



HAL
open science

Comparaison du devenir après radiothérapie ablative stéréotaxique des patients souffrant d'une tumeur pulmonaire primitive versus une tumeur métachrone

Jonathan Benzaquen

► To cite this version:

Jonathan Benzaquen. Comparaison du devenir après radiothérapie ablative stéréotaxique des patients souffrant d'une tumeur pulmonaire primitive versus une tumeur métachrone. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03371240

HAL Id: dumas-03371240

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03371240>

Submitted on 8 Oct 2021

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

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

UNIVERSITE CÔTE D'AZUR

ANNEE 2021



THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

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

Comparaison du devenir après radiothérapie ablativité stéréotaxique des patients souffrant d'une tumeur pulmonaire primitive versus une tumeur métachrone

Présentée et soutenue le 27 septembre 2021

A la faculté de Médecine de Nice

Par Monsieur Jonathan BENZAQUEN

Né le 2 décembre 1988 à Grasse (06)

Interne de D.E.S. Pneumologie

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE	Président du Jury
Monsieur le Professeur Paul HOFMAN	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Philippe BERTHET	Assesseur
Madame le Professeur Sylvie LEROY	Assesseur
Monsieur le Docteur Jérôme DOYEN	Directeur de Thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie
Recherche
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique
Pr. DELLAMONICA Jean
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

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

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A mes Maitres,

Au Professeur Charles-Hugo MARQUETTE, merci pour votre enseignement si riche et votre soutien de toujours. Merci pour tout ce que vous transmettez. Je vous en suis extrêmement reconnaissant. Je suis fier d'appartenir à cette Ecole de Pneumologie que vous fédérez.

Au Professeur Paul HOFMAN, merci pour votre aide et pour vos précieux conseils tout au long de mon cursus. Je vous en suis extrêmement reconnaissant.

Au Professeur Sylvie LEROY, merci pour vos conseils, vous êtes un puits de connaissances et c'est une chance non seulement pour vos patients, mais aussi pour les internes en formation et les équipes qui vous entourent.

Au Professeur Jean-Philippe BERTHET, merci pour votre soutien et vos conseils, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci pour votre disponibilité et pour votre gentillesse.

Au Docteur Jérôme DOYEN, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour ce stage de radiothérapie où j'ai beaucoup appris. Merci pour ton aide dans la réalisation de ma thèse de médecine. Les patients ont de la chance de t'avoir, tu es non seulement d'une extrême gentillesse et humilité, mais aussi impressionnant de connaissances.

Au Docteur Fernand MACONE, merci pour tout ce que vous nous avez transmis. Merci pour votre enseignement. Merci pour nos discussions aussi drôles que passionnantes. Merci pour tout ce que vous avez fait pour le service, les équipes, et les internes en formation. Nous ne vous oublierons jamais.

Au Docteur Johana PRADELLI, tu es une incroyable pneumologue, tu sais tout sur tout et tu restes malgré tout d'une telle humilité. Merci pour tes conseils et ta disponibilité dans les situations d'hésitations. Merci pour les sessions cafés-pistache-chocolat. Merci pour ton amitié, j'ai beaucoup de chance.

Au Docteur Michel POUDENX, merci pour votre enseignement, pour votre disponibilité et votre grande gentillesse.

Au Docteur Josiane OTTO, merci pour tout, merci d'être présente ce soir.

Au Docteur Cécilia NOGHI, merci pour ta gentillesse, ta compétence, et ton sourire! C'est un vrai plaisir.

Au Docteur Michèle BENHAYOUN, merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité et ta compétence. Tu as toujours le mot pour rire et c'est un plaisir de travailler à tes côtés.

Au Docteur Jacques BOUTROS, merci pour ton sourire, ta joie de vivre, ta compétence et ta disponibilité. Merci pour ton amitié.

Au Docteur Eric HAZOUARD, au plaisir de cette rencontre et de travailler à tes côtés.

Au Docteur Julia BEATINI, j'ai beaucoup d'admiration pour ce que tu es devenue. Les patients ont de la chance.

Au Docteur Aurélien DEGOUTTE, merci pour ton implication. Attention quand même à toi pendant tes impressionnants ultratrails!

Au Docteur Marine MUZZONE, merci pour ton sourire et ta bonne humeur, et pour nos fous rires.

Aux anciens co-internes, Loïc, Clément, Paul, Matthieu, Linda, Hanna, Constance, Juliette, François, Benjamin, vous avez grandi, je pense à vous tous ! Aux plus jeunes, Hubert, Laura, Hippolyte, Benoit, Johanna, Olivier, Margot, Pauline, Marion, la route est longue mais le chemin se termine finalement rapidement, l'internat est quelque chose d'inoubliable.

Aux Docteurs Sylvia Korzekniewski, Céline Sanfiorenzo, Jérémy Chalmin, Thierry Arfi, Serge Vivinus, pour le plaisir que j'ai ou que j'ai eu de travailler à vos côtés, tant sur le plan humain que professionnel.

Aux Docteurs Charlotte Cohen et Abel Gomez Caro, au Professeur Jérôme Mouroux, à Quentin, Tayeb, Moussa, Florent, et toute l'équipe de la chir' tho, vous êtes une si belle équipe!

Aux équipes paramédicales de la Pneumologie. Valérie, Framboise, Alexia, Laura, Chris, Cloclo, Justine, Jess, Danielle, Noémie, Alex, Marie Rose, Marie Pierre, Michèle, Vanina, Amandine, Mégane, Mika, Gilles, Lucie, Nelly, Clemence, Tiphaine, Solène, Elodie, Mireille, Benoit, Nadine, Adeline, Manu, Céline, Emilie, Maïte, Laure, Astrid, Marion, Nat, Christine. Merci pour votre dévotion envers les patients, et pour ce que nous partageons, il est vrai que nous passons plus de temps ensemble qu'avec quiconque. Votre présence à ma thèse m'honore.

Aux équipes du CAL, cette année passée à vos côtés a été pour moi une merveilleuse expérience, si riche en rencontres. Merci pour votre accueil. Merci au Professeur Hannoun Levi, à Romain, Karen, Shakeel, Daniel, Pierre Yves, Audrey, Déborah, Alexander, Lucile, Maud, Nina, Hamza, Pierre Alexis, Antoine, Christophe, Esma, Lauris, Joseph, Magali, Agnès, Angelique, Nadia, Eric, Ludovic, Inga, Laurence, Marilyn, Victoria, Nicolas, et à toutes les équipes paramédicales.

A mes amis du laboratoire de recherche

Au Docteur Valérie Vouret, merci de m'avoir accompagné jusqu'à la défense de ma thèse de science l'année passée. Je n'oublierai jamais ce que j'ai vécu. Cette expérience était formidable, et les rencontres que j'ai faites l'étaient tout autant. On a encore plein de projets de recherche à réfléchir ensemble!

A Olivia, Manon, Sandy, Laetitia, Séréna, Iris, Titou, Clément, Julien, Philippe, Roser, Marie Angela, Michael, Ludovic, Anaïs, Grégoire, merci pour tout ce que nous avons partagé pendant ces trois années au labo. Cette expérience était fantastique. Vous me manquez.

A Simon, merci pour ton amitié. J'ai beaucoup de chance. Merci pour ton soutien, pour tous les fous rires, et pour toutes les soirées interminables avec une feuille de statistiques ouverte, une pizza entamée, et un double espresso pour survivre. Je n'oublierai jamais ces moments. Je te souhaite le meilleur dans ta contrée Texane, et j'espère te voir bientôt !

A mon ami d'enfance Benjamin. Merci d'être présent mon frami. Merci d'être toujours là.

A mes chers amis, Grégory, Bryan, Thomas, Julie, Yohan, Charlotte, Morvan, Cédric, Christopher, Bertrand, Pauline, merci pour notre amitié si profonde, vous faites partie des piliers de ma vie.

A Anaïs. Tu es d'une grande pureté. Ne change rien de ce que tu es, car tu as tout.

A ma famille

A mes parents. Merci pour le regard aimant que vous portez sur moi depuis toujours. Ce n'est autre que ce regard, qui me pousse et me porte tout au long de mon chemin de vie.

A ma soeur. L'amour que nous nous portons, est un joyau qui nous lie et nous protégera, pour toujours.

A Geoffrey. Tu es comme un frère. Merci pour ton sourire et ta joie de vivre tellement communicatifs.

A mes oncles et tantes Jacky, Madeleine, Nena, Georges, Carlos, Jacqueline. J'ai beaucoup de chance.

A Mauricette, Jacques, Rommy, François et Solange. Merci d'être présents pour ma thèse, j'en suis si heureux.

A mes cousins, Ariane, Martine, Maurice, Grégory, Audrey, Franck, Simon, Denise, et toute la famille. Merci pour tous les précieux moments passés ensemble, hélas trop rares.

A la mémoire de mes grands parents Donna et Simon BENZAQUEN, et Suzy et Christian HAGUES.

A la mémoire de Laurence BENZAQUEN.

Je dédie cette thèse à tous les patients souffrant d'un cancer.

