accentuée où chaque centimètre compte. Au-delà de 5 et de 7 cm, les tumeurs sont respectivement classées T3 et T4. L'importance donnée à la présence d'une atélectasie pulmonaire diminue dans la 8<sup>ème</sup> classification (désormais T2 uniquement). Les seuls changements pour l'extension locorégionale concernent l'extension à la graisse médiastinale qui n'est plus un élément à prendre en compte pour le statut T. L'extension au diaphragme devient T4 dans la 8<sup>ème</sup> édition. Enfin, il n'y a pas de changement à propos du statut des nodules satellites de même histologie.

Les changements concernant le statut N sont au nombre de deux. Le premier subdivise le statut N1 en deux sous types : N1a lorsqu'un seul ganglion hilair ou inter lobaire est envahi et N1b lorsque plusieurs ganglions sont atteints. Le deuxième changement est de subdiviser le statut N2 en 3 sous-groupes de pronostic différent : N2a1 lorsqu'un seul site ganglionnaire médiastinal homolatéral est envahi sans envahissement hilair ou inter lobaire, désigné sous le terme de « skip » N2a1 ; N2a2 lorsqu'un seul ganglion médiastinal est envahi et s'associe à une atteinte hilair ou inter lobaire, N2b lorsque plusieurs ganglions médiastinaux homolatéraux sont envahis (18).

En ce qui concerne le statut M, une analyse d'un sous-groupe de 1059 patients de statut M1, n'a pas montré de différences de survie entre les patients ayant une pleurésie, une péricardite maligne ou des métastases pulmonaires homo- ou controlatérales, d'où le maintien du statut

M1a. En revanche, la survie des patients ayant peu de métastases extra thoracique apparait meilleure par rapport à celle des patients pluri-métastatiques en extra thoracique avec une médiane de 11,4 mois versus 6,3 mois (19). Cette constatation permet de distinguer deux situations : le statut M1b (exclusif de la 8<sup>ème</sup> édition) qui distingue les patients ayant une seule métastase extra thoracique, et le statut M1c pour les patients présentant une ou plusieurs métastases extra thoraciques qu'elles siègent dans le même organe ou dans des organes différents (*Figure 1*).

Le nouveau stade IIIC décrit toute situation non métastatique incluant un statut N3. Son pronostic se rapproche des stades IV A. Lorsque l'on compare la survie dans le groupe au stade IVA (M1a et M1b) et le groupe au stade IVB (M1c), on constate que la survie est meilleure pour le groupe stade IVA (23% à 24 mois vs 10% à 24 mois) (9). Ce taux de survie justifie la nouvelle classification. Cette avancée permet l'arrivée du concept d'oligométastases dans le cancer bronchique avec un traitement plus agressif et une survie meilleure.

	<b>Tx</b>	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.	
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.	
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .	
<b>T - Tumeur</b>	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> 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). <b>T1a(mi)</b> Adénocarcinome minimalement-invasif <b>T1a</b> ≤ 1cm <b>T1b</b> > 1 cm et ≤ 2 cm <b>T1c</b> > 2 cm et ≤ 3 cm	
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins</b> , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire) <b>T2a</b> > 3 cm mais ≤ 4 cm <b>T2b</b> > 4 cm mais ≤ 5 cm	
	<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de 7 cm ou moins</b> , ou associée à un( <b>des</b> ) <b>nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe</b> , 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.	
	<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> ou associée à un( <b>des</b> ) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) 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.	
	<b>N - Adénopathies</b>	<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
		<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
		<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
		<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
		<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
	<b>Métastases</b>	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
<b>M1</b>		Existence de métastases : <b>M1a</b> Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne <b>M1b</b> 1 seule métastase dans un seul site métastatique <b>M1c</b> Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

Figure 1 : 8ème classification TNM du cancer du poumon (d'après (24))

	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 : 8ème classification TNM du cancer du poumon (21)

### I.1.5 Bilan d'extension et staging ganglionnaire: la place de la TEP et de l'EBUS

A travers les avancées techniques, le bilan d'extension s'affine pour définir le stade TNM le plus juste.

La TEP est utilisée et recommandée dans le cadre de la stadification (« staging ») médiastinale (22,23) étant donnée sa forte valeur prédictive négative dans cette indication. Par ailleurs, la TEP permet l'évaluation du statut «M» lorsque le CBNPC apparait localisé ou peu métastatique après réalisation du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale (24). Mac Manus et al ont montré que réaliser une TEP chez les patients atteints de CBNPC localisés non résécables permettait de découvrir 20% de métastases non suspectées. Ils ont par ailleurs mis en évidence une amélioration de la survie globale des patients ayant bénéficié d'une TEP au diagnostic (25). Ce résultat illustre l'effet Will Rogers décrit en oncologie et signifiant l'amélioration de la survie apparente d'une population grâce à une meilleure classification de la maladie (26). Enfin la TEP est utilisée en radiothérapie pour affiner la délimitation des volumes à irradier.

L'EndoBronchial UltraSound (EBUS) constitue depuis plusieurs années une technique de choix dans le staging ganglionnaire. Il s'agit d'une fibroscopie bronchique dotée d'une sonde d'échographie permettant de repérer les formations ganglionnaires ou tumorales situées au contact de l'arbre bronchique. Une ponction trans-murale est alors effectuée pour une analyse

cyto-histologique. Cela permet d'effectuer au mieux le bilan local des cancers bronchiques et notamment de caractériser les stades N2 et N3 sans recourir à des biopsies chirurgicales. Une méta-analyse (25) affirme l'importance de cette technique dans cette indication matérialisée par une sensibilité globale évaluée à 93 % pour une spécificité de 100 %. Ces résultats sont globalement confortés par le travail réalisé lors de l'élaboration des recommandations de l'American College of Chest Physicians de 2013 dans lequel la sensibilité de l'EBUS semble être de 89 % pour une spécificité de 100 %. La valeur prédictive positive est évaluée à 100 % pour une valeur prédictive négative retrouvée à 91 % (22). De plus l'European Society of medical oncology (ESMO) recommande, pour le staging, la réalisation en premier lieu de l'EBUS (avec un très bon rendement diagnostique de 75 à 85 %) puis dans un second temps une approche chirurgicale plus invasive par médiastinoscopie si l'EBUS ne permet pas un diagnostic précis (27).

### **I.1.6 Traitement**

Le traitement du cancer broncho-pulmonaire dépend du stade défini par la classification. Pour les stades I, II et III (opérables) l'option la plus optimale reste la chirurgie. Un traitement par chimiothérapie néo adjuvante sera discuté en fonction du statut N. Pour les stades III (localement avancés) non opérables, il sera proposé un traitement par association chimio-radiothérapie concomitante. Pour les formes métastatiques (stade IV), un traitement systémique est de rigueur.

#### **I.1.6.1 Chimiothérapie actuellement**

Le standard de la chimiothérapie des CBNPC reste fondé sur la combinaison d'un sel de platine, cisplatine ou carboplatine et d'un agent cytotoxique dit de 3<sup>e</sup> génération, en pratique la vinorelbine, la gemcitabine, le paclitaxel, le docetaxel ou le pemetrexed (28). L'indication d'une chimiothérapie en première ligne n'est valable qu'en l'absence d'une addiction oncogénique donnant lieu à un traitement spécifique en 1<sup>ère</sup> ligne ou d'une expression de PDL1 < 50%. Le choix de l'agent cytotoxique du doublet se fait en fonction du type histologique. Pour les carcinomes non-épidermoïdes, la combinaison cisplatine-pemetrexed s'est avérée non inférieure en termes de survie à un schéma de référence cisplatine-gemcitabine dans un large essai de phase III avec un profil de tolérance plus favorable (moindre toxicité hématologique) (29). Concernant les carcinomes épidermoïdes, les possibilités se limitent à l'association du cisplatine ou du carboplatine à la vinorelbine, la gemcitabine, le docetaxel ou le paclitaxel.

### **I.1.6.2 Thérapie Ciblée actuellement**

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, il est recommandé de proposer un traitement de 1ère ligne par TKI (Inhibiteur des Tyrosines Kinases) anti-EGFR. D'après l'étude FLAURA, l'osimertinib est maintenant le traitement de première intention en cas de mutation EGFR (30). Concernant les réarrangements ALK, l'alectinib a démontré une efficacité supérieure au crizotinib en première ligne en termes de taux de survie sans événement à 12 mois (31). Il doit être considéré comme le standard thérapeutique en première ligne des CBNPC avancés avec réarrangement ALK. Pour les réarrangements ROS 1, le crizotinib a une AMM dès la première ligne. Enfin en cas de mutation BRAF, l'association dabrafenib et trametinib a montré son efficacité (dans un essai non contrôlé) en première et en seconde ligne de traitement (32). Son indication est restreinte aux patients présentant exclusivement une mutation V600. Ce traitement bénéficie de l'AMM européenne, mais n'est pas remboursé en France actuellement.

### **I.1.6.3 Immunothérapie actuellement**

Le Pembrolizumab a une indication en première ligne dans les CBNPC non épidermoïdes sans altération EGFR ni ALK, en association avec la combinaison pemetrexed et sels de platine quel que soit le niveau de PDL1. Cette combinaison est en attente de l'avis de la commission de transparence et deviendra le traitement de référence dès sa mise à disposition (33). Si le statut PDL1 est supérieur à 50%, l'utilisation du pembrolizumab, en première ligne est recommandée suite aux résultats de l'essai KEYNOTE-024 (13). En deuxième ligne, le pembrolizumab a aussi démontré une supériorité par rapport au docétaxel pour les patients dont la tumeur exprimait le PDL1  $\geq 1\%$  (34).

Le nivolumab n'a actuellement qu'une seule indication : en deuxième ligne et troisième ligne des CBPNC quel que soit le statut PDL1 (35).

L'atézolizumab a démontré son efficacité par rapport au docétaxel, en deuxième ligne chez des patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie en première ligne, quel que soit le niveau de PDL1 (36).

Avec l'étude PACIFIC, le durvalumab est indiqué en entretien pendant 1 an post chimio-radiothérapie concomitante, chez les patients dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1 (37).

#### **I.1.6.4 Progrès en Chirurgie**

La chirurgie thoracique a bénéficié de nombreuses innovations techniques au cours de ces dernières décennies (38). Les pratiques chirurgicales se sont donc modifiées avec la généralisation des voies mini-invasives grâce à l'avènement de la VATS (Video-Assisted Thoracic Surgery) et de la RATS (Robot Assisted Thoracic Surgery). Dans une étude publiée en 2017, Yang et al. ne retrouvaient pas de différence de survie à 5 ans après lobectomies VATS, RATS ou par chirurgie ouverte (73,5 %, 77,6 % et 77,9 %), ni de différence de survie sans récurrence (65,5 %, 72,7 % et 69 %)(39). D'autre part l'émergence des résections anatomiques infralobulaires (segmentectomies), que l'on pourrait qualifier de « chirurgie de précision », apparaît comme une alternative valable à la lobectomie. Les recommandations de la société américaine de 2013 précisent que la segmentectomie doit être préférée aux résections atypiques dès que possible (40).

Les progrès de la neurochirurgie, comme l'assistance par neuro navigation, ont rendu la résection de plusieurs métastases possibles. Dans la série de Bindal et al, la résection de plusieurs métastases (2 à 3) a permis une meilleure survie (41,42).

Au niveau surrénalien, une prise en charge chirurgicale est également possible grâce au développement des techniques coelioscopiques et robot assistées qui ont considérablement limité la morbidité de cette intervention (43).

#### **I.1.6.5 Progrès en Radiothérapie**

Le Gamma Knife de Leskell (44,45), a rendu possible une nouvelle approche dans la prise en charge des CBNPC avec des localisations secondaires cérébrales.

Dans une étude de 1994, publiée dans le Int J. Radiation Oncology Biol Physics, le contrôle local (pour les métastases uniques) était de 67 % à 2 ans (46). Dans cette continuité, la radiothérapie stéréotaxique offre également une option curative. On retrouve historiquement les premiers résultats cliniques encourageants de la radiochirurgie cérébrale qui ont ensuite inspiré l'équipe du Karolinska University Hospital (Suède). Karolinska University Hospital est l'un des premiers centres à s'intéresser à cette technique et à développer un système similaire pour réaliser une irradiation stéréotaxique au niveau thoracique ou abdominal. Les protocoles de RTS (radiothérapie stéréotaxique), généralement fortement hypofractionnés, ont été établis de façon empirique sur des bases radiobiologiques et une expérience clinique anciennes, mais

aussi, de façon plus pragmatique, en raison d'une faible disponibilité de ce type de technique (47). Il n'existe pas d'étude randomisée comparant la neurochirurgie à la RTS cérébrale, mais plusieurs études non randomisées rapportent des taux de contrôle équivalents à la chirurgie (48,49). Une revue Cochrane est parue en 2018 comparant RTS versus chirurgie avec irradiation du lit opératoire pour les métastases cérébrales uniques (50) : seuls 85 patients ont été trouvés dans la base de données et aucune différence n'a été mise en évidence sur ce petit nombre de patients au niveau de la survie globale (SG) ou de la survie sans progression (SSP). Les avancées thérapeutiques, aussi bien sur le plan de la radiothérapie que de la chirurgie, ont participé à l'émergence du concept d'oligométastase et à sa prise en charge.