LISTE DES ABREVIATIONS

CBPC.....	Carcinome Bronchopulmonaire à Petites Cellules
CBPNC.....	Carcinome Bronchopulmonaire Non à Petites Cellules
TNM.....	Tumor-Node-Metastasis
PD-L1.....	Programmed Death-Ligand-1
TDM.....	Tomodensitométrie
SABR.....	Radiothérapie Ablative Stéréotaxique
PS.....	Performans Status
CNIL.....	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
TEP.....	Tomographie par Emission de Positons
AAPM.....	The American Association of Physicists in Medicine
GTV.....	Growth Tumor Volume
CTV.....	Clinical Target Volume
PTV.....	Planning Target Volume
ICRU.....	International Commission on Radiation Units and Measurements
Gy.....	Gray
RECIST.....	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
CL.....	Contrôle Local
CR.....	Contrôle Régional
SG.....	Survie Globale
SSP.....	Survie Sans Progression
SSM.....	Survie Sans Métastase
CTCAE.....	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ES.....	Erreur Standard

Comparaison du devenir après radiothérapie ablative stéréotaxique des patients souffrant d'une tumeur pulmonaire primitive versus une tumeur métachrone

I. INTRODUCTION	15
II. MATERIELS ET METHODES	16
A. Sélection des patients	16
B. Traitement.....	17
C. Suivi évolutif	18
D. Analyse statistique	18
III. RESULTATS	19
A. Caractéristiques des patients	19
B. Caractéristiques des traitements par SABR.....	20
C. Données de réponse et de survie.....	21
D. Données de toxicité.....	23
IV. DISCUSSION	24
V. REFERENCES	26
VI. ARTICLE POUR PUBLICATION	
Titre : Comparison of outcome after stereotactic ablative radiotherapy of patients with primary lung tumour versus metachronous tumour.	
Journal ciblé : International Journal of Radiation Oncology.....	29
SERMENT D'HIPPOCRATE	43
RESUME	44

I. INTRODUCTION

Le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer. En dépit de progrès majeurs dans la compréhension et la prise en charge de ce cancer, il est responsable de plus de 33 000 décès par an en France et 1,8 millions décès par an dans le monde [1]. Longtemps indolent, la découverte d'un cancer du poumon de stade localisé est souvent fortuite et nécessite une prise en charge la plus précoce et adaptée possible.

Alors que le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) ne relève classiquement jamais d'un traitement local ablatif, la résecabilité du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dépend du stade TNM, des caractéristiques anatomiques de la tumeur, et de l'état général du patient. Le traitement de référence du CBNPC de stade localisé est la chirurgie de résection parenchymateuse avec curage ganglionnaire, dont le standard repose aujourd'hui sur des techniques minimalement invasives réduisant les risques opératoires et optimisant la récupération fonctionnelle. Cette approche permet non seulement un examen per-opératoire avec analyse extemporanée et résection carcinologique mais aussi l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Cet examen permet de dresser le type histopathologique, l'analyse des marges de résections tumorales et de l'envahissement ganglionnaire, l'analyse de l'expression du Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) tumoral, et permet la recherche d'altérations moléculaires tumorales ciblables. Ces éléments permettent de guider un éventuel traitement local ou systémique complémentaire, et positionnent l'approche chirurgicale en tant que « Gold Standard » de la prise en charge.

Cependant le vieillissement de la population et le développement du dépistage ciblé par tomographie à densité électronique (TDM) thoracique se traduisent par une hausse d'incidence de tumeurs du poumon chez des patients comorbides et âgés, souffrant d'une pathologie localisée mais dont le risque chirurgical est plus important. Selon les séries, jusqu'à 25% des patients potentiellement résecables ne sont pas opérables ou encore refusent de subir un geste chirurgical [2,3]. En particulier, la découverte d'un second cancer du poumon chez des patients ayant parfois déjà subi un geste chirurgical de résection parenchymateuse, pose le défi de l'opérabilité. Ces tumeurs, lorsqu'elles apparaissent à distance de la première sont définies comme métachrones, par opposition aux tumeurs synchrones, découvertes concomitamment à la première. Cette situation représente 5 à 11,5% des cas de cancers du poumon et l'incidence est en augmentation du fait notamment de l'amélioration de la performance résolutive de la TDM thoracique. S'il est clairement admis que la découverte d'une tumeur pulmonaire métachrone relève d'un traitement ablatif, le choix de l'approche thérapeutique ne fait pas consensus à ce jour [4,5] et la place des techniques ablatives non chirurgicales nécessite d'être précisée dans ce type de situations particulières.

La radiothérapie en condition stéréotaxique et l'ablation percutanée par radiofréquence guidée par imagerie, représentent des alternatives ablatives non chirurgicales [6]. La radiothérapie ablative stéréotaxique (SABR), dont l'efficacité en termes de contrôle local tumoral (CL) serait supérieure à celle obtenue après ablation par radiofréquence sur la base d'études observationnelles [7], permet de délivrer de fortes doses d'irradiation selon un schéma hypo-fractionné. Cette technique non invasive, moyennant un suivi lésionnel en temps réel avec possibilité d'asservissement aux mouvements respiratoires, permet un taux de CL de plus de 91% à deux ans avec un taux limité de toxicités sévères [8] pour des tumeurs de stade I à IIA chez des patients non opérables. Les données disponibles concernant le traitement par SABR des tumeurs pulmonaires métachrones sont peu nombreuses. A notre connaissance huit études ont évalué le traitement par SABR d'un second cancer du poumon [9–16] dont seulement cinq incluaient des patients souffrant de tumeurs métachrones [9,10,13–15]. En particulier, aucune étude n'a évalué le devenir des patients traités par SABR à partir de la découverte d'une tumeur pulmonaire métachrone. L'objectif de cette étude est de comparer le devenir après traitement par SABR des patients souffrant d'une tumeur pulmonaire primitive de stade I non opérables à celui des patients souffrant d'une tumeur pulmonaire primitive métachrone de stade I.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Sélection des patients

137 patients traités par SABR entre janvier 2007 et août 2016 dans le département d'Onco-Radiothérapie du Centre Antoine Lacassagne de Nice ont été rétrospectivement inclus. Les critères d'inclusion étaient : (i) patients de tout âge et de tout sexe présentant un cancer du poumon unique de stade IA ou IB (TNM 8^{ème} édition) de type carcinome bronchique non à petites cellules confirmé par anatomo-pathologie, ou diagnostiqué sur la base des résultats de la tomographie par émission de positons (TEP) et de la TDM thoracique si la biopsie n'était pas jugée réalisable, dont le diagnostic était validé après réunion de concertation pluridisciplinaire oncologique ; (ii) patients non opérables traités par SABR pour tumeur pulmonaire primitive de stade I; (iii) patients déjà traités par chirurgie ou par SABR pour une tumeur pulmonaire primitive de stade I et se voyant découvrir une tumeur métachrone de stade I traitée par SABR ; (iv) patients exempts de toute métastase ou autre affection maligne en dehors d'un carcinome basocellulaire cutané ; (v) patients présentant un Performans Status (PS) ≤ 2 et un projet oncologique curatif ; (vi) patients bénéficiant d'au moins trois mois de suivi après SABR ; (vii) SABR hypo-fractionnée en 5 fractions maximum.

Les patients souffrant de tumeurs primitives de stade I synchrones n'ont pas été inclus dans cette étude.

Les patients inclus ont ensuite été répartis selon qu'ils avaient reçu un traitement par SABR pour une tumeur pulmonaire primitive de stade I (n=109) ou pour une tumeur pulmonaire primitive métachrone (n=28). Une tumeur pulmonaire primitive métachrone était définie comme une tumeur apparue au moins 4 ans après la première ou au moins 12 mois après la première dans un autre lobe pulmonaire ou dont l'examen immuno-histologique était différent de celui de la première tumeur, selon les critères de Martini modifiés [25-27] (**Figure 1**).

Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en vue de la conduite d'une étude clinique rétrospective a été effectuée. Un formulaire de non-opposition au recueil de données médicales était envoyé aux patients par voie postale. Un consentement libre et éclairé signé était recueilli avant administration du traitement par SABR.

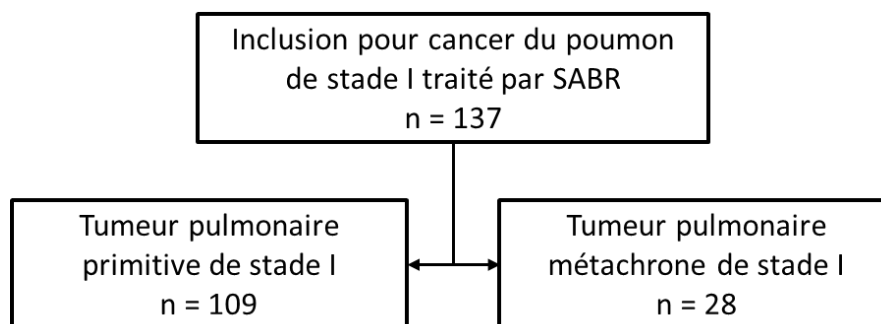


Figure 1 : Diagramme de flux

B. Traitement

Les patients étaient immobilisés pendant chaque séance de SABR à l'aide d'un matelas à dépression confectionné sur mesure. La technologie Cyberknife® (Accuray, Sunnyvale, États-Unis d'Amérique) a été utilisée pour la SABR. Elle permet soit un repositionnement en temps réel du faisceau de traitement pendant la séance d'irradiation après l'implantation d'un grain d'or dans la tumeur, soit un plan de traitement définit préalablement par une TDM en 4 dimensions. Des micro-faisceaux non coplanaires utilisant des photons de 6 MV avec un calcul dosimétrique par traçage de la dose irradiée délivrée, ont été utilisés. Les contraintes de dose rapportées par le groupe de travail 101 de The American Association of Physicists in Medicine (AAPM) ont été utilisées pour le traitement par SABR [17]. Il n'y a pas eu d'adaptation des contraintes de dose concernant la dose reçue précédemment le cas échéant, mais les précautions suivantes ont été prises : (i) les patients ne pouvaient être traités que s'il y avait un délai minimal de 12 mois depuis leur dernière irradiation ; (ii) la marge volume

tumoral macroscopique (GTV) / volume tumoral clinique (CTV) était définie à 0 mm et la marge de CTV / volume tumoral de planification (PTV) était définie à 1-2 mm ; (iii) la dose était prescrite par rapport à une isodose de 75-85% afin de couvrir l'ensemble du volume du PTV avec 95% de la dose prescrite, et correspondait au rapport 91 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) pour la radiothérapie stéréotaxique ; la dose par fraction était réduite si la tumeur était centrale soit 5 fractions de 10-12 Grays (Gy) tous les 2 jours au lieu de 3 fractions consécutives de 20 Gy ; (iv) la protection des organes à risque devait être prioritaire par rapport à la couverture de la cible. Les données de dosimétrie ont été obtenues via l'intranet de l'hôpital et via les archives de l'hôpital pour les traitements les plus anciens non informatisés.

C. Suivi évolutif

Les patients ont bénéficié d'une TDM thoracique et/ou d'une TEP-TDM dans les deux mois suivant la fin du traitement par SABR, puis tous les 3 à 6 mois. La réponse tumorale a été évaluée selon les critères Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 [18]. Les résultats dans le temps ont été définis à partir du dernier jour du SABR. Le CL et le contrôle régional (CR) ont été définis à partir du dernier jour de la SABR jusqu'au jour de la rechute locale dans le site irradié pour le CL, et jusqu'au jour de la rechute régionale thoracique homolatérale pour le CR. La survie sans métastase (SSM) a été définie à partir du dernier jour de la SABR jusqu'au jour de la rechute en dehors du champ thoracique irradié. La survie sans progression (SSP) a été déterminée par le délai avant toute rechute (locale, régionale ou métastatique). La survie globale (SG) a été définie par le temps écoulé jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause. Les toxicités ont été évaluées selon la version 5.0 du Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE). Les données cliniques, de toxicité et de survie des patients ont été obtenues via l'intranet de l'hôpital. Les patients, leur médecin généraliste ou leur oncologue ont été contactés pour récupérer les données manquantes.

D. Analyse statistique

Les données qualitatives sont représentées sous forme de fréquence, de pourcentage et d'intervalle de confiance à 95 %. Les comparaisons statistiques ont été effectuées à l'aide du test du Chi-2 pour les données catégorielles et du t-test de Student ou du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives selon que la distribution était Gaussienne ou non. Pour l'analyse des variables quantitatives, les seuils étaient basés sur la valeur médiane de la variable. La CL, la CR, la SSM, la SSP et la SG ont été estimées et présentées graphiquement en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Les patients ont été censurés au moment du décès ou du dernier suivi. Les taux de survie à différents moments et les intervalles de confiance à 95 % ont également été estimés. Une analyse log-rank a été réalisée afin de rechercher les facteurs potentiellement corrélés à la survie. Toutes les analyses

statistiques ont été réalisées avec un risque alpha de 5 % ou un intervalle de confiance de 95 % à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences version 16.0 et du logiciel Stata version 15.1.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques des patients

137 patients ont été irradiés par SABR, dont 109 présentaient une tumeur pulmonaire primitive de stade I et 28 présentaient une tumeur pulmonaire primitive métachrone. L'âge médian des patients était de 77,8 ans et comparable entre les deux groupes. La durée médiane de suivi était de 59,5 mois dans le groupe tumeur pulmonaire primitive de stade I versus 39 mois dans le groupe tumeur pulmonaire primitive métachrone pour lequel le suivi débutait à partir de l'apparition de la seconde tumeur. Le sexe-ratio était à prédominance masculine avec un rapport d'environ 2,5 pour 1. Les carcinomes épidermoïdes étaient plus représentés dans le groupe tumeur métachrone (42,9%) versus tumeur pulmonaire primitive de stade I (23,9%). Dans 33,6% des cas l'histologie était inconnue. (Tableau 1)

Tableau 1. Caractéristiques des patients				
	Total	Tumeur pulmonaire primitive de stade I	Tumeur métachrone de stade I	p-value
Nombre de patients	137	109 (79,6%)	28 (20,4%)	
Age médian, années (intervalle)	77,8 (57,1-96,6)	78,5 (57,6-96,6)	76,6 (57,1-88,9)	0,2
Suivi médian, mois (intervalle)	53 (38,6-67,4)	59,5 (40,2-78,7)	39 (31,3-46,7)	0,2
Genre				0,3
Masculin	99 (72,3%)	81 (74,3%)	18 (64,3%)	
Féminin	38 (27,7%)	28 (25,7%)	10 (35,7%)	
Tabagisme (paquets-années)	50 (0-180)	50 (0-180)	47,5 (0-140)	0,8
Performans status				0,2
0	69 (50,4%)	52 (47,7%)	17 (60,7%)	
1-2	68 (49,6%)	57 (52,3%)	11 (39,3%)	
Histologie				0,13
Epidermoïde	38 (27,7%)	26 (23,9%)	12 (42,9%)	
Non épidermoïde	53 (38,7%)	45 (41,3%)	8 (28,6%)	
Inconnue	46 (33,6%)	38 (34,9%)	8 (28,6%)	
Stade TNM				0,4
T1(NOM0)	83 (60,6%)	68 (62,4%)	15 (53,6%)	
T2(NOM0)	54 (39,4%)	41 (37,6%)	13 (46,4%)	

B. Caractéristiques des traitements par SABR

La majorité des patients (116/137, 84,7%) était traitée en trois fractions de 20 Grays, et 21/137 (15,3%) patients ont été traités en cinq fractions de 10 à 15 Grays. L'étalement médian de la radiothérapie était de trois jours et a dépassé une semaine chez 12/137 (8,8%) patients. La durée médiane de l'intervalle entre les deux diagnostics de cancer du poumon en cas de tumeur métachrone était de 39,4 mois (13,9-121,4) avec une durée minimale d'intervalle de 13,9 mois. La majorité (21/28, 75%) des patients traités pour seconde tumeur métachrone avait bénéficié pour la première tumeur d'un traitement de résection chirurgicale alors que 7/28 (25%) patients avaient bénéficié de SABR. Les valeurs de GTV et PTV étaient significativement plus petites ($p=0,007$ et $p=0,001$ respectivement) pour les tumeurs métachrones versus tumeurs tumeurs pulmonaires primitives de stade I. (**Tableau 2**)

Tableau 2. Caractéristiques des traitements				
	Total	Tumeur pulmonaire primitive de stade I	Tumeur métachrone de stade I	p-value
Dose totale prescrite en Gy, médiane	60 (50-75)	60 (50-75)	60 (50-75)	0,8
Nombre de fractions, médian	3 (3-5)	3 (3-5)	3 (3-5)	0,7
Dose par fraction, médiane	20 (12-20)	20 (12-20)	20 (12-20)	0,4
Etalement de la radiothérapie en jours, médiane	3 (3-14)	3 (3-14)	4 (3-8)	0,7
GTV en cm³, médiane	8 (0,5-221,5)	9.3 (0,5-131,9)	5.1 (0,5-221,5)	0,007
PTV en mm³, médiane	21.2 (2,8-167,3)	27.5 (2,8-167,3)	16.6 (3,8-35,9)	0,001
Couverture GTV en %, médiane	100 (50-100)	100 (50-100)	100 (73-100)	0,6
Couverture PTV en %, médiane	96 (40-100)	96 (40-100)	96 (65-100)	0,2
Nombre de faisceaux, médiane	130 (25-303)	131 (25-231)	116 (88-303)	0,4
Délai en mois entre les			39.4	

diagnostics si tumeur métachrone, médiane			(13,9-121,4)	
Traitement du premier cancer, si tumeur métachrone				
SABR			7 (25%)	
Chirurgie			21 (75%)	

C. Données de réponse et de survie

Dans l'ensemble de la cohorte, 8/137 (5,8%) patients présentaient une réponse complète après SABR, 35/137 (25,5%) une réponse partielle, 55/137 (40,1%) une maladie stable, 28/137 (20,4%) une maladie progressive, et 11/137 (8%) patients n'ont pas pu être évalués du fait d'une dégradation clinique. Environ la moitié (66/137, 48,2%) des patients ont récidivé après SABR, 30/137 (21,9%) ayant présenté une récurrence locale, 56/137 (40,9%) une récurrence régionale et 54/137 (39,4%) une récurrence métastatique.

Le taux de CL était de 83,6% à 1 an (Erreur Standard, ES = 3,4) et de 72,6% à 3 ans (ES = 4,8), et le taux de CR était de 73,8% à 1 an (ES = 3,9) et de 58,2% à 3 ans (ES = 4,7).

85/137 (62%) patients étaient décédés à la fin du suivi, 7/137 (5,1%) de cause inconnue, 51/137 (37,2%) de cause spécifique, 3/137 (2,2%) de cause toxique imputée à la SABR, et 24/137 (17,5%) de cause non spécifique dont 12/24 (50%) par défaillance respiratoire, 8/24 (33,3%) par défaillance cardiaque, 3/24 (12,5%) par cachexie et 1/24 (4,2%) par suite d'un traumatisme sur chute.

Le taux de SG était de 78,6% à 1 an (ES = 3,5) et de 52,1% (ES = 4,4) à 3 ans ; le taux de SSR était de 68,7% à 1 an (ES = 4,1) et de 50,9% à 3 ans (ES = 4,8) et le taux de SSM était de 76,1% à 1 an (ES = 3,8) et de 58,9% à 3 ans (ES = 4,8).