## **I.2 Le Concept de Métastase**

### **I.2.1 Généralités**

Le cancer broncho-pulmonaire dispose de deux voies principales de dissémination. La première est la voie lymphatique. Elle conduit les cellules anormales aux relais ganglionnaires mais aussi à d'autres organes comme les surrénales et la rate (51). La deuxième voie utilisée est la voie hématogène. Elle est plus fréquemment sollicitée, soit après passage par la voie lymphatique, soit directement par effraction de la paroi vasculaire sanguine. Les cellules circulantes à partir d'un cancer broncho-pulmonaire sont déversées dans les veines pulmonaires, puis le cœur gauche et la grande circulation, donnant des métastases ubiquitaires, notamment au niveau osseux, hépatique, cérébral et surrénalien.

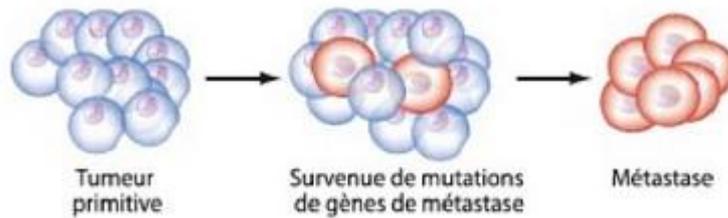
### **I.2.2 Modèles de dissémination Métastatique**

La dissémination métastatique reste mal comprise et mal connue. Dès le début des années 2000, trois modèles principaux ont été avancés pour expliquer ce phénomène de métastases (52).

Premièrement le modèle linéaire (53), conforme au modèle de progression oncogénique popularisé par Vogelstein (54) de cancérogenèse multi-étapes. Dans celui-ci chaque mutation, apporte l'une après l'autre sa contribution à l'oncogenèse. Cela permet, après sélection, de passer de l'adénome au carcinome *in situ*, du carcinome *in situ* au carcinome invasif et du carcinome invasif au carcinome métastatique. L'acquisition du pouvoir métastatique constitue

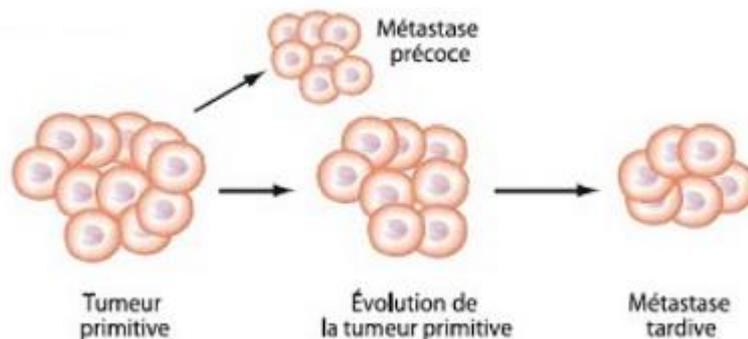
ainsi le dernier avatar d'un processus discontinu et progressif. Le lien, bien établi, entre la taille tumorale et le risque métastatique est un argument fort en faveur de ce modèle (Figure 3).

Figure 3 : Modèle linéaire, des mutations aléatoires conférant un phénotype métastatique survenant au cours du développement de la tumeur primitive.



Deuxièmement le modèle parallèle (53) se définit par des cellules tumorales quittant de manière précoce la tumeur primitive et se développant parallèlement à celle-ci avec une évolution indépendante. Ce modèle s'appuie, entre autres arguments, sur l'existence d'une signature métastatique dès le diagnostic de cancer. Cela suppose une gradation anatomo-pathologique comme profil d'expression génique permettant d'évaluer très tôt le risque métastatique. La micrométastase est alors présente dès le début et se développera inexorablement si on ne parvient pas à la détruire préventivement, lors de l'élimination de la tumeur primitive (Figure 4).

Figure 4 : Modèle parallèle, la tumeur primitive est d'emblée porteuse des propriétés qui lui confèrent la possibilité de métastase



Le troisième modèle implique le concept de cellules souches tumorales circulantes supposant la présence au sein de la tumeur initiale d'un réservoir de cellules souches ayant des possibilités de prolifération locale mais aussi à distance, où la tumeur reproduit alors une lésion secondaire phénotypiquement proche de la lésion primitive (55).

Ces modèles ne sont pas exclusifs, et tout indique qu'ils représentent chacun une facette de la réalité, sans doute différente selon le type de cancer. Le modèle parallèle pourrait permettre d'expliquer les progressions cérébrales isolées, et ainsi participer à l'explication du concept d'oligométastases (53).

### **I.2.3 Modèle Moléculaire des Métastases**

C'est en 1989 que Paget émet l'hypothèse « seed and soil » qui suggère que les métastases dépendent d'une interaction entre les cellules tumorales et l'organe cible (56). En effet, certains organes soutiendraient la croissance secondaire de cellules provenant de tumeurs primaires en particulier.

Puis Gupta et Massagué décrivent plus en détail le phénomène cellulaire de dispersion métastatique. Ils désignent des gènes qui confèrent un avantage sélectif aux cellules tumorales primaires. Ils distinguent des gènes « d'initiation » des métastases ; des gènes de « progression » remplissant des fonctions limitant la vitesse de colonisation ; et des gènes de « virulence » qui fournissent un avantage dans la colonisation des métastases mais pas nécessairement un avantage dans la croissance de la tumeur primaire (57).

Le phénotype métastatique est, quant à lui, décrit par l'adhésion cellulaire altérée puis l'intravasation suivie de la survie dans la circulation et de l'extravasation pour finir sur l'invasion et le développement du microenvironnement approprié dans les organes hôtes. A noter qu'il existe des cellules tumorales primaires avec une capacité limitée, en ce qui concerne un ou plusieurs des besoins biologiques nécessaires à la formation de métastases. La dormance tumorale, correspondant au fait que le microenvironnement local ne favorise pas la croissance métastatique, peut en être un exemple. Ces données sur les capacités limitées des besoins biologiques permettent d'envisager également le concept d'oligométastase (58).

### **I.2.4 Concept d'Oligométastase**

Le concept d'oligométastase apparaît en 1995 avec Hellman S et Weichselbaum R. dans *Journal of Clinical Oncology* (59). Hellman et Weichselbaum suggèrent qu'il existe des états tumoraux intermédiaires entre les lésions purement localisées et celles largement métastatiques. Ils proposent l'existence d'un nouvel état clinique avec la maladie oligométastatique. Ainsi, la taille de la tumeur est la principale base du stade tumoral et, avec le grade histologique, est corrélée avec la probabilité de métastases. Les tumeurs au début de leur progression devraient pouvoir faire l'objet d'un traitement localisé. Les patients atteints de maladie oligométastatique,

soit de novo, soit après un traitement systémique, pourraient être guéris par ablation de ces lésions. Initialement, le statut oligométastatique est défini par la présence maximale de 5 métastases sur 2 sites au maximum. Enfin, pour Hellman et Weichselbaum le plus important dans la maladie oligométastatique, est la reconnaissance qu'il ne s'agit pas seulement d'une « bizarrerie stochastique », mais plutôt d'un état de capacité métastatique limitée, caractéristique de nombreuses tumeurs au cours de leur évolution clinique.

De là, Niibe et al. ont, à leur tour, développé le concept d'oligo-récidive qui correspond alors à la présence d'une ou plusieurs métastases dans un seul organe, sans autre métastase à distance et chez un patient dont le site tumoral primitif est contrôlé (60).

Vingt ans après la définition d'Hellman et Weichselbaum, l'ESMO publie des recommandations sur ce concept d'oligométastase. Pour les situations oligométastatiques, un traitement local peut être envisagé en combinaison avec une thérapie systémique chez les patients présentant un maximum de 3 métastases synchrones (27). Les patients au stade IV, atteints d'une à trois métastases synchrones peuvent connaître une survie à long terme sans maladie (SSM) à la suite d'un traitement systémique et d'un traitement local radical (forte dose de radiothérapie ou chirurgie). La difficulté résulte toujours dans la définition de la maladie oligométastatique qui diffère selon les équipes (certains groupes proposent une définition allant jusqu'à trois, d'autres jusqu'à cinq lésions métastatiques, d'autres encore limitent au nombre d'organes dans lesquels ces métastases sont présentes) (61,62).

### **I.2.5 Oligométastases et CBNPC**

Depuis la définition d'oligométastase d'Hellman et Weichselbaum, de multiples articles et méta-analyses se sont intéressés à cette nouvelle entité. Une revue de la littérature nous a permis d'unifier des notions pour rendre une définition de CBNPC oligométastatique la plus objective et claire possible (61,63,64).

D'une part concernant la taille de la tumeur initiale, cette dernière doit être inférieure à 7 cm (65). D'autre part pour le staging, le stade N ne doit pas dépasser N1, c'est à dire pour les atteintes hilaires uniquement. Enfin le nombre de localisations secondaires (M) doit être inférieur ou égal à 5 métastases (66) dans un seul organe (foie, poumon, os, cerveau, surrénale) et inférieur ou égal à 3 cm pour être accessible à la RTS ou à la chirurgie (67). S'ajoutent à cette définition des critères instinctifs que sont : le Performance Status, l'âge, la localisation de

la tumeur primitive et la disponibilité des traitements locaux (chirurgie, RTS et ablation par radiofréquence). Une revue systématique de la littérature, étudiant 757 patients traités avec 1 à 5 métastases (90% de métastase unique) synchrones ou métachrones, a retrouvé des facteurs améliorant la survie globale à savoir : les métastases métachrones versus synchrones, l'histologie de type adénocarcinome et le statut N<2 (61).

C'est à partir de ces concepts d'oligométastase et d'oligoprogression, et en considérant plus particulièrement un état lentement évolutif de la maladie, qu'a pu être envisagé un traitement local des lésions métastatiques pour assurer le contrôle de la maladie.

### **I.3 Traitement Spécifique par Radiothérapie Stéréotaxique**

#### **I.3.1 Définition**

La radiothérapie stéréotaxique est une irradiation de précision millimétrique à l'aide de faisceaux multiples (68) généralement non coplanaires. Cette technique nécessite une immobilisation méticuleuse (en cas d'utilisation du Gamma Knife) ou un suivi précis du mouvement de la cible en cours de séance par des contrôles d'imageries réguliers avec adaptation des faisceaux (en cas d'utilisation du Cyberknife). Cette technique, en diminuant la marge de sécurité classiquement admise autour du volume à traiter, permet de minimiser grandement les doses de rayonnement reçues par les organes à risque adjacents, tout en délivrant de fortes doses au volume cible correspondant à des doses effectives biologiques supérieures à 100 Gy pour les tumeurs primitives pulmonaires et entre 40 et 80 Gy pour des métastases. La BED (Biological Effective Dose) correspond à la dose équivalente reçue par le tissu (caractérisé par un  $\alpha/\beta$  qui lui est spécifique). Elle dépend du tissu considéré, du fractionnement utilisé et de la dose par fraction administrée. A noter que les effets de la radiothérapie aussi bien sur les tissus sains que tumoraux sont connus avec des fractionnements classiques de 2 Gy par séance. Habituellement 33 fractions de 2 Gy sont utilisées pour les cancers du poumon. En RTS par l'augmentation de la précision, cette dose de 2 Gy peut être augmentée à chaque séance sans être toxique à des doses beaucoup plus élevées. Cette modification de dose modifie la radiobiologie : la RTS est dite « hypofractionnée » avec de fortes doses par fraction (69). Différents volumes sont définis (70) en radiothérapie: Le GTV qui correspond à la lésion telle qu'elle est visible à l'imagerie, le CTV défini par une marge autour du GTV et qui correspond à la possibilité de dissémination micrométastatique de la

maladie. Enfin le PTV est défini par une marge autour du CTV, qui correspond à la possibilité d'erreur liée au repositionnement ou aux mouvements des organes. La RTS permet de réduire considérablement le PTV par rapport à la radiothérapie conventionnelle (69).

### **I.3.2 Les principes du traitement par Cyberknife**

Le Cyberknife est un système comportant un accélérateur linéaire miniaturisé produisant des Rayons X à 6 MV avec un débit de dose de 600 unités moniteur/min soit 2 à 3 Gy par minute. Cet accélérateur, dirigé par un bras robotisé et contrôlé par un ordinateur, permet une orientation des faisceaux selon six degrés de liberté, trois translations et trois rotations. Il est équipé de 12 collimateurs circulaires dont le diamètre s'échelonne de 0,5 à 6 cm. Ce système permet de délivrer des mini-faisceaux non coplanaires. Cette technique consiste à délivrer de très hautes doses de radiations ionisantes par fraction (de 7,5 à plus de 20 Gy), en quelques séances (3 à 8), sur une période courte, de l'ordre d'une à deux semaines. C'est une technique d'une précision millimétrique tant pour la délimitation lésionnelle que pour la délivrance du faisceau et la mise en place, nécessitant une contention adaptée du patient et surtout un suivi précis des mouvements de la cible en cours de séance. Cette technique a permis de délivrer une dose ablative dans les lésions métastatiques améliorant notablement le pronostic de certaines tumeurs en situation oligométastatique. Dans ces cas-là, la radiothérapie stéréotaxique permet d'obtenir un taux de contrôle local similaire à la chirurgie, bien qu'aucune étude n'a jusqu'alors comparé RTS et chirurgie.

### **I.3.3 Radiothérapie Stéréotaxique par organe**

#### **I.3.3.1 Cérébrale**

Selon l'ONCORIF (Réseau Régional de Cancérologie Île-de-France) (71) les métastases < 3 cm et > 5 mm peuvent être traitées en conditions stéréotaxiques.

Entre 1 et 3 métastases, la RTS comportera soit une séance de radiothérapie monofractionnée, soit plusieurs séances (2 à 10) de radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxiques.

La radiothérapie hypo fractionnée sera privilégiée par rapport à la radiothérapie mono fractionnée en cas de métastase plus volumineuse, en cas de proximité d'organe à risque,

d'irradiation antérieure et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires).