Après comparaison des données de survie des patients traités par SABR pour une tumeur pulmonaire primitive de stade I ou pour une tumeur pulmonaire primitive métachrone, la médiane de SG était sensiblement similaire entre les deux groupes, avec 38 mois dans le groupe tumeur pulmonaire primitive de stade I versus 34 mois dans le groupe tumeur métachrone. Le taux de décès spécifiques était plus élevé dans le groupe tumeur pulmonaire primitive de stade I (44/109, 40,4%) versus métachrone (7/28, 25%). Il n'y avait pas de différence significative en termes de SG ($p=0,9$, log-rank test), de SSR ($p=0,9$, log-rank test) et de SSM ($p=0,4$, log-rank test) entre les deux groupes. Il n'y avait pas non plus de différence en termes de CL ($p=0,2$, log-rank test) et de CR ($p=0,8$, log-rank test) entre les deux groupes. **(Figure 2)**

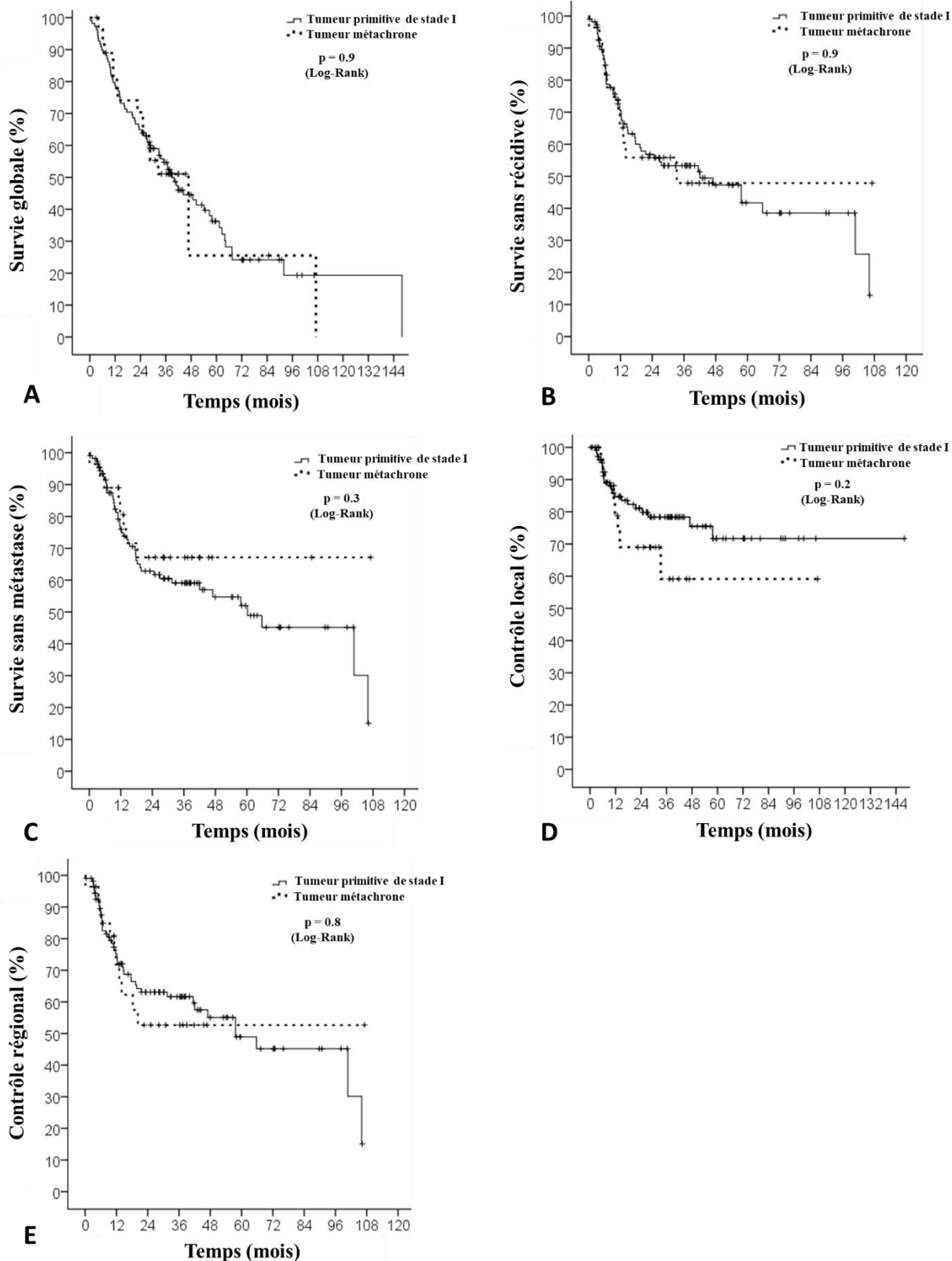


Figure 2 : Analyses de survie (Kaplan-Meier)

A. Survie globale, B. Survie sans récidence, C. Survie sans métastase, D. Contrôle local, E. Contrôle régional. Les traits pleins correspondent au groupe tumeur primitive de stade I. Les traits pointillés correspondent au groupe tumeur métachrone. Les croix correspondent aux données censurées.

D. Données de toxicité

Dans l'ensemble de la cohorte, 71/137 (51,8%) patients ont présenté au moins une toxicité imputée à la SABR avec 66/137 (48,2%) patients ayant présenté une toxicité de grade 1 à 2 et 5/137 (3,6%) patients ayant présenté une toxicité sévère de grade 3 ou plus.

Il y avait 3/137 (2,2%) cas de décès toxiques avec deux cas (1,8%) au sein du groupe tumeur pulmonaire primitive de stade I dont un décès par pneumonie radique et un décès par détresse respiratoire aiguë, et un cas (3,6%) au sein du groupe tumeur métachrone par détresse respiratoire aiguë.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de toxicités totales ($p=0,59$), de grade 1 à 2 ($p=0,55$) et de grade 3 et plus ($p=0,99$). En effet, 54,1% des patients traités pour une tumeur pulmonaire primitive de stade I ont présenté au moins une toxicité imputée à la SABR avec 3,7% de cas de toxicité de grade 3 ou plus et 1,8% de cas de décès de cause toxique, alors que 42,9% des patients traités pour une tumeur métachrone ont présenté au moins une toxicité avec 3,6% de cas de grade 3 ou plus et 3,6% de cas de décès toxique. (**Tableau 3**)

Tableau 3. Toxicités de la SABR

	Tumeur pulmonaire primitive de stade I (N=109)			Tumeur métachrone de stade I (N=28)			p-value		
	Total n (%)	grade 1-2 n (%)	grade >2 n (%)	Total n (%)	grade 1-2 n (%)	grade >2 n (%)	Total	grade 1-2	grade >2
Nausée	0	0	0	1 (3,6%)	1 (3,6%)	0			
Pneumopathie	4 (3,7%)	3 (2,8%)	1 (0,9%)	0	0	0			
Pneumothorax	15 (13,8%)	15 (13,8%)	0	2 (7,1%)	2 (7,1%)	0			
Hémoptysie	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0	0	0	0			
Douleur pariétale	2 (1,8%)	2 (1,8%)	0	1 (3,6%)	1 (3,6%)	0			
Fracture costale	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0	0	0	0			
Pleurésie	6 (5,5%)	6 (5,5%)	0	1 (3,6%)	1 (3,6%)	0			
Fibrose pulmonaire	12 (11%)	12 (11%)	0	3 (10,7%)	3 (10,7%)	0			
Atélectasie	6 (5,5%)	6 (5,5%)	0	1 (3,6%)	1 (3,6%)	0			
Dyspnée	12 (11%)	9 (8,3%)	3 (2,8%)	3 (10,7%)	2 (7,1%)	1 (3,6%)			
Total	59 (54,1%)	55 (50,5%)	4 (3,7%)	12 (42,9%)	11 (39,3%)	1 (3,6%)	0,59	0,55	0,99

IV. DISCUSSION

Cette étude a montré que la SABR utilisée chez les patients souffrant de tumeur pulmonaire métachrone de stade I non opérable permet d'obtenir des taux de SG, de SSR et de SSM comparables à ceux obtenus chez les patients traités pour une tumeur pulmonaire primitive de stade I, sans augmentation de la toxicité. Ceci est également vrai pour les analyses des taux de CL et de CR qui étaient comparables dans les deux groupes.

Une étude réalisée en 2012 [14] avait également souligné l'intérêt de cette approche thérapeutique chez les patients souffrant d'un second cancer du poumon, mais un seul patient présentait une tumeur métachrone dans la cohorte. Une étude publiée en 2013 [10] a montré que le traitement par SABR pour tumeur métachrone était associé à une SG plus importante que les patients traités pour une tumeur synchrone, mais n'avait pas comparé les données de survie à une population contrôle présentant une tumeur pulmonaire primitive de stade I.

Nos données sont en accord avec la littérature, en effet une étude prospective réalisée en 2019 [15] a montré que les patients traités par SABR pour tumeur métachrone présentaient une SG équivalente voire plus élevée que ceux traités pour tumeur pulmonaire primitive de stade I. Cependant, il est à noter que la SG de ces patients était calculée à partir de la première tumeur et non pas de la tumeur métachrone, ce qui est générateur d'un biais du survivant.

Ce type de biais étant intimement lié au stade de découverte de la pathologie, nous avons choisi d'inclure exclusivement des patients souffrant de tumeurs de stade I. A notre connaissance, seules quatre études évaluant le traitement par SABR d'un second cancer du poumon [11, 14-16] ont également choisi ce strict critère d'inclusion, dont deux [14, 15] comportaient des patients souffrant de tumeurs pulmonaires métachrones.

La découverte d'un nodule ou d'une masse pulmonaire chez un patient ayant déjà été traité pour un cancer du poumon est une situation qui n'est pas rare, en effet l'incidence d'un second cancer du poumon est évaluée entre 1,5 et 3% par an et par patient [19], en particulier chez les fumeurs actifs. Si la résection infra-lobaire confère d'excellents résultats et de surcroît permet les analyses théranostiques chez les patients médicalement opérables [20], la découverte d'une tumeur métachrone chez les patients fragiles et comorbides doit faire discuter l'indication de la SABR à visée de conservation du parenchyme pulmonaire, ainsi que souligné par les guidelines émises par l'ASTRO en 2017 [21].