Entre 3 et 5 métastases, une RTS peut être discutée au cas par cas avec le radiothérapeute, la RTS étant pratiquée jusqu'à 5 métastases dont la taille n'excède pas 3cm dans certains centres.

Pour obtenir un bon contrôle local, il est nécessaire d'avoir une BED (Dose Effective Biologique) >40Gy (contrôle local à 12 mois de 70%) (72).

Un nouveau score d'index pronostique donne une indication sur la survie globale des CBNPC avec des localisations cérébrales. Il s'agit de l'index Lung-molGPA (Lung-molecular-graded prognostic assessment). Ce nouveau score publié en 2017 (73) et élaboré à partir de 2186 patients, concerne uniquement les CBNPC, en les séparant en 2 groupes : adénocarcinomes et non adénocarcinomes. Par rapport à l'ancien score index DS-GPA (disease specific-graded prognostic assessment), il ajoute au sein des facteurs pronostiques la présence d'une mutation de l'EGFR ou d'un réarrangement d'ALK, qui comptent comme 1 point dans le score (Figure 5). Les survies globales selon ce score montrent des survies significativement plus élevées qu'avec le score DS-GPA, atteignant 46 mois pour les patients avec un score entre 3,5 à 4 et un adénocarcinome (ce groupe comprend les patients avec mutation EGFR ou réarrangement de ALK). Il faut donc utiliser préférentiellement ce score pour les patients avec un CBNPC, surtout chez les patients avec une addiction oncogénique EGFR ou ALK.

Score	0	0,5	1
Age	≥70 ans	< 70 ans	////
KPS	< 70	80	90-100
Métastases extra crâniennes	OUI	////	NON
Nombre de MC	>4	1 à 4	////
Statut oncogénique	Pas d'altération EGFR ou ALK	////	Altération EGFR ou ALK

Valeur du score Lung-molGPA	Type histologique	0-1	1,5-2,5	2,5-3,5	3,5-4	Tout
Médiane de survie globale (mois)	Non ADK	5,3	9,8	12,8	NA	9,2
	ADK	6,9	13,7	26,5	46,8	15,2

Figure 5: Score Lung-molGPA : calcul et survie globale selon la valeur du score

### **I.3.3.2 Osseuse**

Selon le groupe ONCORIF (71), cette approche est rare et à valider en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en cas de métastases osseuses limitées en taille et en nombre (1 à 3 sites), de volume bien délimité en imagerie, en l'absence de localisation secondaire viscérale. L'irradiation en intention « ablative » apportera une dose permettant le contrôle antalgique, mais aussi le contrôle local de la métastase osseuse. L'impact sur la survie n'a pas été démontré jusqu'à présent. Le choix de la technique sera guidé par la localisation tumorale à traiter. La technique stéréotaxique est validée pour le rachis. Le niveau de preuve pour les autres localisations métastatiques est faible. Pour les localisations oligo-métastatiques extrarachidiennes, un traitement normo-fractionné étalé peut être proposé à dose pseudo-curative.

Les indications de RTS rachidienne sont définies, mais restent débattues : un maximum de 3 vertèbres pathologiques adjacentes, un résidu post-opératoire et une récurrence locale (en tenant compte de la dose à la moelle précédemment délivrée le cas échéant). Les doses délivrées préconisées varient de 16 à 24 Gy en 1 séance, 24 à 27 Gy en 3 fractions et 20 à 30 Gy en 5 fractions. Il est recommandé de réserver la séance unique à des cas particuliers. Un traitement fractionné est recommandé en cas de récurrence en territoire irradié, la dose déjà délivrée à la moelle doit être prise en compte. Il est nécessaire de calculer la dose biologique équivalente lorsque des fractions > 2 Gy sont utilisées.

Un protocole est actuellement en cours, il s'agit de Stereo-os/Unitrad 15-02 qui s'intéresse aux patients atteints de cancers oligométastatiques (pour les primitifs pulmonaire, sein et prostate). Ce protocole randomisé multicentrique ouvert de phase III, comparera la SSP à un an entre un traitement standard (traitement systémique avec ou sans radiothérapie antalgique, si nécessaire) et un bras expérimental (traitement systémique plus radiothérapie stéréotaxique de l'ensemble des lésions osseuses). Les résultats de cet essai sont attendus pour 2020.

### **I.3.3.3 Surrénalienne**

La radiothérapie stéréotaxique est le traitement de première intention chez les patients oligométastatiques non éligibles à une chirurgie (63% de contrôle local en moyenne à deux ans et 19% de survie globale)(74). Les métastases synchrones sont associées à un pronostic moins favorable que les métastases métachrones (médiane de survie de 12 mois contre 31 mois,

$p=0,02$ ) (75). Le caractère homolatéral est également un facteur pronostique. Cela peut s'expliquer, pour le cas du CBNPC, par le fait que le côté homolatéral serait une voie de drainage lymphatique alors que l'atteinte controlatérale signerait une dissémination hémotogène (76). Pour plus de précision, du fait des mouvements de la respiration et du péristaltisme environnant, l'irradiation par Cyberknife se fait après mise en place d'un fiduciel. Il a également été démontré qu'une dose biologique efficace (BED) délivrée supérieure à 85-100 Gy pour un rapport  $\alpha/\beta$  égal à 10 Gy semblait être associée à un meilleur taux de contrôle local avec une survie globale de 65% à 1 an (77).

### **I.3.4 L'effet Abscopal**

Le terme « abscopal », dérivé du préfixe latin *ab* (en dehors) et du suffixe grec *scopos* (la cible), a été introduit par R.H. Mole en 1953 (78). Il s'agit d'un effet non ciblé, correspondant à une régression tumorale après la radiothérapie dans des sites à distance non irradiés. Ce phénomène est rare après une radiothérapie exclusive, avec seulement quelques cas cliniques publiés. Reynders et al. ont proposé une revue systématique d'études publiées en 1960 et 2014 n'identifiant en tout que 51 patients chez qui un effet abscopal avait pu être observé, avec un délai médian de 5 mois (extrêmes : 1-24 mois) après la radiothérapie et une durée de réponse médiane de 13 mois (extrêmes : 3-39 mois) (79).

Il est généralement admis que cet effet systémique est dose-dépendant et semble se reproduire davantage depuis l'instauration de la radiothérapie stéréotaxique hypo fractionnée à hautes doses par fraction, mais aussi depuis l'arrivée des traitements systémiques par immunothérapie (80–82).

### **I.4 Contexte et but de l'étude**

L'arrivée du concept de maladie oligométastatique est devenue un enjeu thérapeutique avec une attitude agressive visant au contrôle local des différents sites.

Cette prise en charge est apparue possible grâce aux progrès des traitements systémiques mais aussi grâce au développement de la chirurgie et de la radiothérapie. L'enjeu actuel est de réussir à identifier de manière individuelle le patient qui pourra bénéficier de cette prise en charge. Toutefois la difficulté à donner une définition universelle homogène rend l'identification de ce sous-groupe délicate. C'est tout l'intérêt que nous avons trouvé à la réalisation de ce travail. Une bonne identification permettrait de proposer des traitements adaptés aux différents sous-groupes, de limiter les complications induites par ceux-ci et finalement d'améliorer la survie.

## **II. MATERIELS ET METHODES :**

### **II.1 Objectifs de l'étude**

#### Objectif Principal :

L'objectif principal était d'analyser la survie globale et la survie sans progression au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens des cancers bronchiques non à petites cellules oligométastatiques traités par radiothérapie stéréotaxique.

#### Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Donner une définition, après revue de la littérature, du concept d'oligométastase dans le cancer bronchique non à petites cellules.
- Rechercher si des facteurs cliniques influençaient la survie globale et la survie sans progression au CHU d'Amiens du cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique.
- Rechercher s'il existait des facteurs cliniques ou anatomopathologiques prédictifs d'une bonne réponse au traitement local métastatique
- Comparer nos prises en charges locales, concernant la radiothérapie stéréotaxique, aux données de la littérature
- Améliorer la prise en charge des patients oligométastatiques par une gestion pluridisciplinaire précoce (chirurgie, radiothérapie, oncologues thoracique) et des réévaluations rapprochées

### **II.2 Critères de jugement**

#### Les critères de jugement étaient :

- Evaluation de la survie globale des CBNPC Oligométastatiques traités par radiothérapie stéréotaxique

- Evaluation de la survie sans progression des CBNPC Oligométastatiques traités par radiothérapie stéréotaxique

- Evaluation de l'indication de la radiothérapie stéréotaxique extra-thoracique

Les critères d'inclusion étaient:

- Patients majeurs

- Patients ayant un cancer bronchique de stade oligométastatique synchrone (jusqu'à un mois post diagnostic) (stade IV) mais avec  $T < \text{ou} = 3$ ,  $0 < N < 3$  et M avec un nombre de métastases inférieure ou égale à 5 dans un seul organe (foie, poumon, os, cérébral, surrénale) et une taille de métastase inférieure ou égale à 3 cm

- Première présentation en RCP pour mise en route de traitement comprise entre le 01/01/2016 et le 31/05/2019

- Patients traités au sein du service de Radiothérapie du CHU Amiens-Picardie

- Patients avec un Performance Status  $< 3$

- Métastases synchrones (présentes au moment du diagnostic)

Les critères de non inclusion étaient :

- Cancer bronchique de stade I, II, IIIA ou IIIB ou IV avec plusieurs sites métastastiques

- Patients n'ayant pas bénéficié de traitement par radiothérapie stéréotaxique sur le site métastatique

Les critères d'exclusion étaient :

- Tumeurs métastatiques métachrones (apparues plus de 1 mois après diagnostic de CBNPC)

- La prise en charge neurochirurgicale pré radiothérapie stéréotaxique

## **II.3 Méthodologie**

Procédure :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, mono centrique, non interventionnelle, observationnelle sur le CHU d'Amiens.

Nous avons recherché avec l'aide du Dr COUTTE, radiothérapeute, tous les patients ayant reçu de la radiothérapie stéréotaxique entre septembre 2016 et mai 2019. Puis nous avons identifié les patients présentant un CBNPC oligométastatique stade IV (8ème classification TNM). Etaient retenues les tumeurs oligométastatiques synchrones et non métachrones. La période d'étude retenue, de septembre 2016 à mai 2019, correspondait à l'arrivée du Cyberknife et donc aux premières thérapeutiques stéréotaxiques au CHU d'Amiens.

Variables recueillies à l'aide du logiciel DxCare du CHU d'Amiens Picardie :

- L'âge
- Le sexe
- Le score OMS lors de la consultation d'annonce
- Les antécédents de tabagisme en paquet année et le sevrage ou non au diagnostic
- La date exacte de l'anatomopathologie
- L'anatomopathologie exacte (épidermoïde ou adénocarcinome), la présence d'une mutation associée ou non, le statut PDL1
- Le bilan d'extension lors du diagnostic (à savoir l'IRM cérébrale et le TEP scanner)
- La description de l'évaluation nodulaire (EBUS, Médiastinoscopie ou Thoracoscopie)
- La date de la 1ère RCP
- Le stade TNM selon la 8ème édition
- La localisation métastatique et le nombre de métastases
- La chronologie de la stratégie du traitement
- La prise en charge thérapeutique de la tumeur primitive
- La date de la 1ère séance de radiothérapie stéréotaxique
- L'isodose de prescription
- Le calcul de la Biological Effective Dose (BED) : technique utilisée pour les calculs des équivalences de doses. C'est une mesure de la dose biologique réelle fournie par une combinaison particulière de la dose par fraction et de la dose totale d'un tissu particulier caractérisé par un rapport  $\alpha/\beta$ .

$BED = nd [1 + d \alpha/\beta]$  : le n représente le nombre de fractions, le d la dose par fraction.

- La première classification RECIST au premier bilan de réévaluation fait à 3 mois
- L'existence d'effets secondaires liés à la radiothérapie stéréotaxique et si oui, lesquels et de quelle gravité (gradation selon CTCAE (83))
- La date de progression et le calcul à partir de la fin de la radiothérapie stéréotaxique
- Le ou les sites de progression
- La date de décès qui a été recherchée dans le dossier médical et en cas d'absence de date exacte via appel des mairies du domicile des patients.

Nous avons arrêté l'étude au 31 mai 2019. Les patients considérés en vie l'étaient donc assurément jusqu'au 31 mai 2019.

#### **II.4 Analyse statistique**

Une analyse descriptive a d'abord été réalisée permettant la présentation des variables qualitatives sous forme de fréquences et pourcentages et des variables quantitatives sous forme de moyennes, d'écart-types, de médianes et d'extrêmes. Pour les analyses de survie, nous avons d'abord réalisé une analyse univariée à la fois selon la méthode de Kaplan-Meier avec calcul du log rank et selon la méthode de Cox avec calcul de l'hazard ratio (HR). La date de point pour la survie globale était la date de décès, la date des dernières nouvelles ou la date du 31 mai 2019, selon laquelle était atteinte en premier. La date de point pour la survie sans progression était la date de progression, la date de la dernière RCP disponible en cas de stabilité ou la date du 31 mai 2019, selon laquelle était atteinte en premier. Pour la recherche de facteurs prédictifs, une analyse bi-variée était d'abord réalisée utilisant le Chi<sup>2</sup> de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test t de Student ou les tests non paramétriques pour les variables quantitatives, selon la distribution des variables. Un p inférieur à 0,05 était considéré comme significatif. Le logiciel SPSS 12.0 a été utilisé.

## **II.5 Cadre réglementaire et éthique**

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, nous n'avons donc pas besoin de l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP). Une demande d'autorisation d'utilisation des données a été effectuée auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Compte tenu de l'importance du nombre de décès parmi les patients inclus, nous avons choisi de ne pas informer les familles afin de ne pas réveiller un souvenir douloureux.

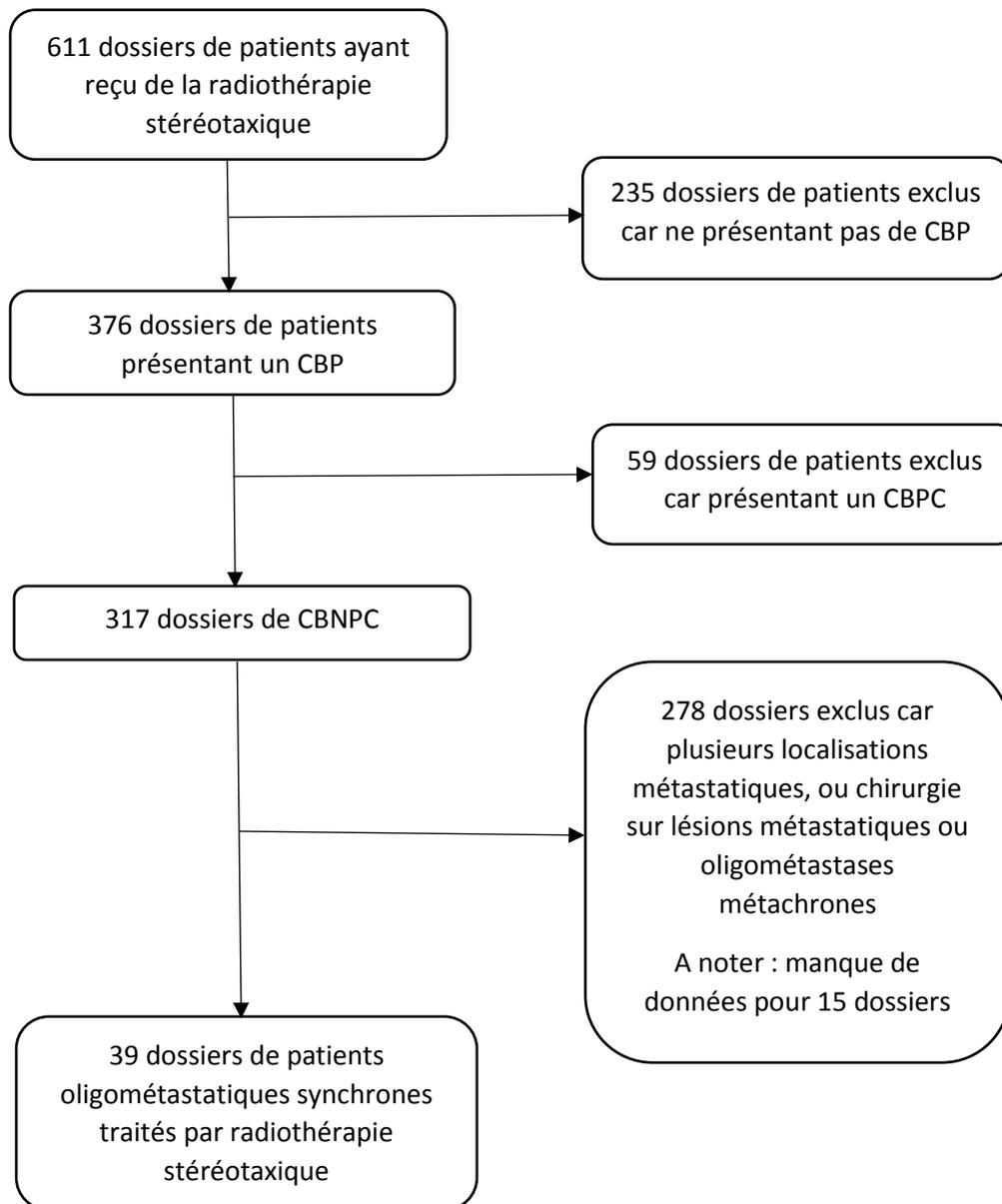
### III. RESULTATS

#### III.1 Caractéristiques de la population

Entre septembre 2016 et mai 2019, 39 patients atteints d'un CBNPC ont été traités localement par RTS sur un ou des sites métastatiques (figure 6).

Figure 6 : Flow Chart.

CBP : Cancer Broncho-Pulmonaire ; CBPC : Cancer bronchique à petite cellules ; CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules



Dans cette étude, l'âge moyen au diagnostic était de  $62 \pm 10$  ans. Parmi eux, il y avait 27 hommes (69,2 %) et 12 femmes (30,8 %) avec 90% d'entre eux fumeurs qui étaient pour la grande majorité (80%) sevrés. Le type histologique le plus représenté était l'adénocarcinome à 74%.

La plupart des patients (90%) étaient PS 1 lors du diagnostic de CBNPC. Seuls 5 patients étaient PS 2 lors de la prise en charge.

Parmi les patients inclus, 60% avaient un dosage de PDL1 positif, c'est-à-dire supérieur à 1%. Concernant le statut ganglionnaire, seulement un tiers des patients étaient N0, un autre tiers était N2 et 23% était N3. Le principal site métastatique était le cerveau à 92%. La majorité des patients était au stade IVA, donc 1 seule métastase dans un seul site. En considérant  $\alpha/\beta=10$  Gy, la BED était supérieure à 40 Gy pour les irradiations cérébrales, supérieure à 85 Gy pour l'irradiation surrénalienne conformément aux données de la littérature (84). Les caractéristiques initiales à l'inclusion des patients sont décrites dans le tableau 1.

N=39	
<b>Genre</b>	
Homme/Femme	27(69,2)/12(30,8)
<b>Age</b>	
< 55 ans	10 (25,6)
Entre 55 ans et 65 ans	13 (33,3)
> 65 ans	16 (41,1)
<b>Performance Status</b>	
≤ 1 / ≥ 2	34 (87,2) / 5 (12,8)
<b>Tabagisme</b>	
Non	4 (10,3)
Sevré	31 (79,5)
Actif	4 (10,3)
<b>Type Histologique</b>	
Adénocarcinome	29 (74,4)
Carcinome Epidermoïde	8 (20,5)
Peu Différencié	2 (5,1)
<b>Biologie Moléculaire</b>	
Pas de mutation	29 (74,4)
EGFR	4 (10,3)
ALK	1 (2,6)
MET	4 (10,3)
KRAS	1 (2,6)
<b>PDL1</b>	
< 1 %	16 (41)
Entre 1 et 50%	17 (43,6)
>50%	6 (15,4)
<b>Statut N</b>	
N0	14 (35,9)
N1	3 (7,7)
N2	13 (33,3)
N3	9 (23,1)
<b>Site métastatique</b>	
Cerveau	36 (92,3)
Surrénale	1 (2,6)
Os	2 (5,1)
<b>Stade TNM</b>	
IV A/ IV B	24 (61,5)/ 15 (38,5)
<b>BED &gt; 40 Gy pour <math>\alpha/\beta=10</math> Gy</b>	39 (100)

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients (N=39). Les résultats sont présentés en N patients (%)

### III.2 Traitement Primitif

Parmi les 39 patients inclus, 14 (soit 35,9%) ont subi un traitement chirurgical de leur tumeur primitive. La majorité des prises en charge chirurgicales était sous forme de lobectomie (pour 11 patients), 2 patients ont subi un wedge résection et 1 patient une pneumonectomie. Toutes ces prises en charge étaient suivies d'un traitement systémique adjuvant par chimiothérapie. Quatorze patients ont reçu un traitement par radio-chimiothérapie concomitante. Les 11 derniers patients ont reçu directement un traitement systémique soit par chimiothérapie, soit par immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne (si PDL1 > 50%), soit par thérapies ciblées si des mutations cibles étaient présentes.

A noter qu'il n'y a pas eu de cas de toxicité CTCAE grade 3 à 5 secondaire au traitement par radiothérapie stéréotaxique. Aucun des patients décédés n'a présenté de signes de toxicité liée au traitement.

### III.3 Survie Globale

La médiane de survie globale tous patients confondus, n'a pas pu être réalisée. En effet durant le suivi, moins de la moitié des patients était décédée (14 patients parmi les 39), ce qui rendait impossible le calcul de cette médiane de survie. La courbe de Kaplan Meier présente la survie globale de ces patients (Figure 7).

Le tableau 2 présente les facteurs pronostiques sur la survie globale évalués dans cette étude selon la méthode de Kaplan Meier (avec calcul du log rank) et selon la méthode de Cox (calcul de l'HR).

En analyse univariée, les facteurs statistiquement significatifs améliorant la survie globale sont :

- Performance Status  $\leq 1$  avec une médiane de survie globale de 27,3 mois IC 95% [22,9-31,7] versus 10 mois IC 95% [3,6-16,3] pour les patients avec un Performance Status  $\geq 2$  (Figure 8)

- L'absence d'expression de PDL1 (c'est-à-dire inférieure à 1%) avec une médiane de survie globale de 26,8 mois IC 95% [21,7-32] versus 23,4 mois IC 95% [17,2-29,6] pour le groupe avec une expression de PDL1 >1% (*Figure 9*)
- Nous n'avons pas retrouvé en analyse univariée d'autres facteurs pronostiques. La taille de la tumeur primitive, le type histologique ou encore le statut ganglionnaire ne semblaient pas modifier la survie.

<b>Facteurs pronostiques</b>	<b>HR IC95%</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Performance Status &lt;2</b>	6,3 [1,8-21]	0,003
<b>Absence d'expression PDL1</b>	0,4 [0,1-1,7]	0,254
<b>PDL 1 &gt; 50%</b>	0,2 [0,07-1,2]	0,086
<b>Présence mutation oncogénique</b>	0,7 [0,1-3,5]	0,690
<b>Plus de 2 métastases</b>	1,1 [0,2-4,8]	0,925
<b>Âge &gt; 65 ans</b>	0,3 [0,07-1,8]	0,269
<b>Chirurgie</b>	0,4 [0,1-1,5]	0,197
<b>Radio-chimiothérapie concomitante</b>	0,8 [0,3-2]	0,785

*HR* : Hazard Ratio ; *IC* : Intervalle de Confiance

*Tableau 2 : facteurs pronostiques sur la survie globale à 12 mois selon la méthode de Kaplan Meier et la méthode de Cox*