Néanmoins, il n'est pas toujours aisé de faire la distinction entre une tumeur primitive métachrone et une oligométastase pulmonaire, dont le pronostic est beaucoup plus sévère [22] et dont la prise en charge peut requérir la mise en place d'un traitement systémique anti-tumoral. Ainsi que discuté par Xue et al. [23] et Chen et al. [24] le diagnostic différentiel entre ces deux entités est complexe et repose historiquement sur les critères établis en 1975 par Martini et Melamed [25] révisés en 1995 [26] puis en 2007 par les recommandations de l'ACCP [27], mais n'a toujours pas fait consensus comme discuté par Fonseca et Detterbeck [28]. D'un point de vue plus pragmatique, le traitement d'une oligométastase pulmonaire unique relève dans la majorité des cas d'un traitement ablatif. Récemment, il a été montré que des critères biologiques moléculaires obtenus par séquençage seraient supérieurs aux critères classiquement utilisés pour classer ces entités [29]. La recherche de tels critères sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant par biopsie liquide pourrait représenter une perspective intéressante.

Une étude réalisée en 2015 souligne la difficulté du diagnostic différentiel entre tumeur métachrone et oligométastase pulmonaire et le risque de sous-traitement des patients, et démontrait la faisabilité et le signal d'efficacité de l'association d'une chimiothérapie au traitement par SABR chez les patients se voyant apparaître un second cancer du poumon [30].

En conclusion, nos résultats montrent que, chez les patients non opérables, l'apparition d'une tumeur pulmonaire métachrone ne représente pas une situation particulièrement péjorative puisqu'après traitement par SABR la survie n'était pas impactée. Le suivi de nos patients était particulièrement prolongé, le délai médian entre la première tumeur et la tumeur métachrone était particulièrement élevé par rapport aux études disponibles, et nous avons veillé à nous affranchir de biais du survivant en décrivant la survie des patients à partir de la seconde tumeur et non de la première. Cependant ces conclusions sont à manier avec les limites liées au caractère rétrospectif de notre étude, au biais de classement de tumeurs oligométastiques au sein du groupe tumeurs métachrones, et à une puissance limitée du fait d'un faible nombre de patients présentant une tumeur métachrone.

V. REFERENCES

- 1 Inca. Les cancers en France l'essentiel des faits et chiffres. E-CancerFr. 2019
- 2 Ng CSH, Zhao ZR, Lau RWH. Tailored therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Jan;35(3):268–70.
- 3 Yao W, Lu M, Fan W, Huang J, Gu Y, Gao F, et al. Comparison between microwave ablation and lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score analysis. *Int J Hyperth*. 2018 Nov;34(8):1329–36.
- 4 Saab J, Zia H, Mathew S, Kluk M, Narula N, Fernandes H. Utility of Genomic Analysis in Differentiating Synchronous and Metachronous Lung Adenocarcinomas from Primary Adenocarcinomas with Intrapulmonary Metastasis. *Transl Oncol*. 2017 Jun;10(3):442–9.
- 5 Zhao L, Liu C, Xie G, Wu F, Hu C. Multiple primary lung cancers: A new challenge in the era of precision medicine. *Cancer Manag Res*. 2020 Oct;12:10361–75.
- 6 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28:iv1–21.
- 7 Bi N, Shedden K, Zheng X, Kong FMS. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Pooled Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Aug;95(5):1378–90.
- 8 Soldà F, Lodge M, Ashley S, Whittington A, Goldstraw P, Brada M. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol*. 2013 Oct;109(1):1–7.
- 9 Creach KM, Bradley JD, Mahasittiwat P, Robinson CG. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of multiple primary lung cancers. *Radiother Oncol*. 2012 Jul;104(1):19–22.
- 10 Chang JY, Liu YH, Zhu Z, Welsh JW, Gomez DR, Komaki R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy: A potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer. *Cancer*. 2013 Sep;119(18):3402–10.
- 11 Shintani T, Masago K, Takayama K, Ueki K, Kimino G, Ueki N, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Synchronous Primary Lung Cancer: Clinical Outcome of 18 Cases. *Clin Lung Cancer*. 2015 Sep;16(5):e91–6.
- 12 Griffioen GHMJ, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother Oncol*. 2013 Jun;107(3):403–8.
- 13 Owen D, Olivier KR, Mayo CS, Miller RC, Nelson K, Bauer H, et al. Outcomes of Stereotactic

- Body Radiotherapy (SBRT) treatment of multiple synchronous and recurrent lung nodules. *Radiat Oncol*. 2015 Dec;10(1):43.
- 14 Matthiesen C, Thompson JS, De La Fuente Herman T, Ahmad S, Herman T. Use of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable multiple primary lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Oct;56(5):561–6.
 - 15 Nikitas J, DeWees T, Rehman S, Abraham C, Bradley J, Robinson C, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Multiple Primary Lung Cancers. *Clin Lung Cancer*. 2019 Mar;20(2):107–16.
 - 16 Ayoub Z, Ning MS, Brooks ED, Kang J, Welsh JW, Chen A, et al. Definitive Management of Presumed Synchronous Early Stage Non-Small Cell Lung Cancers: Outcomes and Utility of Stereotactic Ablative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Jun;107(2):261–9.
 - 17 Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010 Jul;37(8):4078–101.
 - 18 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
 - 19 Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SMS, Dahele M, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after SABR for early stage non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Aug;10(8):1195–200.
 - 20 Chen TF, Xie CY, Rao BY, Shan SC, Zhang X, Zeng B, et al. Surgical treatment to multiple primary lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2019 Dec;19(1):185.
 - 21 Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Sep;7(5):295–301.
 - 22 Jiang L, He J, Shi X, Shen J, Liang W, Yang C, et al. Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancers: Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2015 Mar;87(3):303–10.
 - 23 Xue X, Liu Y, Pan L, Wang Y, Wang K, Zhang M, et al. Diagnosis of multiple primary lung cancer: A systematic review. *J Int Med Res*. 2013 Dec;41(6):1779–87.
 - 24 Chen C, Huang X, Peng M, Liu W, Yu F, Wang X. Multiple primary lung cancer: A rising challenge. *J Thorac Dis*. 2019 Mar;11(S4):S523–36.
 - 25 Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 Oct;70(4):606–12.
 - 26 Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, Read RC. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg*.

- 1995 Apr;59(4):863–7.
- 27 Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. *Chest*. 2007 Sep;132(3):1S-19S.
- 28 Fonseca A, Detterbeck FC. How many names for a rose: Inconsistent classification of multiple foci of lung cancer due to ambiguous rules. *Lung Cancer*. 2014 Jul;85(1):7–11.
- 29 Goodwin D, Rathi V, Conron M, Wright GM. Genomic and Clinical Significance of Multiple Primary Lung Cancers as Determined by Next-Generation Sequencing. *J Thorac Oncol*. 2021 Jul;16(7):1166–75.
- 30 Takeshita J, Masago K, Kato R, Otsuka K, Okuda C, Hata A, et al. A new strategy for metachronous primary lung cancer stereotactic body radiation therapy with concurrent chemotherapy. *Anticancer Res*. 2015 May;35(5):3103–8.

VI. ARTICLE POUR PUBLICATION

Titre : Comparison of outcome after stereotactic ablative radiotherapy of patients with primary lung tumour versus metachronous tumour.

Journal ciblé : International Journal of Radiation Oncology

TITLE : Comparison of outcome after stereotactic ablative radiotherapy of patients with primary lung tumour versus metachronous tumour.

RUNNING TITLE : Stereotactic ablative radiotherapy in metachronous lung cancer.

ABSTRACT :

Introduction: Early-stage lung cancer, whose management relies on parenchymal resection surgery, is in nearly a quarter of cases not operable (impaired respiratory function , prior thoracic surgery, severe comorbidities). Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) is a non-surgical alternative that provides radical local treatment. This technique, particularly relevant in resectable but nonoperable tumors, is poorly evaluated in metachronous lung tumors. The objective of this study is to evaluate the clinical outcome of patients treated with SABR for metachronous lung tumor versus primary stage I lung tumor.

Patients and methods: 137 patients treated with SABR for stage I non-small cell lung carcinoma were retrospectively included, of whom 28/137 were treated for stage I metachronous tumor and 109/137 for stage I primary lung tumor. Clinical follow-up, overall survival, recurrence-free survival, metastasis-free survival, tumor control, toxicities, and dosimetry were collected.

Results: After SABR, patients treated for metachronous lung tumor have survival comparable to that of patients treated for stage I primary lung tumor, with no significant increase in the rate of severe toxicities. SABR is a relevant

approach to treat localized metachronous lung tumors, especially in unoperable patients.

KEYWORDS : second lung cancer ; metachronous tumors ; stereotactic ablative radiotherapy

INTRODUCTION

Lung cancer is the leading cause of cancer death. Despite major progress in the understanding and management of this cancer, it is responsible for more than 33,000 deaths per year in France and 1.8 million deaths per year worldwide [1]. The discovery of localized lung cancer is often fortuitous and requires the earliest and most appropriate treatment.

While small-cell lung cancer (SCLC) classically never undergoes local ablative therapy, the resectability of non-small-cell lung cancer (NSCLC) depends on the TNM stage, the anatomical characteristics of the tumor, and the general condition of the patient. The reference treatment for localized NSCLC is parenchymal resection surgery with lymph node ablation. The standard of care today is based on minimally invasive techniques that reduce operative risks and optimize functional recovery. This approach allows not only an intraoperative examination with extemporaneous analysis and carcinological resection but also a pathological examination of the surgical specimen. This examination allows to determine the histopathological type, the analysis of tumor resection margins and lymph node invasion, the analysis of the expression of the tumor's Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1), and to search for molecular alterations in

the tumor. These elements help to guide a possible complementary local or systemic treatment, and position the surgical approach as the "Gold Standard" of treatment.