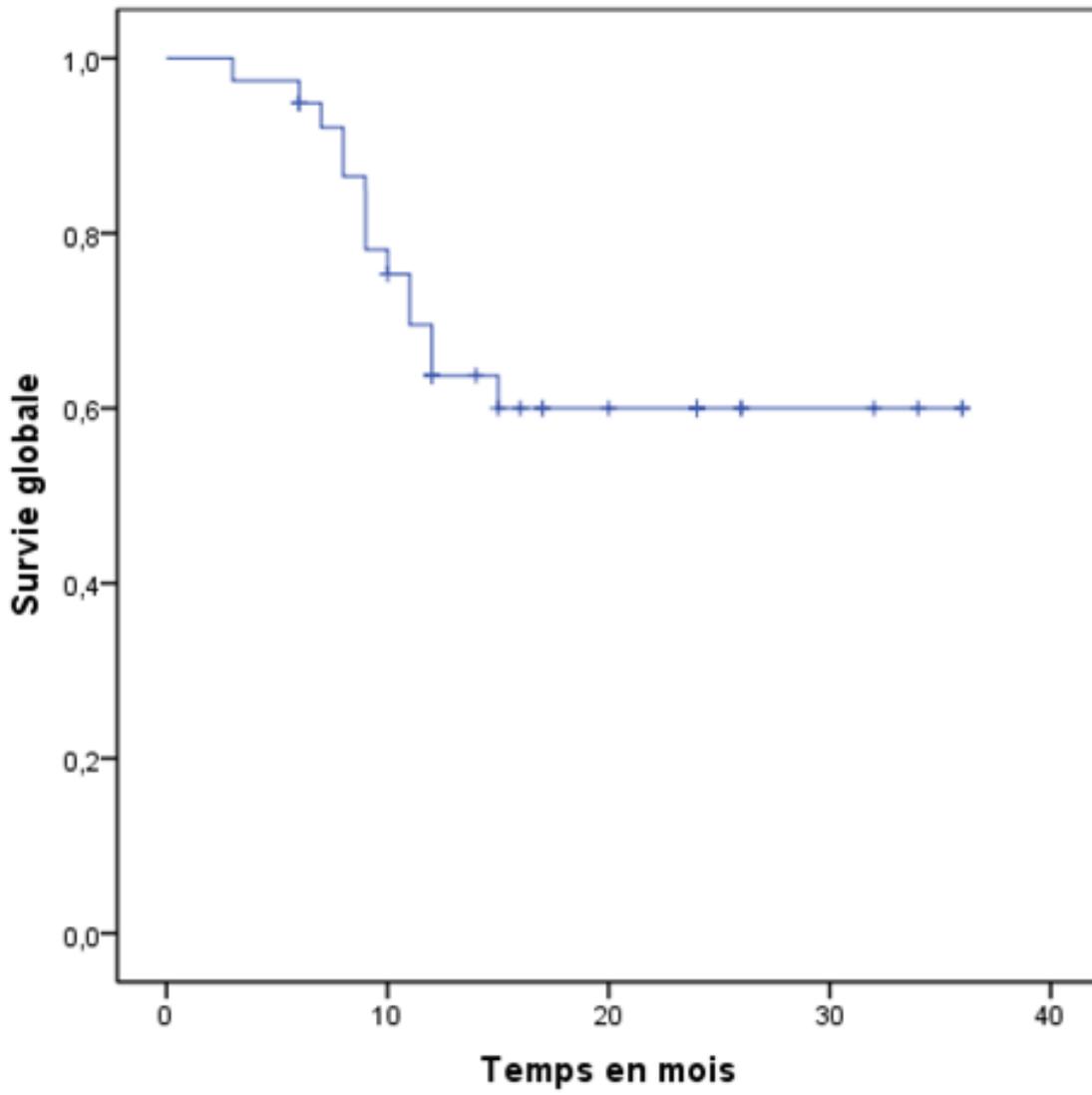


Figure 7 : Courbe de survie globale

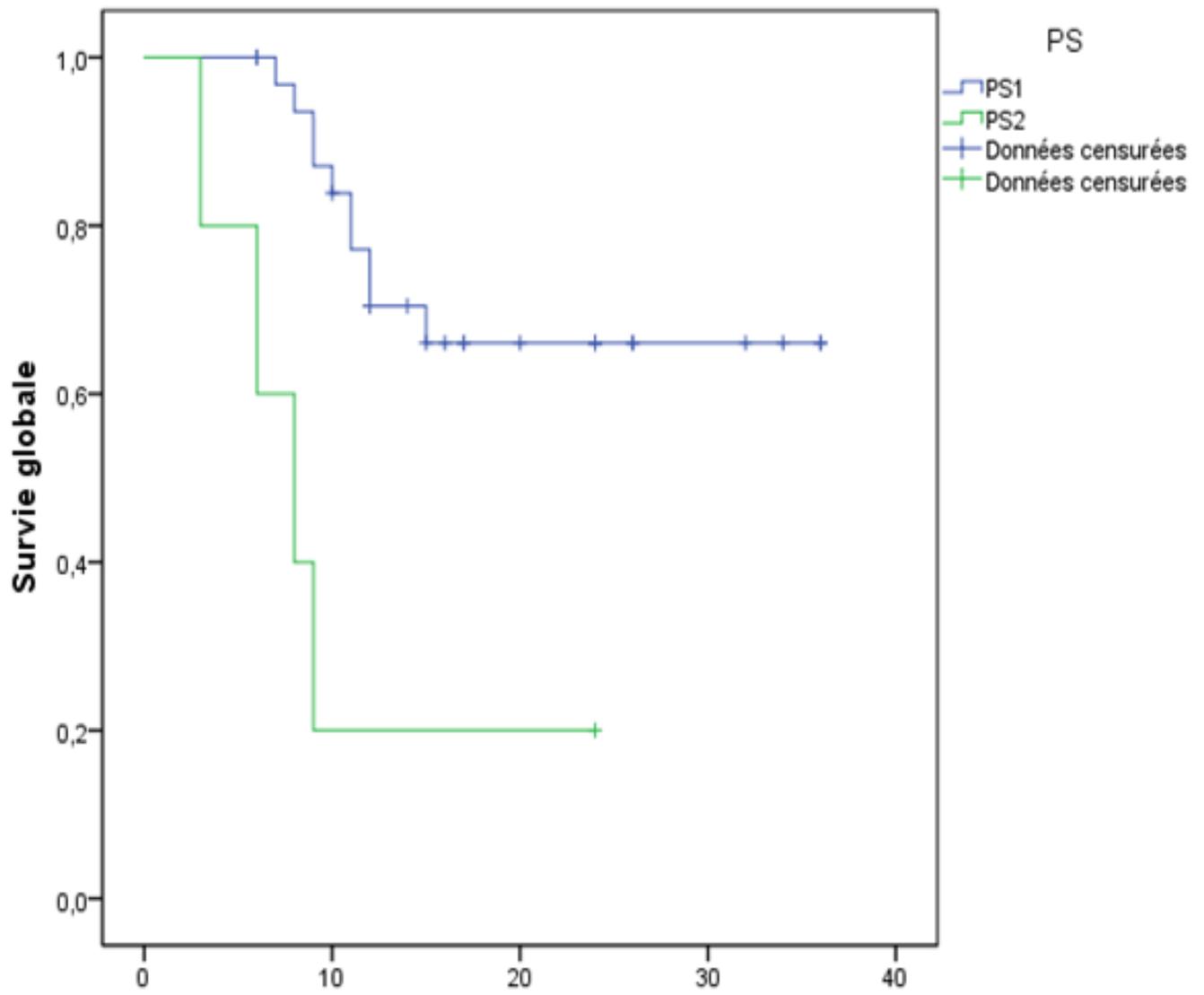


Figure 8 : Courbe de Survie Globale selon le PS

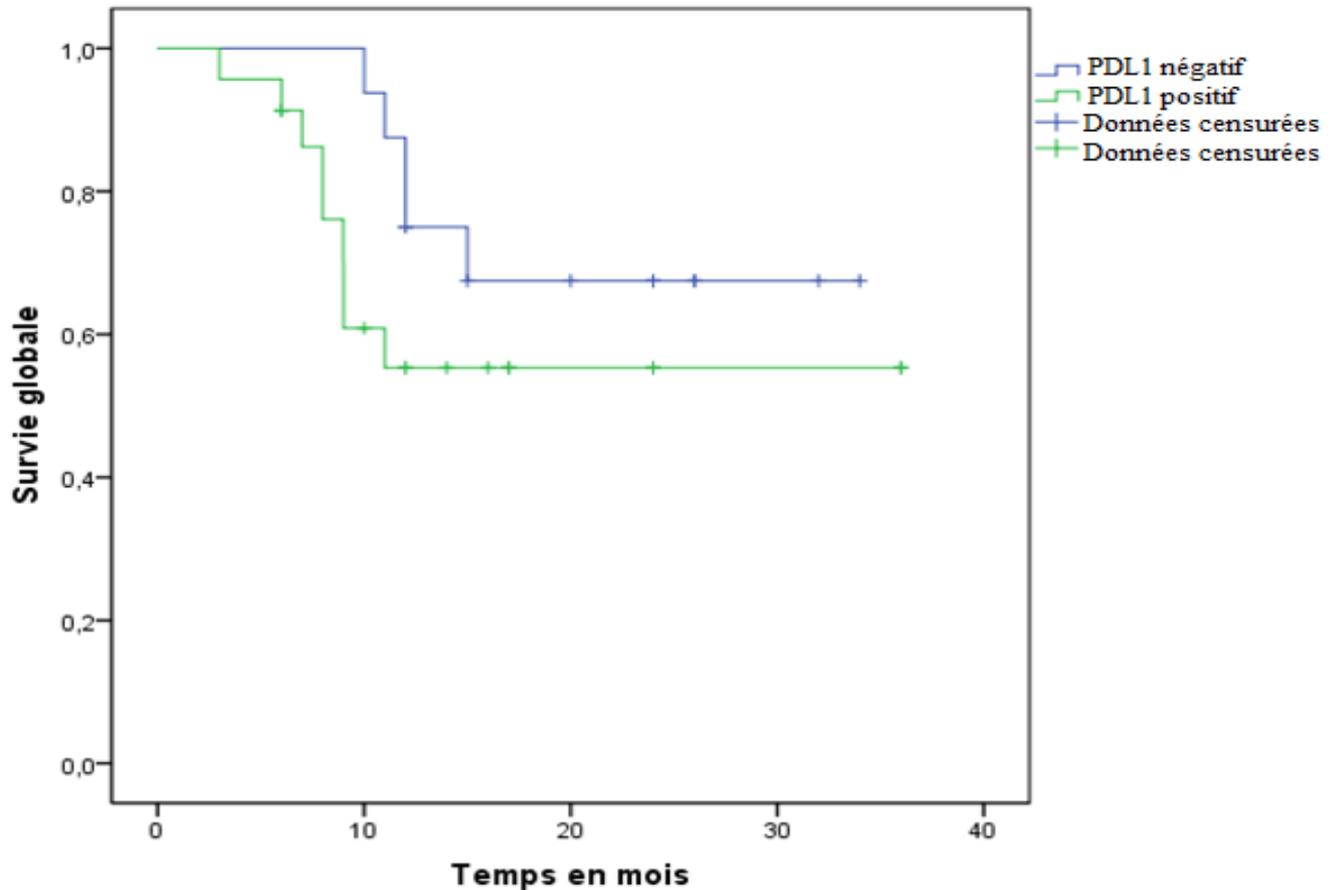


Figure 9 : Courbe de la survie globale selon le statut PDL1

Le traitement du primitif par une sanction chirurgicale semblait diminuer légèrement la mortalité, de manière non significative (N=2 patients décédés versus 12,  $p=0,288$ ), sous réserve d'un manque de puissance. L'hazard ratio était à 0,4 (IC 95% [0,1-1,5]) avec  $p=0,197$ .

Le fait d'avoir eu une radio-chimiothérapie concomitante ne modifiait pas la survie (HR=0,8 (IC 95% [0,3-2]) avec  $p=0,7$ ).

Une analyse multivariée a été réalisée, reprenant les 2 seuls facteurs significatifs en analyse univariée dans notre étude (PS $\leq$ 1 et PDL1 négatif).

La seule variable indépendante et significativement associée à un bon pronostic était le PS $\leq$ 1 avec un hazard ratio à 6,7 IC95% [1,9-23,6] avec  $p = 0,003$ . L'absence d'expression de PDL1 n'apparaissait pas comme un facteur pronostique (HR 2,5 IC95% [0,7-8,6] avec  $p = 0,125$ ).

### III.4 Survie sans progression

La médiane de survie sans progression tous patients confondus était de 11 mois IC 95% [10,3-11,7]. (Figure 10)

Le tableau 3 présente les facteurs pronostiques sur la survie sans progression évalués dans cette étude selon la méthode de Kaplan Meier (avec calcul du log rank) et selon la méthode de Cox (calcul de l'HR).

En analyse uni-variée, le seul résultat statistiquement significatif améliorant la survie sans progression était le fait d'avoir un PS 1 avec une survie sans progression à 11,5 mois IC 95% [11-12] versus 7,6 mois pour les patients PS 2 IC 95% [4,9-10,2].

<b>Facteurs pronostiques</b>	<b>HR IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Performance Status &lt;2</b>	2,45 [0,72-8,33]	0,15
<b>Absence d'expression PDL1</b>	0,8 [0,36-1,75]	0,58
<b>PDL 1 &gt; 50%</b>	0,66 [0,22-1,93]	0,44
<b>Présence mutation oncogénique</b>	0,87 [0,34-2,21]	0,77
<b>Plus de 2 métastases</b>	0,68 [0,16-2,90]	0,6
<b>Âge &gt; 65 ans</b>	0,75 [0,33-1,72]	0,5
<b>Chirurgie</b>	0,91 [0,74-1,11]	0,32
<b>Radio-chimiothérapie concomitante</b>	0,95 [0,41-2,21]	0,9

*HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance*

*Tableau 3 : facteurs pronostiques sur la survie sans progression à 12 mois selon la méthode de Kaplan Meier et la méthode de Cox*

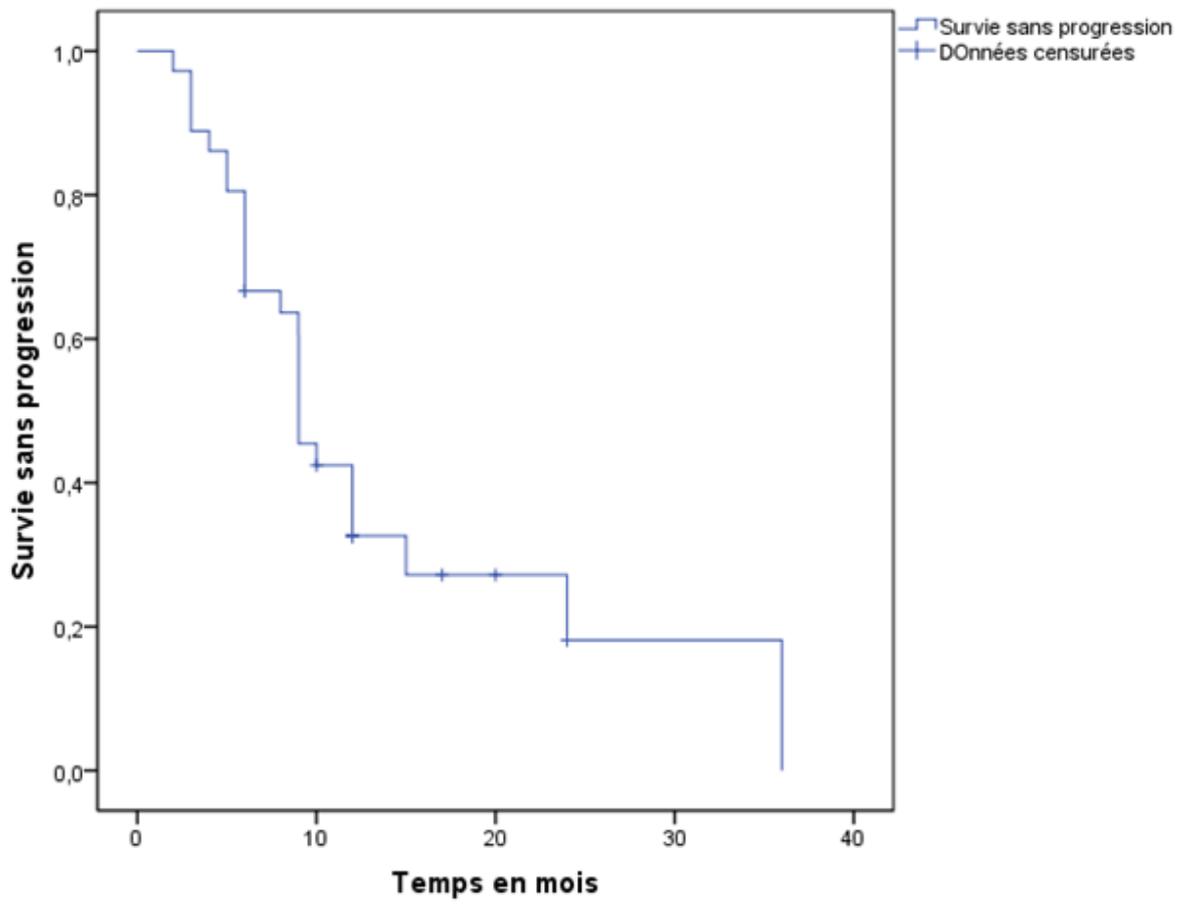


Figure 10 : Courbe de survie sans progression

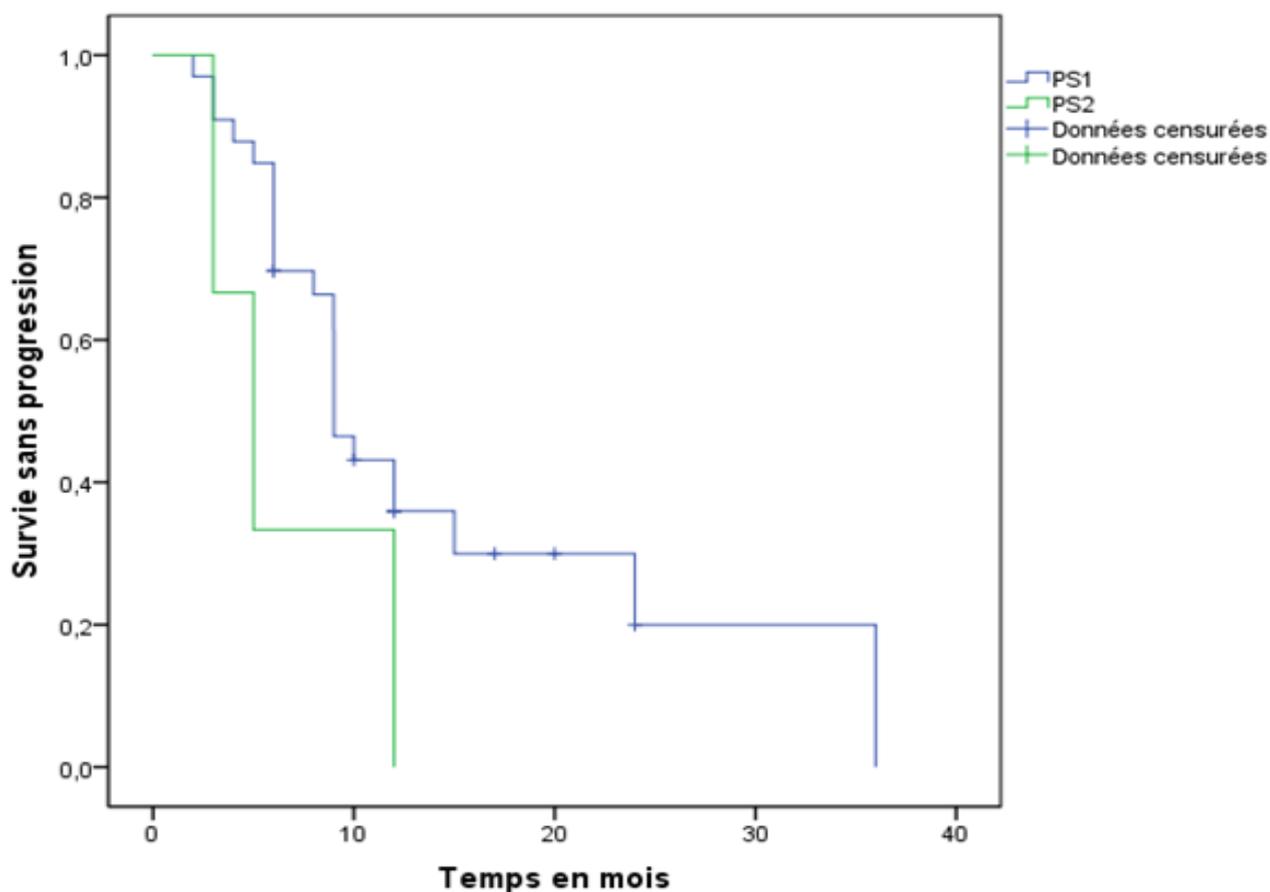


Figure 11 : Courbe de survie sans progression selon le PS

Aucune analyse multivariée n'a pu être réalisée, du fait du nombre trop faible de variables statistiquement significatives.

### III.5 Réponse au traitement global (systémique et radiothérapie stéréotaxique) et profil des patients éligibles à un traitement curatif

Parmi les 39 patients inclus, 2 (5,1%) présentaient une progression lors de la première évaluation ; 6 (15,3%) étaient en stabilité, 20 (51,2%) en réponse partielle et 11 (28,2%) en réponse complète selon les critères RECIST. Sur toute la durée du suivi (hétérogène en fonction des patients), 29 (74,3%) ont présenté une progression et parmi eux 14 (35,8%) sont décédés.

## **IV. DISCUSSION**

Notre population était comparable aux grandes études rétrospectives portant sur la maladie oligométastatique dans le CBNPC, avec un âge moyen observé de  $62 \pm 10$  ans contre une médiane de 61 ans dans les études de la méta-analyse d'Ashworth (61). Il en était de même pour les caractéristiques initiales de la population étudiée concernant le sexe, le statut tabagique, le Performance Status, les sites métastatiques et l'histologie.

### **IV.1 La survie globale**

Dans notre étude, moins de la moitié des patients est décédée au cours de notre suivi. Cela rendait impossible le calcul de la médiane de survie globale, traduisant néanmoins une tendance bénéfique dans notre prise en charge. Un suivi plus long aurait permis d'obtenir cette médiane. En effet le suivi dans notre étude était de 31 mois dans le meilleur des cas, c'est-à-dire pour les patients inclus en premier. Mais des patients ont été inclus seulement en avril 2019 (dernière inclusion le 12 avril 2019) avec un suivi de moins de 2 mois.

Dans la littérature, le suivi était plus long, comme dans l'étude de De Vin et al (85) qui analysait la survie globale des patients avec un CBNPC oligométastatique traités par radiothérapie stéréotaxique sur une période de 6 ans, avec une population de 309 patients. Dans cette étude, la médiane de survie atteignait 24 mois. Dans la méta analyse dirigée par l'équipe canadienne d'Ashworth (61), le recueil a été réalisé entre 1985 et 2012 à travers 20 études permettant le recrutement de 757 patients, avec une durée de suivi moyen de 53 mois. La survie médiane dans cette étude était de 26 mois, avec une survie globale à 5 ans (29,4 %), de loin supérieure à la survie globale moyenne à 5 ans (2 %) des CBNPC de stade IV. Plus récemment, Gomez et al. (86) montraient dans une étude randomisée de phase II une survie globale de 41,2 mois dans le bras thérapie ablatrice locale contre 17,0 mois dans le bras maintenance seule,  $p=0,017$ .

Ces études avec un suivi plus important, ont augmenté leur puissance par l'intermédiaire d'une population plus conséquente. Cependant un suivi plus long ne signe pas toujours une grande cohorte, en témoigne une étude néerlandaise prospective de phase II de 2012 (87) avec un suivi de 4 ans permettant le recueil de 39 patients, pour une survie globale de 13,5 mois [IC95% 7,6-19,4]. Toutefois, les comparaisons entre les études sont limitées par la taille des échantillons et les types de traitements administrés. De plus, un suivi très long expose à une modification de pratiques entre le début et la fin de l'étude et peut donc limiter l'intérêt de l'étude lorsque celle-ci se termine.

Si nous avons bénéficié d'une plus grande population, il aurait été intéressant de faire un score de propension, par exemple sur la décision de chirurgie.

Notre cohorte rapportait tous les patients recevant un traitement local ablatif au CHU d'Amiens. Il est possible que les patients recevant un tel traitement étaient plus susceptibles d'avoir des caractéristiques favorables. Il en émane un profil particulier de recrutement de notre population. En effet plus de la moitié des patients présentaient une seule métastase cérébrale (22 patients). De ce fait l'extrapolation de nos résultats à des patients présentant 2 ou plusieurs métastases sur d'autres organes pourrait ne pas être appropriée. Cette notion de population sélectionnée a déjà été constatée dans de nombreuses études. Dans la méta-analyse de l'équipe chinoise de Shangbiao Li, les auteurs constataient que la sélection des patients pouvant prétendre à un traitement ablatif local avait autant d'impact sur la survie à long terme que le traitement lui-même (88).

#### **IV.2 Survie sans progression**

Dans notre étude, la survie sans progression était de 11 mois IC95% [10,3-11,7]. Ce résultat était conforme à ceux d'études publiées antérieurement. Effectivement ces études rapportaient que la plupart des patients auraient une récurrence de la maladie à distance ou localement, dans l'année suivant le traitement par ablation des oligométastases. Parmi ces études, nous distinguons l'étude de phase II de Gomez qui montrait une survie sans progression de 11,9 mois dans le groupe avec thérapie ablatif locale (IC 95% [5,7-20,9] versus 3,9 mois (IC 95% [2,3-6,6]) dans le groupe maintenance (HR 0,35 (IC 95% [0,18-0,66], p=0,0054) (89). Une autre étude de phase II américaine, montrait une survie sans progression de 9,7 mois dans le groupe chimiothérapie d'entretien associée à une radiothérapie stéréotaxique contre 3,5 mois dans le groupe de chimiothérapie d'entretien seul (P = 0,01) (90).

Dans notre étude seul le PS était un facteur pronostique. Ce facteur pourrait permettre de déterminer un phénotype de patients bons répondeurs et donc plus susceptibles de bénéficier des traitements ablatifs métastatiques. Ce critère seul était malheureusement insuffisant pour dresser un phénotype complet, mais d'autres facteurs pronostiques ont été mis en évidence dans la littérature.

## IV.3 Les Critères de Jugements Secondaires

### IV.3.1 Facteurs Pronostiques

La définition du concept d'oligométastase reste indissociable des facteurs pronostiques permettant une sélection optimale des patients. Dans notre étude le seul facteur pronostique mis en évidence, de manière assez intuitive, concernait le Performance Status. En effet ce paramètre était associé à une survie globale de 27 mois contre 10 mois pour un patient avec un PS 2. Il s'agissait d'un facteur pronostique dans les analyses multivariées, avec un hazard ratio à 6,796 IC95% [1,953-23,645] avec  $p = 0,003$ .

Ce facteur pronostique était retrouvé dans l'étude de Rodrigues (91) qui montrait que le PS avait une influence sur la survie globale (PS 2/3 vs 0/1, HR 1,7 (1,1-2,8)  $p=0,027$ ). De la même manière, l'équipe texane de Gomez (92) montrait qu'avec un indice de Karnofsky > 80% (correspondant à un PS <2), la survie globale était meilleure avec HR 0,30,  $P=0,036$ . Ce facteur était même un critère de sélection des patients dans de nombreuses études (61,63). En effet dans la méta analyse d'Ashworth, sur les trente-quatre études retenues, 67% des patients avaient un PS <2.

Dans les autres études, plusieurs autres facteurs pronostiques ont été mis en évidence et repris dans les référentiels rédigés par les professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL) (93), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE) (94), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA) (93), de Franche-Comté (ONCOLIE) (94) et de Lorraine (ONCOLOR) (93).

Dans l'article de Gomez et Niibe (95), il était rapporté de manière logique que le nombre de métastases avait un impact sur la survie. Dans notre étude nous n'avons pas réussi à mettre en évidence d'amélioration de la survie en fonction du nombre de métastases. Néanmoins peu de patients avaient 2 métastases ou plus. Pour Gomez et Niibe, plus le nombre de sites métastatiques était faible, meilleur était le résultat clinique. De plus l'organe concerné pouvait également avoir un impact sur les résultats cliniques. En général, l'atteinte hépatique ou osseuse pouvait entraîner un pronostic plus défavorable que l'atteinte surrénalienne ou cérébrale, bien que les données publiées à ce sujet soient limitées. Pour ce qui était du pronostic en fonction du nombre d'organes atteints, une étude observationnelle (96) se basant sur un registre néerlandais avec 11 094 patients présentant un stade IV diagnostiqués entre 2006 et 2012, montrait que la survie médiane était de 6,7 mois en cas d'atteinte d'un seul organe et de 2,8 mois pour plus de 2 organes.

Au niveau du type histologique, l'étude de Bonnette et al. (97) montrait que les patients atteints d'adénocarcinome avaient des résultats de survie améliorés par rapport aux autres sous-types histologiques ( $p = 0.019$ ). Nous n'étions pas parvenus à montrer de différence statistiquement significative sur le type histologique.

Concernant la taille de la tumeur primitive, une étude de survie suisse dirigée par Collaud et al (98), montrait une meilleure survie pour les petites tumeurs (T1-T2) ( $p = 0.007$ ) en comparaison aux tumeurs plus avancées (T3-T4). Du fait de l'hétérogénéité de notre population, mais aussi du manque de puissance nous n'avions pas pu isoler une taille limite comme facteur pronostique. Pour des raisons identiques, le statut ganglionnaire n'était pas ressorti comme facteur pronostique.

L'équipe de Salah révélait que les patients présentant une atteinte des ganglions lymphatiques médiastinaux (N2 ou N3) avaient une survie significativement inférieure à celle des patients sans atteinte des ganglions lymphatiques médiastinaux (N0 ou N1), avec un taux de survie à 5 ans de 0% vs 64%, et un temps de survie moyen de 23 mois (IC 95% : 10-35) vs 75 mois (IC 95% : 63-88) respectivement  $p < 0,001$  (99). De la même façon, une méta-analyse chinoise récente retrouvait comme seul facteur pronostique positif le statut ganglionnaire (64).