However, the aging of the population and the development of targeted screening by low dose thoracic computed tomography (CT) have resulted in an increased incidence of lung tumors in comorbid and elderly patients with stage I lung cancers but with a higher surgical risk. Depending on the series, up to 25% of potentially resectable patients are not operable or refuse surgery [2,3]. In particular, the discovery of a second lung cancer in patients who may have already undergone parenchymal resection surgery challenges operability. These secondary tumors, when they appear at a distance from the first one, are defined as metachronous, as opposed to synchronous tumors, discovered concomitantly with the first one. This situation represents 5 to 11.5% of lung cancer cases and the incidence is increasing due to the improved resolving performance of thoracic CT. Although it is clearly accepted that the discovery of a metachronous lung tumor requires an ablative treatment, the choice of the therapeutic approach is not agreed to date [4,5] and the place of non-surgical ablative techniques needs to be clarified in this type of particular situation.

Stereotactic radiotherapy and image-guided percutaneous radiofrequency ablation represent non-surgical ablative alternatives [6]. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR), whose

efficacy in terms of local tumor control (LC) would be superior to that obtained after radiofrequency ablation on the basis of observational studies [7], allows the delivery of high doses of irradiation according to a hypofractionated scheme. This non-invasive technique, with real time lesion monitoring and the possibility to follow respiratory movements, allows a local control (LC) rate of more than 91% at two years with a limited rate of severe toxicities [8] for stage I to IIA tumors in non-operable patients. Available data regarding SABR treatment of metachronous lung tumors are sparse; to our knowledge eight studies have evaluated SABR treatment of a second lung cancer [9-16], of which only five included patients with metachronous tumors [9,10,13-15]. In particular, no study has evaluated the outcome of patients treated with SABR from the time of discovery of a metachronous lung tumor. The objective of this study is to compare the outcome after SABR treatment of patients with non-operable stage I primary lung tumor with that of patients with metachronous primary lung tumor.

PATIENTS AND METHODS

Patient selection

137 patients treated with SABR between January 2007 and August 2016 in the Onco-Radiotherapy Department of the Antoine Lacassagne Center in Nice were retrospectively included. The inclusion criteria were: (i) patients of any age and sex with a single stage IA or IB (TNM 8th edition) non-

small cell bronchial carcinoma confirmed by anatomic-pathology, or diagnosed on the basis of positron emission tomography (PET) and thoracic CT results if biopsy was not considered feasible, whose diagnosis was validated after oncological multidisciplinary consultation meeting ; (ii) non-operable patients treated with SABR for stage I primary lung tumor; (iii) patients previously treated by surgery or SABR for a primary stage I lung tumor and who are found to have a metachronous stage I tumor treated by SABR; (iv) patients free of any metastasis or other malignancy other than cutaneous basal cell carcinoma; (v) patients with a Performance Status (PS) ≤ 2 and a curative oncologic plan; (vi) patients with at least 3 months of follow-up after SABR; (vii) hypo-fractionated SABR in up to 5 fractions.

Patients with synchronous stage I primary tumors were not included in this study.

The included patients were further divided into those who received SABR for a primary stage I lung tumor (n=109) and those who received SABR for a metachronous tumor (n=28). A metachronous primary lung tumor was defined as a tumor that appeared at least 4 years after the first tumor or at least 12 months after the first tumor in another lobe of the lung or had a different immunohistological examination than the first tumor, according to the modified Martini criteria [25-27] (**Figure 1**).

A declaration to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) for the conduct of a retrospective clinical study was

made. A form of non-opposition to the collection of medical data was sent to the patients by mail. A signed free and informed consent was collected before administration of the SABR treatment.

Treatment

Patients were immobilized during each SABR session using a custom-made vacuum mattress. Cyberknife® technology (Accuray, Sunnyvale, USA) was used for SABR. It allows either a real time repositioning of the treatment beam during the irradiation session after the implantation of a gold grain in the tumor, or a treatment plan defined beforehand by a 4-dimensional CT scan. Non coplanar microbeams using 6 MV photons with dosimetric calculation by tracing the delivered irradiated dose were used. Dose constraints reported by the American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Force 101 were used for SABR treatment [17]. There was no adaptation of dose constraints regarding the previously received dose if any, but the following precautions were taken: (i) patients could only be treated if there was a minimum of 12 months since their last irradiation; (ii) the macroscopic tumor volume (GTV)/clinical tumor volume (CTV) margin was defined as 0 mm and the CTV/planning tumor volume (PTV) margin was defined as 1-2 mm ; (iii) the dose was prescribed relative to an isodose of 75-85% to cover the entire PTV volume with 95% of the prescribed dose, and corresponded to the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)

Report 91 for stereotactic radiotherapy; the dose per fraction was reduced if the tumor was central, i.e., 5 fractions of 10-12 Grays (Gy) every 2 days instead of 3 consecutive fractions of 20 Gy; (iv) protection of organs at risk was to be prioritized over target coverage. Dosimetry data were obtained via the hospital intranet and via the hospital archives for the oldest non-computerized treatments.

Progressive follow-up

Patients underwent thoracic CT and/or PET-CT within 2 months after the end of SABR treatment, and then every 3 to 6 months. Tumor response was assessed according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 [18]. Outcomes over time were defined from the last day of SABR. CL and regional control (RC) were defined from the last day of SABR to the day of local relapse in the irradiated site for CL, and to the day of homolateral thoracic regional relapse for RC. Metastasis-free survival (MFS) was defined from the last day of SABR to the day of relapse outside the irradiated thoracic field. Progression-free survival (PFS) was determined by the time to any relapse (local, regional, or metastatic). Overall survival (OS) was defined as time to death from any cause. Toxicities were assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) version 5.0. Patient clinical, toxicity, and survival data were obtained via the hospital intranet. Patients, their general practitioner or oncologist were contacted to retrieve missing data.

Statistical analysis

Qualitative data are represented as frequency, percentage, and 95% confidence interval. Statistical comparisons were made using the Chi-2 test for categorical data and Student's t-test or Mann-Whitney test for quantitative variables depending on whether the distribution was Gaussian or not. For the analysis of quantitative variables, thresholds were based on the median value of the variable. CL, CR, DFS, PFS, and OS were estimated and presented graphically using the Kaplan Meier method. Patients were censored at death or last follow-up. Survival rates at different time points and 95% confidence intervals were also estimated. Log-rank analysis was performed to search for factors potentially correlated with survival. All statistical analyses were performed with a 5% alpha risk or 95% confidence interval using Statistical Package for the Social Sciences version 16.0 and Stata version 15.1 software.

RESULTS

Patient characteristics

137 patients were irradiated with SABR, of whom 109 had stage I primary lung tumors and 28 had metachronous stage I tumors. The median age of the patients was 77.8 years and comparable between the two groups. The median duration of follow-up was 59.5 months in the stage I primary lung tumor group versus 39 months in the metachronous tumor group, for which follow-up started from the appearance of the second tumor. The sex ratio was predominantly male with a ratio of

approximately 2.5:1. Squamous cell carcinomas were more represented in the metachronous tumor group (42.9%) than in the stage I primary lung tumor group (23.9%). In 33.6% of cases the histology was unknown.

(Table 1)

SABR treatment

The majority of patients (116/137, 84.7%) were treated in three fractions of 20 Grays, and 21/137 (15.3%) patients were treated in five fractions of 10 to 15 Grays. The median radiation therapy spread was three days and exceeded one week in 12/137 (8.8%) patients. The median interval between the two lung cancer diagnoses in metachronous tumors was 39.4 months (13.9-121.4) with a minimum interval duration of 13.9 months. The majority (21/28, 75%) of patients treated for second metachronous tumor had received surgical resection treatment for the first tumor while 7/28 (25%) patients had received SABR. GTV and PTV values were significantly smaller ($p=0.007$ and $p=0.001$ respectively) for metachronous tumors versus stage I primary lung tumors. **(Table 2)**

Response and survival data

In the overall cohort, 8/137 (5.8%) patients had a complete response after SABR, 35/137 (25.5%) had a partial response, 55/137 (40.1%) had stable disease, 28/137 (20.4%) had progressive disease, and 11/137 (8%) patients could not be evaluated due to clinical deterioration. Approximately half (66/137, 48.2%) of patients recurred after SABR, with 30/137 (21.9%) having local recurrence, 56/137 (40.9%) having regional

recurrence, and 54/137 (39.4%) having metastatic recurrence.

The CL rate was 83.6% at 1 year (Standard Error, SE = 3.4) and 72.6% at 3 years (SE = 4.8), and the CR rate was 73.8% at 1 year (SE = 3.9) and 58.2% at 3 years (SE = 4.7).

85/137 (62%) patients had died at the end of follow-up, 7/137 (5.1%) of unknown cause, 51/137 (37.2%) of specific cause, 3/137 (2.2%) of toxic cause attributed to SABR, and 24/137 (17.5%) of nonspecific cause including 12/24 (50%) of respiratory failure, 8/24 (33.3%) of cardiac failure, 3/24 (12.5%) of cachexia, and 1/24 (4.2%) of fall trauma.

The OS rate was 78.6% at 1 year (ES=3.5) and 52.1% (ES=4.4) at 3 years; the SRH rate was 68.7% at 1 year (ES=4.1) and 50.9% at 3 years (ES=4.8); and the DFS rate was 76.1% at 1 year (ES=3.8) and 58.9% at 3 years (ES=4.8).

After comparing survival data for patients treated with SABR for stage I primary lung tumor or metachronous primary lung tumor, the median OS was significantly similar between the two groups, with 38 months in the stage I primary lung tumor group versus 34 months in the metachronous tumor group. The rate of specific deaths was higher in the stage I primary lung tumor group (44/109, 40.4%) versus metachronous (7/28, 25%). There was no significant difference in OS ($p= 0.9$, log-rank test), DFS ($p= 0.9$, log-rank test) and DFS ($p= 0.4$, log-rank test) between the two groups. There was also no difference in CL ($p= 0.2$, log-rank

test) and CR ($p=0.8$, log-rank test) between the two groups. (**Figure 2**)

Toxicities Data

In the overall cohort, 71/137 (51.8%) patients experienced at least one toxicity attributed to SABR with 66/137 (48.2%) patients experiencing grade 1-2 toxicity and 5/137 (3.6%) patients experiencing severe grade 3 or greater toxicity.

There were 3/137 (2.2%) toxic deaths with two cases (1.8%) in the stage I primary lung tumor group including one death from radiation pneumonitis and one death from acute respiratory distress, and one case (3.6%) in the metachronous tumor group from acute respiratory distress.

There was no significant difference between the two groups in terms of total toxicities ($p=0.59$), grade 1 to 2 ($p=0.55$) and grade 3 and above ($p=0.99$). Indeed, 54.1% of patients treated for a stage I primary lung tumor had at least one toxicity attributed to SABR with 3.7% cases of grade 3 or higher toxicity and 1.8% cases of toxic death, whereas 42.9% of patients treated for a metachronous tumor had at least one toxicity with 3.6% cases of grade 3 or higher and 3.6% cases of toxic death. (**Table 3**)

DISCUSSION

This study showed that SABR used in patients with nonoperable metachronous stage I lung tumor achieves OS, SSR, and DFS rates comparable to those obtained in patients treated for stage I primary lung tumor, without increased toxicity. This is also true for analyses

of CL and CR rates, which were comparable in both groups.

A 2012 study [14] had also highlighted the value of this therapeutic approach in patients with a second lung cancer, but only one patient had a metachronous tumor in the cohort. A study published in 2013 [10] showed that SABR treatment for metachronous tumor was associated with greater OS than patients treated for synchronous tumor, but did not compare survival data to a control population with stage I primary lung tumor.

Our data are in agreement with the literature, indeed a prospective study performed in 2019 [15] showed that patients treated with SABR for metachronous tumor had equivalent or even higher OS than those treated for stage I primary lung tumor. However, it should be noted that the OS of these patients was calculated from the primary tumor and not the metachronous tumor, which entails survivor bias. Such bias being closely related to the stage of discovery of the pathology, we chose to include exclusively patients with stage I tumors. To our knowledge, only four studies evaluating SABR treatment of a second lung cancer [11, 14-16] also chose this strict inclusion criteria, two of which [14, 15] included patients with metachronous lung tumors.

The discovery of a lung nodule or mass in a patient previously treated for lung cancer is a situation that is not uncommon, indeed the incidence of a second lung cancer is estimated to be between 1.5 and 3% per year per patient

[19], especially in active smokers. If infra-lobar resection confers excellent results and moreover allows theranostic analyses in operable patients [20], the discovery of a metachronous tumor in frail and comorbid patients should make us discuss the indication of SABR with the aim of lung parenchyma conservation, as emphasized by the guidelines issued by ASTRO in 2017 [21]. Nevertheless, it is not always easy to distinguish between a metachronous primary tumor and a pulmonary oligometastasis, whose prognosis is much more severe [22] and whose management may require the initiation of systemic anti-tumor therapy. As discussed by Xue et al [23] and Chen et al [24], the differential diagnosis between these two entities is complex and historically based on the criteria established in 1975 by Martini and Melamed [25], revised in 1995 [26] and then in 2007 by the ACCP recommendations [27], but there is still no consensus as discussed by Fonseca and Detterbeck [28]. However, from a more pragmatic point of view, the treatment of a single pulmonary oligometastasis is in most cases an ablative treatment. Recently, it has been shown that molecular biological criteria obtained by sequencing would be superior to the criteria classically used to classify these entities [29]. Investigating such criteria on the analysis of circulating tumor DNA by liquid biopsy could represent an interesting perspective.

A 2015 study highlights the difficulty of differential diagnosis between metachronous tumor and pulmonary oligometastasis and the risk of undertreatment of patients, and

demonstrated the feasibility and efficacy signal of combining chemotherapy with SABR treatment in patients developing a second lung cancer [30].

In conclusion, our results show that, in unoperable patients, the development of a metachronous lung tumor does not represent a particularly negative situation since survival was not affected after SABR treatment. The follow-up of our patients was particularly long, the median time between the first tumor and the metachronous tumor was particularly high compared to available studies, and we took care to avoid survivor bias by describing the survival of patients from the second tumor and not from the first. However, these findings must be handled with the limitations related to the retrospective nature of our study, the bias of classification of oligometastatic tumors within the metachronous tumor group, and limited power due to a small number of patients with metachronous tumors.

REFERENCES

- 1 Inca. Les cancers en France l'essentiel des faits et chiffres. E-CancerFr. 2019
- 2 Ng CSH, Zhao ZR, Lau RWH. Tailored therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Jan;35(3):268–70.
- 3 Yao W, Lu M, Fan W, Huang J, Gu Y, Gao F, et al. Comparison between microwave ablation and lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score analysis. *Int J Hyperth*. 2018 Nov;34(8):1329–36.
- 4 Saab J, Zia H, Mathew S, Kluk M, Narula N, Fernandes H. Utility of Genomic Analysis in Differentiating Synchronous and Metachronous Lung Adenocarcinomas

- from Primary Adenocarcinomas with Intrapulmonary Metastasis. *Transl Oncol.* 2017 Jun;10(3):442–9.
- 5 Zhao L, Liu C, Xie G, Wu F, Hu C. Multiple primary lung cancers: A new challenge in the era of precision medicine. *Cancer Manag Res.* 2020 Oct;12:10361–75.
- 6 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul;28:iv1–21.
- 7 Bi N, Shedden K, Zheng X, Kong FMS. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Pooled Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Aug;95(5):1378–90.
- 8 Soldà F, Lodge M, Ashley S, Whittington A, Goldstraw P, Brada M. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol.* 2013 Oct;109(1):1–7.
- 9 Creach KM, Bradley JD, Mahasittiwat P, Robinson CG. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of multiple primary lung cancers. *Radiother Oncol.* 2012 Jul;104(1):19–22.
- 10 Chang JY, Liu YH, Zhu Z, Welsh JW, Gomez DR, Komaki R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy: A potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer. *Cancer.* 2013 Sep;119(18):3402–10.
- 11 Shintani T, Masago K, Takayama K, Ueki K, Kimino G, Ueki N, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Synchronous Primary Lung Cancer: Clinical Outcome of 18 Cases. *Clin Lung Cancer.* 2015 Sep;16(5):e91–6.
- 12 Griffioen GHMJ, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother Oncol.* 2013 Jun;107(3):403–8.
- 13 Owen D, Olivier KR, Mayo CS, Miller RC, Nelson K, Bauer H, et al. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) treatment of multiple synchronous and recurrent lung nodules. *Radiat Oncol.* 2015 Dec;10(1):43.
- 14 Matthiesen C, Thompson JS, De La Fuente Herman T, Ahmad S, Herman T. Use of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable multiple primary lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012 Oct;56(5):561–6.
- 15 Nikitas J, DeWees T, Rehman S, Abraham C, Bradley J, Robinson C, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Multiple Primary Lung Cancers. *Clin Lung Cancer.* 2019 Mar;20(2):107–16.
- 16 Ayoub Z, Ning MS, Brooks ED, Kang J, Welsh JW, Chen A, et al. Definitive Management of Presumed Synchronous Early Stage Non-Small Cell Lung Cancers: Outcomes and Utility of Stereotactic Ablative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Jun;107(2):261–9.
- 17 Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010 Jul;37(8):4078–101.
- 18 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228–47.
- 19 Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SMS, Dahele M, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after SABR for early stage non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Aug;10(8):1195–200.
- 20 Chen TF, Xie CY, Rao BY, Shan SC, Zhang X, Zeng B, et al. Surgical treatment to multiple primary lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Surg.* 2019 Dec;19(1):185.
- 21 Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Sep;7(5):295–301.
- 22 Jiang L, He J, Shi X, Shen J, Liang W, Yang C, et al. Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancers: Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2015 Mar;87(3):303–10.

- 23 Xue X, Liu Y, Pan L, Wang Y, Wang K, Zhang M, et al. Diagnosis of multiple primary lung cancer: A systematic review. *J Int Med Res*. 2013 Dec;41(6):1779–87.
- 24 Chen C, Huang X, Peng M, Liu W, Yu F, Wang X. Multiple primary lung cancer: A rising challenge. *J Thorac Dis*. 2019 Mar;11(S4):S523–36.
- 25 Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 Oct;70(4):606–12.
- 26 Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, Read RC. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995 Apr;59(4):863–7.
- 27 Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. *Chest*. 2007 Sep;132(3):15-19S.
- 28 Fonseca A, Detterbeck FC. How many names for a rose: Inconsistent classification of multiple foci of lung cancer due to ambiguous rules. *Lung Cancer*. 2014 Jul;85(1):7–11.
- 29 Goodwin D, Rathi V, Conron M, Wright GM. Genomic and Clinical Significance of Multiple Primary Lung Cancers as Determined by Next-Generation Sequencing. *J Thorac Oncol*. 2021 Jul;16(7):1166–75.
- 30 Takeshita J, Masago K, Kato R, Otsuka K, Okuda C, Hata A, et al. A new strategy for metachronous primary lung cancer stereotactic body radiation therapy with concurrent chemotherapy. *Anticancer Res*. 2015 May;35(5):3103–8.