Au sujet du profil synchrone ou métachrone, nous avons choisi comme critère d'inclusion uniquement les CBNPC synchrones. Il devenait donc impossible de distinguer un facteur pronostique parmi ces deux profils. Dans la littérature, les profils oligométastatiques métachrones avaient une meilleure survie que les synchrones (100). Cette étude japonaise d'Inoue et al, examinait le rôle de la radiation stéréotaxique dans le cerveau, les poumons ou les surrénales pour des maladies oligométastatiques. Les auteurs révélaient un taux de survie globale à 5 ans de 40% pour les patients avec un intervalle sans progression  $\geq 12$  mois versus 10% pour un intervalle sans progression inférieur à cette période.

A propos de la stratégie de traitement sur la tumeur primitive, nous n'avions pas montré de différence statistiquement significative entre un traitement chirurgical ou une radio-chimiothérapie concomitante. Une étude mexicaine (101) a montré qu'un traitement radical de la tumeur primitive était de meilleur pronostic. En effet chez les patients ayant subi une résection chirurgicale de la tumeur pulmonaire primaire, la survie médiane variait de 19 à 27 mois, et le taux de survivants à un an et à deux ans variait respectivement de 56 à 69 % et 28 à 54%. Les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante avaient obtenu une survie

médiane de 15,5-31,8 mois. Une éligibilité à un traitement radical de la tumeur primitive apparaissait comme un facteur pronostique.

Enfin la méta-analyse d'Ashworth (61) a hiérarchisé ces facteurs pronostiques en trois grands groupes en fonction de leur impact et de leur pertinence sur la prise en charge. Les facteurs du groupe 1 (que l'on retrouvait dans plusieurs autres études (99–101)) correspondaient à des facteurs pronostiques hautement significatifs. On comptait dans ce groupe: le contrôle de la tumeur primitive, le statut ganglionnaire et l'intervalle avant progression supérieur > 6 mois. Les facteurs du groupe 2, considérés comme modérément significatifs, comportaient les localisations métastatiques extra crâniennes (qui diminuaient la survie globale), la taille de la tumeur primitive et le type de résection de la tumeur primitive (la lobectomie avec une meilleure survie globale que la pneumonectomie). Enfin le troisième groupe (facteurs pronostiques occasionnellement significatifs) rapportait l'histologie de la tumeur (l'adénocarcinome associé à une meilleure survie globale), l'âge, le nombre d'oligométastases (le fait d'avoir plus de 3 métastases diminuait la survie globale) et l'utilisation de la chimiothérapie en traitement adjuvant. Cette hiérarchisation des facteurs pronostiques, pourrait être le support d'un score pronostique permettant de classer les patients. Avec au final, une classification permettant un aiguillage dans la prise en charge oncologique des maladies oligométastatiques.

Concernant les facteurs pronostiques immunologiques, nous avons constaté une tendance à une meilleure survie pour les patients sans expression du marqueur PDL1. L'expression de PDL1 comme facteur pronostique n'a pas été retrouvé dans la littérature. Dans notre étude, parmi les patients sans expression de PDL1, nous comptions principalement des anciens fumeurs sevrés (N=12), ou des non-fumeurs (N=2).

Dans la littérature, plusieurs études évoquaient un lien entre tabagisme et l'expression de PDL1 (14,102,103). Avec comme postulat qu'un tabagisme actif ou passif pouvait améliorer la réponse à l'immunothérapie. Cela s'expliquerait par le fait que les carcinogènes du tabac faciliteraient l'échappement de la tumeur face au système immunitaire (104). Actuellement nous manquons de preuve pour conclure à un lien entre le statut PDL1 et le tabagisme. D'autres études seraient profitables afin de déterminer l'existence ou non de ce lien.

### **IV.3.2 Profil des Bons Répondeurs**

A la lumière de notre étude et des études citées précédemment, nous avons pu retenir un profil de patient oligométastatique pouvant prétendre à un traitement curatif. La présentation la

plus favorable serait un patient porteur d'une tumeur avec une taille inférieure à 5 cm, un statut ganglionnaire strictement inférieur à N2, une localisation métastatique cérébrale unique (ou inférieure à 5 mais seulement au niveau cérébral). Le type histologique le plus favorable restant l'adénocarcinome. Le patient doit être en bon état général avec un PS < 2 et un âge < 70 ans.

#### **IV.4 Effet du traitement local par Radiothérapie Stéréotaxique**

A propos du traitement local par radiothérapie stéréotaxique, notre étude montrait une prise en charge similaire aux données de la littérature, concernant les doses ablatives délivrées (86,105,106). La survie sans progression dans notre population était de 11 mois IC 95% [10,3-11,7].

Plusieurs études récentes rapportaient des résultats également très favorables pour les patients bénéficiant d'un traitement local par radiothérapie stéréotaxique. Le premier essai randomisé de thérapie ablatif locale sur tous les sites métastatiques chez des patients atteints de CBNPC oligométastatique a été publié par Gomez et al. en 2016 (89). Dans cette étude multicentrique randomisée de phase II, 49 patients, atteints de 3 métastases ou moins, ont été traités par 4 cycles de chimiothérapie doublet platine ou par 3 mois de thérapie ciblée selon le statut mutationnel. L'étude a été interrompue prématurément par le Data Safety Monitoring Committee en raison d'une différence importante de SSP en faveur du traitement par thérapie ablatif locale. La durée médiane du suivi était de 12,4 mois. La SSP était significativement plus longue dans le groupe ayant reçu le traitement ablatif local que dans le groupe ayant reçu le traitement d'entretien (11,9 contre 3,9 mois), avec un rapport de risque de 0,35 (IC à 90 % : 0,18-0,66, P = 0,005). Du fait de ces excellents résultats, les auteurs décidèrent de poursuivre l'étude en analysant la survie globale.

C'est en 2019 (86) que les résultats de survie globale sont présentés avec une survie de 37,7 mois (IC 95% [16,6-41,2]). Ils rapportaient également un temps médian de survie après la progression de 13,6 mois (IC 95% [8,4-37,6 mois]). Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées pour expliquer ces excellents résultats. Tout d'abord la thérapie ablatif locale permettrait de détruire les cellules malignes résistantes qui persistent après un traitement systémique. Ensuite la radiothérapie stéréotaxique pourrait potentialiser les effets d'un traitement systémique. Enfin, en réduisant la charge tumorale résiduelle, la thérapie à dose ablatif localisée ralentirait également la croissance micrométastatique éloignée. Ces trois hypothèses ne s'excluent pas mutuellement. De plus, s'ajoute à cela l'hypothèse d'un effet abscopal de la radiothérapie stéréotaxique pouvant être potentialisé par l'immunothérapie (79).

De nombreuses autres études se sont intéressées à la thérapie ablative localisée pour les CBNPC oligométastatiques (87,90,107–109), avec de bons résultats mais toutefois moins impressionnants que l'étude de Gomez et al (86). Une nouvelle étude phase III multicentrique NRG-LU002 (110), a randomisé 300 patients en chimiothérapie d'entretien ou traitement local par radiothérapie stéréotaxique sur tous les sites métastatiques, suivi d'une chimiothérapie d'entretien. L'objectif principal était d'évaluer l'incidence de l'ajout d'une thérapie ablative locale au traitement d'entretien systémique par opposition au traitement d'entretien systémique seul sur la survie sans progression (phase II) et sur la survie globale (stade III) chez les patients atteints de CBNPC sans signe de progression et dont les sites métastatiques sont limités après un traitement systémique de première ligne. Les résultats seront disponibles en septembre 2020.

#### **IV.5 Limites et Forces de l'étude**

##### **IV.5.1 Les Limites**

La principale limite de notre étude était le faible nombre de patient entraînant une faible puissance statistique. Cependant tous les patients traités par radiothérapie stéréotaxique au CHU d'Amiens pour un CBNPC sur la période choisie ont été inclus. Elargir la période d'inclusion pour augmenter le nombre de patients était malheureusement impossible, car le traitement par radiothérapie stéréotaxique n'a débuté au CHU d'Amiens qu'en septembre 2016. Pour augmenter la puissance statistique, nous aurions pu réaliser une étude multicentrique, mais cela aurait été délicat pour deux raisons. La première est l'homogénéisation des prises en charge selon les centres et la deuxième le fait que la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire n'était pas présente dans tous les centres (notamment au CHU d'Amiens).

Le caractère rétrospectif de l'étude limitait également la puissance statistique.

Cette étude prenait en compte seulement les lésions métastatiques synchrones, qui selon la littérature, étaient un moins bon facteur pronostique que les tumeurs métastatiques métachrones.

Une autre limite de cette étude, retrouvée dans la littérature, était qu'il s'agissait d'une population de patients hautement sélectionnée composée principalement de patients présentant une seule métastase cérébrale ; la transposition de nos résultats à des patients présentant 2 ou plusieurs métastases à d'autres endroits pourrait ne pas être adaptée.

## **IV.5.2 Les Forces**

Cette étude renforce l'intérêt de nos réunions pluridisciplinaires. Une prise en charge globale entre oncologues, pneumologues, radiothérapeutes et chirurgiens permet une vision complète des possibilités thérapeutiques. Et offre au patient le traitement le plus approprié. Il s'agissait donc d'une étude traduisant une pratique quotidienne et qui correspond à la « vie réelle ».

De plus, nos données de survie en vie réelle sont superposables à celles retrouvées dans la littérature et pratiquement similaires à celles de l'essai clinique randomisé de Gomez (86,89). Ces résultats intensifient la place de la radiothérapie stéréotaxique dans la stratégie de prise en charge du CBNPC oligométastatique et son intérêt en pratique clinique. Le faible taux d'évènements indésirables et de toxicité de la radiothérapie stéréotaxique en fait un traitement encore plus attirant.

Enfin, cette étude a permis de mettre en valeur la prise en charge homogène en radiothérapie stéréotaxique du CHU d'Amiens. Effectivement la BED était identique quel que soit le radiothérapeute prenant en charge le patient, avec donc une pratique intra hospitalière analogue. Cette prise en charge donnait des résultats identiques aux données de la littérature, avec des doses similaires et très peu de toxicités rapportées. Concernant le calcul de la BED, nous sommes conscients que le modèle linéaire quadratique utilisé n'est en théorie valable que pour des doses par séance comprises entre 1.5 et 8 Gy, et pour un étalement constant, en deçà des doses utilisées en RTS. La BED décrite dans notre étude est le plus souvent une estimation permettant de comparer les doses.

## **IV.6 Conséquences et Perspectives**

Bien que le CBNPC avancé soit associé à une faible survie, les patients atteints de CBNPC oligométastatiques ont un meilleur pronostic. Nous avons constaté que le Performance Status était significativement lié au taux de survie globale des patients oligométastatiques atteints de CBNPC. Cependant, nous n'avons pas réussi à montrer une relation significative entre le sexe, le stade, le statut ganglionnaire, le statut tabagique, l'âge, l'histologie et la survie globale des patients atteints de CBNPC oligométastatiques. Toutefois, ces relations statistiquement significatives ont été observées dans de nombreuses études et rapportées dans des méta-analyses (61,64).

Le choix du traitement de la tumeur primaire et des sites métastatiques doit toujours tenir compte de la relation bénéfice-risque et de l'apport du service médical rendu au patient. Ce choix prendra en considération l'état général du patient, son espérance de vie, les traitements disponibles mais aussi ses souhaits avec comme objectif une préservation de la qualité de vie (55).

## **V. CONCLUSION**

Cette étude montre, avec une survie sans progression de 11 mois, que le traitement multimodal comprenant de la radiothérapie stéréotaxique, constitue une prise en charge intéressante dans le traitement du CBNPC oligométastatiques. Il s'agit d'une stratégie inspirante et présentant un réel bénéfice sur la survie des patients. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature concernant le traitement ablatif local des foyers de métastases. Cependant, de nombreuses questions persistent et des études intégrant de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires pour définir la meilleure catégorie de patients qui bénéficiera d'un traitement plus agressif. Il est nécessaire de promouvoir les études prospectives pour pouvoir choisir la meilleure approche pour chaque patient.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. avr 2013;49(6):1374-403.
2. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>
3. Defossez G. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
4. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*. mars 1997;50(4):307-64.
5. Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer. *PloS One*. 9 mars 2010;5(3):e9584.
6. Barlesi F, Tomasini P, Fournier C, Greillier L. Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2014;6(4):341-5.
7. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. /data/revues/07618425/v31i9/S0761842513009753/ [Internet]. 2 déc 2014 [cité 30 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/942079>
8. HAS Santé. Cancers broncho-pulmonaires. Les parcours de Soins/ Juillet 2013 / Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades – INCa/ Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades.
9. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. janv 2016;11(1):39-51.
10. WD T, E B, HK M-H, CC H. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Lung-Pleura-Thymus-And-Heart-2004>
11. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, et al. Synthèse Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.
12. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. févr 2011;12(2):175-80.
13. 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.

14. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):124-8.
15. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. déc 2007;2(12):1067-77.
16. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. août 2007;2(8):706-14.
17. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. juill 2015;10(7):990-1003.
18. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. déc 2015;10(12):1675-84.
19. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2015;10(11):1515-22.
20. Chassagnon G, Bennani S, Revel M-P. Nouvelle classification TNM des cancers du poumon non à petites cellules. /data/revues/07618417/v73i1/S0761841716301559/ [Internet]. 23 févr 2017 [cité 19 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1104784>
21. Pr. Sébastien Couraud Coordonnateur, Pr. Virginie Westeel – Dr. Florence Ranchon Dr. Anne-Claire Toffart - Pr. Pierre-Jean Souquet Et le comité de rédaction de l'édition 2019. Accueil Cancers pneumologiques | Ressources/ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique [Internet]. Ressources RA. 2019 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://ressources-aura.fr/plateforme/cancers-pneumologiques/>
22. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. sept 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
23. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, et al. Preoperative Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Positron-Emission Tomography. *N Engl J Med*. 27 juill 2000;343(4):254-61.
24. Soumia F, Leila A, Mohamed R, Laila H, Mustapha E. Intérêt de la TEP-TDM dans le cancer broncho-pulmonaire primitif non à petite cellule. *Pan Afr Med J [Internet]*. 4 déc 2017 [cité 30 juin 2019];28. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5903710/>
25. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with

- nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer*. 15 août 2001;92(4):886-95.
26. Tomographie par émission de positons et amélioration de la survie de patients porteurs de carcinome bronchique : l'effet Will Rogers revisité - EM|consulte [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/module/displayarticle/article/231578/impression/vue5>
  27. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29(Supplement\_4):iv192-237.
  28. Pérol M, Swalduz A, Paulus V, Avrillon V. Chimiothérapie de première ligne incluant le traitement de maintenance et les anti-angiogéniques dans les CBNPC avancés en l'absence d'addiction oncogénique. *Rev Mal Respir Actual*. oct 2018;10(3):369-79.
  29. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
  30. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 2018;378(2):113-25.
  31. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-38.
  32. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):984-93.
  33. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
  34. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
  35. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaia E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
  36. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 21 2017;389(10066):255-65.
  37. 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 2017;377(20):1919-29.

38. Gust L, Brioude G, Ghourchidian N, Dizier S, Charvet A, Trousse D, et al. Stratégie chirurgicale : quelles nouvelles techniques ? La chirurgie minimalement invasive (RATS/VATS). Les exérèses d'épargne parenchymateuse. Les parcours de soin accélérés. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2017;9(2):161-71.
39. Yang H-X, Woo KM, Sima CS, Bains MS, Adusumilli PS, Huang J, et al. Long-term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy For Clinical Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Comparison of Robotic, Video-assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy. *Ann Surg*. 2017;265(2):431-7.
40. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S.
41. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg*. oct 1995;83(4):600-4.
42. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol*. mai 2009;92(3):275-82.
43. Patel AN, Simone CB, Jabbour SK. Risk factors and management of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*. août 2016;10(4):338-48.
44. Dellaretti M, Reyns N, Dubois F, Touzet G, Lartigau E, Sarrazin T, et al. Traitement des métastases cérébrales par radiochirurgie Gamma Knife: à propos de 115 patients. /data/revues/00283770/00530005/436/ [Internet]. 29 mars 2008 [cité 11 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/133193>
45. Monaco EA, Grandhi R, Niranjana A, Lunsford LD. The past, present and future of Gamma Knife radiosurgery for brain tumors: the Pittsburgh experience. *Expert Rev Neurother*. avr 2012;12(4):437-45.
46. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 1994;28(4):797-802.
47. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol*. janv 2013;14(1):e28-37.
48. Motta M, del Vecchio A, Attuati L, Picozzi P, Perna L, Franzin A, et al. Gamma knife radiosurgery for treatment of cerebral metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2011;81(4):e463-468.
49. Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Tomazzoli L, Bricolo A. Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*. janv 2005;102 Suppl:75-80.
50. Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martínez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 2018;8:CD012086.
51. Károlyi P. Do adrenal metastases from lung cancer develop by lymphogenous or hematogenous route? *J Surg Oncol*. 1990;43(3):154-6.

52. Blay J-Y, Raymond E. Métastases. John Libbey Eurotext; 2015. 106 p.
53. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):302-12.
54. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1 juin 1990;61(5):759-67.
55. Desmet A, Van Schil P, Van Houtte P. Quelles stratégies thérapeutiques pour les CBNPC oligo-métastatiques ? *Rev Mal Respir Actual*. oct 2018;10(3):326-31.
56. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. août 1989;8(2):98-101.
57. Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 17 nov 2006;127(4):679-95.
58. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(6):378-82.
59. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1995;13(1):8-10.
60. Niibe Y, Chang JY. Novel insights of oligometastases and oligo-recurrence and review of the literature. *Pulm Med*. 2012;2012:261096.
61. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. sept 2014;15(5):346-55.
62. Palma DA, Salama JK, Lo SS, Senan S, Treasure T, Govindan R, et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(9):549-57.
63. Ouyang W, Yu J, Nuerjiang S, Li Z, Wang D, Wang X, et al. Stereotactic body radiotherapy improves the survival of patients with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 27 juin 2019;
64. Shi Y, Yang J, Yao N, Shao M, Ding W, Jiang W, et al. Factors Affecting the Survival of Patients with Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Can Respir J [Internet]*. 19 mai 2019 [cité 25 juill 2019];2019. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545752/>
65. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2009;27(10):1579-84.
66. Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer*. 1 févr 2008;112(3):650-8.
67. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2009;27(10):1572-8.
68. Dahele M, Brade A, Pearson S, Bezjak A. Stereotactic radiation therapy for inoperable, early-stage non-small-cell lung cancer. *CMAJ Can Med Assoc J*. 23 juin 2009;180(13):1326-8.

69. Wu J, Li H, Shekhar R, Suntharalingam M, D'Souza W. An evaluation of planning techniques for stereotactic body radiation therapy in lung tumors. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2008;87(1):35-43.
70. Kantor G, Mazon JJ, Mornex F, Maingon P. Volume tumoral macroscopique (GTV) et volume cible anatomoclinique (CTV) en radiothérapie. /data/revues/12783218/v0005i05/01001317/ [Internet]. [cité 30 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/14598>
71. Dr Gislaine Fraboulet Onco-pneumologue Chargée de mission. ONCORIF, Réseau Régional de Cancérologie Île-de-France [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/professionnels/les-referentiels/>
72. Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mars 2011;98(3):292-7.
73. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol.* 1 juin 2017;3(6):827-31.
74. Gunjur A, Duong C, Ball D, Siva S. Surgical and ablative therapies for the management of adrenal « oligometastases » - A systematic review. *Cancer Treat Rev.* août 2014;40(7):838-46.
75. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2008;26(7):1142-7.
76. Dupic G, Biau J, Bellière-Calandry A, Lapeyre M. Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases surrenaliennes. *Cancer/Radiothérapie.* août 2017;21(5):404-10.
77. Chance WW, Nguyen Q-N, Mehran R, Welsh JW, Gomez DR, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for adrenal gland metastases: Factors influencing outcomes, patterns of failure, and dosimetric thresholds for toxicity. *Pract Radiat Oncol.* juin 2017;7(3):e195-203.
78. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* mai 1953;26(305):234-41.
79. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruysscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* juin 2015;41(6):503-10.
80. Nessler JP, Peiffert D, Vogin G, Nickers P. Cancer, radiothérapie et système immunitaire. /data/revues/12783218/v21i4/S1278321817300987/ [Internet]. 10 juin 2017 [cité 30 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1124537>
81. Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood.* 16 juill 2009;114(3):589-95.
82. Bauml JM, Mick R, Ciunci C, Aggarwal C, Davis C, Evans T, et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial. *JAMA Oncol.* 11 juill 2019;

83. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute [Internet]. Disponible sur: Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
84. Ippolito E, D'Angelillo RM, Fiore M, Molfese E, Trodella L, Ramella S. SBRT: A viable option for treating adrenal gland metastases. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015;20(6):484-90.
85. de Vin T, Engels B, Gevaert T, Storme G, De Ridder M. Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prognostic model for survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2014;25(2):467-71.
86. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2019;37(18):1558-65.
87. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, Dingemans A-MC, Reymen B, Houben R, 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.* 1 oct 2012;7(10):1547-55.
88. Li S, Zhu R, Li D, Li N, Zhu X. Prognostic factors of oligometastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* juin 2018;10(6):3701-13.
89. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* déc 2016;17(12):1672-82.
90. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 11 janv 2018;4(1):e173501.
91. Rodrigues G, Eppinga W, Lagerwaard F, de Haan P, Haasbeek C, Perera F, et al. A pooled analysis of arc-based image-guided simultaneous integrated boost radiation therapy for oligometastatic brain metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* févr 2012;102(2):180-6.
92. Lopez Guerra JL, Gomez D, Zhuang Y, Hong DS, Heymach JV, Swisher SG, et al. Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2012;84(1):e61-67.
93. RRC Grand Est | Portail du Réseau Régional de Cancérologie du Grand Est [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <http://reseau-cancerologie-grand-est.fr/>
94. oncobfc.com | Réseau régional de cancérologie - Bourgogne Franche-Comté [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <http://www.oncobfc.com/>
95. Gomez DR, Niibe Y, Chang JY. Oligometastatic disease at presentation or recurrence for nonsmall cell lung cancer. *Pulm Med.* 2012;2012:396592.
96. Hendriks LE, Derks JL, Postmus PE, Damhuis RA, Houben RMA, Troost EGC, et al. Single organ metastatic disease and local disease status, prognostic factors for overall survival in stage

- IV non-small cell lung cancer: Results from a population-based study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2015;51(17):2534-44.
97. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, Giudicelli R, Regnard JF, Riquet M, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest*. mai 2001;119(5):1469-75.
  98. Collaud S, Stahel R, Inci I, Hillinger S, Schneiter D, Kestenholz P, et al. Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung Cancer Amst Neth*. déc 2012;78(3):234-8.
  99. Salah S, Tanvetyanon T, Abbasi S. Metastatectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: systematic review and analysis of reported cases. *Lung Cancer Amst Neth*. janv 2012;75(1):9-14.
  100. Inoue T, Katoh N, Aoyama H, Onimaru R, Taguchi H, Onodera S, et al. Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions. *Jpn J Clin Oncol*. août 2010;40(8):788-94.
  101. Villarreal-Garza C, de la Mata D, Zavala DG, Macedo-Perez EO, Arrieta O. Aggressive treatment of primary tumor in patients with non-small-cell lung cancer and exclusively brain metastases. *Clin Lung Cancer*. janv 2013;14(1):6-13.
  102. Calles A, Liao X, Sholl LM, Rodig SJ, Freeman GJ, Butaney M, et al. Expression of PD-1 and Its Ligands, PD-L1 and PD-L2, in Smokers and Never Smokers with KRAS-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. déc 2015;10(12):1726-35.
  103. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer*. 6 janv 2015;112(1):95-102.
  104. Shukuya T, Carbone DP. Predictive Markers for the Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016;11(7):976-88.
  105. Bowden G, Kano H, Caparosa E, Park S-H, Niranjana A, Flickinger J, et al. Gamma knife radiosurgery for the management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer. *J Neurosurg*. avr 2015;122(4):766-72.
  106. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. avr 2014;15(4):387-95.
  107. Collen C, Christian N, Schallier D, Meysman M, Duchateau M, Storme G, 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*. oct 2014;25(10):1954-9.
  108. Lodeweges JE, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Groen HJM, Langendijk JA, Widder J. Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2017;12(9):1442-5.
  109. Niglas M, Cheung P. Ablative therapy in oligometastatic non-small cell lung cancer-an editorial on recent evidence. *J Thorac Dis*. janv 2018;10(1):138-40.
  110. Maintenance Chemotherapy With or Without Local Consolidative Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03137771>

## RESUME

**Introduction :** Le cancer du poumon est fréquent et de mauvais pronostic. Le diagnostic est fait dans plus de 50% des cas au stade IV, avec une survie sombre (6% à 5 ans). L'arrivée de la 8ème classification TNM en 2017 apporte, grâce au statut M1b (une seule métastase extra thoracique), la reconnaissance du concept d'oligométastase. La définition de l'oligométastase n'est malheureusement pas universelle ni unanime. L'enjeu thérapeutique est de proposer une attitude agressive visant au contrôle local des différents sites, mais également de réussir à identifier de manière individuelle le patient qui pourra bénéficier de cette prise en charge.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, mono centrique, réalisée au CHU Amiens-Picardie entre septembre 2016 et mai 2019. Tous les patients inclus présentaient un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) avec moins de 5 métastases dans un seul organe et avaient été traités par radiothérapie stéréotaxique au niveau des localisations secondaires. L'objectif principal était d'analyser la survie globale et la survie sans progression de ces patients traités par radiothérapie stéréotaxique.

**Résultats :** Entre septembre 2016 et mai 2019, 39 patients ont été inclus. La médiane de survie globale tous patients confondus, n'a pu être réalisée car moins de la moitié des patients sont décédés (14 patients parmi les 39). En analyse univariée, les facteurs statistiquement significatifs étaient le Performance Status  $\leq 1$  avec une médiane de survie globale de 27,3 mois (IC 95% [22,9-31,7]) versus 10 mois (IC 95% [3,6-16,3]) pour un Performance Status  $\geq 2$  et l'absence d'expression de PDL1 avec une médiane de survie globale de 26,8 mois (IC 95% [21,7-32]) versus 23,4 mois (IC 95% [17,2-29,6]) pour le groupe avec une expression de PDL1  $>1\%$ . Les autres variables analysées n'étaient pas des facteurs pronostiques sur le plan statistique.

**Conclusion :** Cette étude montre, avec une survie sans progression de 11 mois, que le traitement multimodal comprenant de la radiothérapie stéréotaxique, constitue une prise en charge intéressante dans le traitement du CBNPC oligométastatique. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature concernant le traitement ablatif local des foyers de métastases. Il est nécessaire de promouvoir les études prospectives pour pouvoir choisir la meilleure approche pour chaque patient.