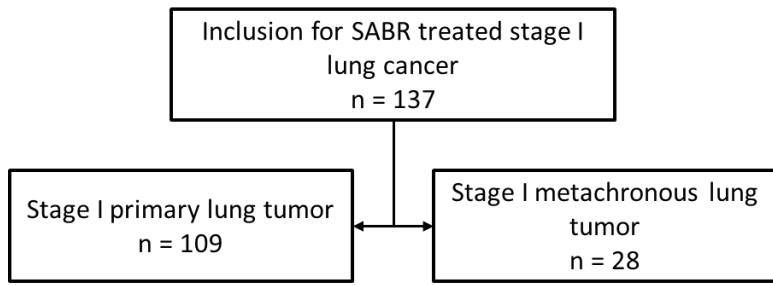


Figure 1 : Flow Chart

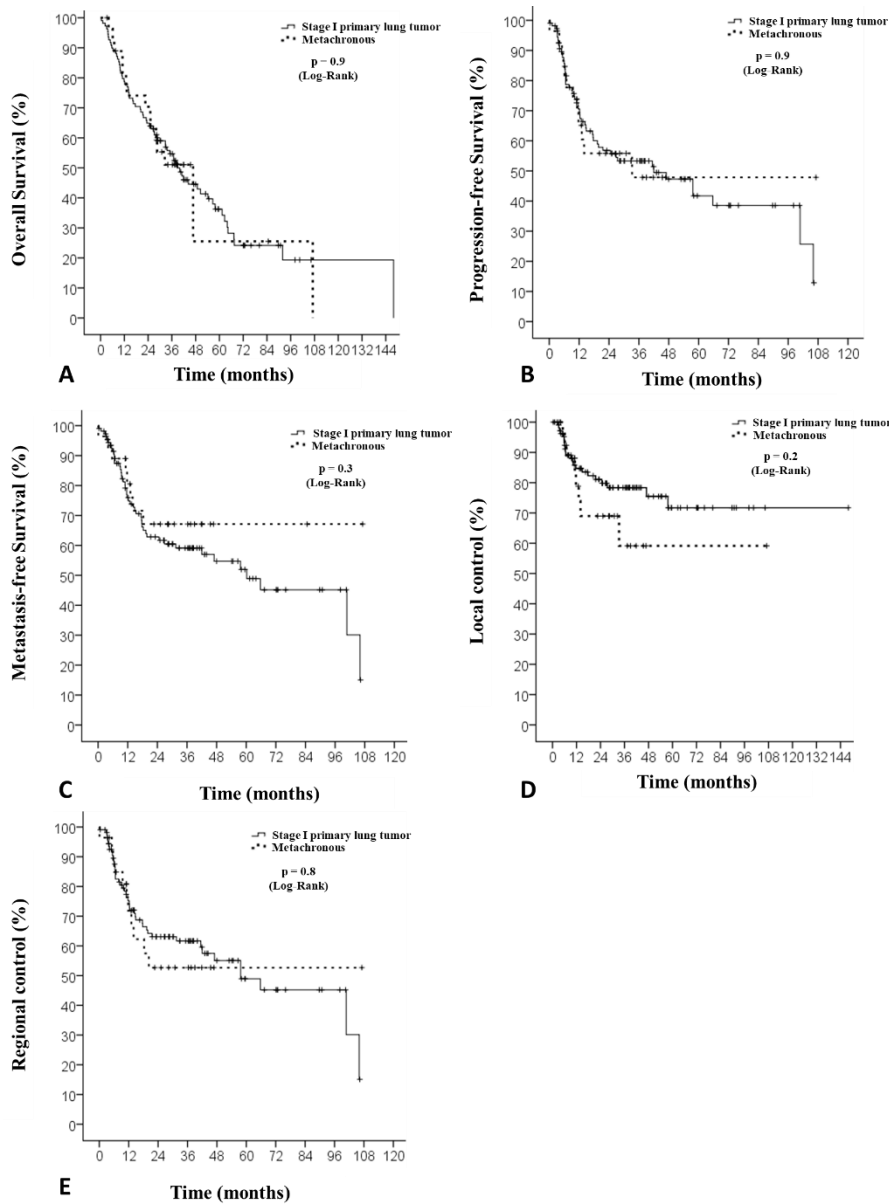


Figure 2: Survival analyses (Kaplan-Meier)

A. Overall survival, B. Recurrence-free survival, C. Metastasis-free survival, D. Local control, E. Regional control. Solid lines correspond to the stage I primary lung tumor group. Dashed lines correspond to the metachronous tumor group. Cross marks correspond to censored data.

Table 1. Patients characteristics				
	All	Stage I primary lung tumor	Metachronous stage I lung tumor	p-value
Patients number	137	109 (79.6%)	28 (20.4%)	
Median age, years (range)	77.8 (57.1-96.6)	78.5 (57.6-96.6)	76.6 (57.1-88.9)	0.2
Median follow-up, months (range)	53 (38.6-67.4)	59.5 (40.2-78.7)	39 (31.3-46.7)	0.2
Gender				
Male	99 (72.3%)	81 (74.3%)	18 (64.3%)	0.3
Female	38 (27.7%)	28 (25.7%)	10 (35.7%)	
Smoking (pack-year)	50 (0-180)	50 (0-180)	47.5 (0-140)	0.8
ECOG				
0	69 (50.4%)	52 (47.7%)	17 (60.7%)	0.2
1-2	68 (49.6%)	57 (52.3%)	11 (39.3%)	
Histology				
Squamous	38 (27.7%)	26 (23.9%)	12 (42.9%)	0.13
Non squamous	53 (38.7%)	45 (41.3%)	8 (28.6%)	
Unknown	46 (33.6%)	38 (34.9%)	8 (28.6%)	
TNM stage				
T1(NOM0)	83 (60.6%)	68 (62.4%)	15 (53.6%)	0.4
T2(NOM0)	54 (39.4%)	41 (37.6%)	13 (46.4%)	

Table 2. Treatment characteristics				
	All	Stage I primary lung tumor	Metachronous stage I lung tumor	p-value
Total prescribed dose in Gy, median	60 (50-75)	60 (50-75)	60 (50-75)	0.8
Number of fractions, median	3 (3-5)	3 (3-5)	3 (3-5)	0.7
Dose per fraction, median	20 (12-20)	20 (12-20)	20 (12-20)	0.4
Radiation treatment length in days, median	3 (3-14)	3 (3-14)	4 (3-8)	0.7
GTV in cm³, median	8 (0.5-221.5)	9.3 (0.5-131.9)	5.1 (0.5-221.5)	0.007
PTV in mm³, median	21.2 (2.8-167.3)	27.5 (2.8-167.3)	16.6 (3.8-35.9)	0.001
GTV coverage in %, median	100 (50-100)	100 (50-100)	100 (73-100)	0.6
PTV coverage in %, median	96 (40-100)	96 (40-100)	96 (65-100)	0.2
Number of beams, median	130 (25-303)	131 (25-231)	116 (88-303)	0.4
Time in months between diagnoses if metachronous tumor, median			39.4 (13.9-121.4)	
First treatment if metachronous tumor				
SABR			7 (25%)	
Surgery			21 (75%)	

Table 3. SABR toxicities									
	Stage I primary lung tumor (N=109)			Metachronous stage I lung tumor (N=28)			p-value		
	All n (%)	grade 1-2 n (%)	grade >2 n (%)	Total n (%)	grade 1-2 n (%)	grade >2 n (%)	Total	grade 1-2	grade >2
Nausea	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0			
Pneumonitis	4 (3.7%)	3 (2.8%)	1 (0.9%)	0	0	0			
Pneumothorax	15 (13.8%)	15 (13.8%)	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)	0			
Bronchopulmonary bleeding	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0			
Chest wall pain	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0			
Rib fracture	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0			
Pleuresis	6 (5.5%)	6 (5.5%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0			
Lung fibrosis	12 (11%)	12 (11%)	0	3 (10.7%)	3 (10.7%)	0			
Atelectasis	6 (5.5%)	6 (5.5%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0			
Dyspnea	12 (11%)	9 (8.3%)	3 (2.8%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)	1 (3.6%)			
All	59 (54.1%)	55 (50.5%)	4 (3.7%)	12 (42.9%)	11 (39.3%)	1 (3.6%)	0.59	0.55	0.99

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

INTRODUCTION : Le cancer du poumon de stade précoce, dont la prise en charge repose sur la chirurgie de résection parenchymateuse, est dans près d'un quart des cas non opérable (fonction respiratoire altérée, antécédent de chirurgie thoracique, comorbidités sévères), particulièrement en cas de tumeur pulmonaire primitive métachrone. La radiothérapie ablative stéréotaxique (SABR) est une alternative non chirurgicale qui délivre un traitement local radical. Cette technique, particulièrement pertinente dans les tumeurs résécables mais non opérables, est peu évaluée dans les tumeurs pulmonaires métachrones.

OBJECTIF : L'objectif de cette étude est d'évaluer le devenir clinique des patients traités par SABR pour tumeur pulmonaire métachrone versus tumeur pulmonaire primitive de stade I.

MATERIELS ET METHODES : 137 patients traités par SABR pour un carcinome bronchique non à petites cellules de stade I ont été rétrospectivement inclus, dont 28/137 étaient traités pour tumeur métachrone et 109/137 pour tumeur pulmonaire primitive de stade I. Les données cliniques de suivi, de survie globale, de survie sans récurrence, de survie sans métastase, de contrôle tumoral, de toxicités et de dosimétries ont été recueillies.

RÉSULTATS : Après SABR, les patients traités pour une tumeur pulmonaire métachrone ont une survie comparable à celle des patients traités pour tumeur pulmonaire primitive de stade I, sans augmentation significative du taux de toxicités sévères.

CONCLUSION : La SABR est une approche pertinente pour traiter les tumeurs pulmonaires métachrones localisées, en particulier chez les patients non opérables.