

# **SOMMAIRE**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>   | <b>2</b>  |
| 1- Le cancer broncho-pulmonaire. ....  | 2         |
| 2- Prise en charge thérapeutique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules<br>localisés, sans envahissement ganglionnaire, de stade précoce. .... | 5         |
| Place de la chirurgie.....   | 5         |
| Place de la radiothérapie.....   | 6         |
| Place de la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques chez les patients opérables. ..   | 14        |
| Place de la radiofréquence .....   | 15        |
| 3- Prise en charge thérapeutique des métastases pulmonaires chez les patients oligométastatiques   | 18        |
| 4- Problématique de la définition de la récurrence locale post thérapeutique .....   | 21        |
| Evaluation radiologique de la réponse tumorale après SBRT. ....  | 21        |
| Définition de la récurrence locale .....   | 22        |
| 5- Imagerie fonctionnelle par tomographie par émission de positrons (TEP) scanner et cancer<br>broncho-pulmonaire .....  | 24        |
| 6- Prise en charge de la récurrence locale après SBRT.....   | 27        |
| Chirurgie.....   | 27        |
| Réirradiation en conditions stéréotaxiques .....   | 28        |
| Radiofréquence .....   | 28        |
| <b>MATERIEL ET METHODE .....</b>   | <b>30</b> |
| Radiothérapie en conditions stéréotaxiques pulmonaire.....   | 30        |
| TEP-FDG: réalisation et paramètres .....   | 32        |
| Surveillance scannographique après radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques .....  | 33        |
| Définition de la récurrence locale .....   | 34        |
| Analyses statistiques .....  | 35        |
| <b>RESULTATS .....</b>   | <b>36</b> |
| Caractéristiques de la population : .....  | 37        |
| Données de survie .....  | 39        |
| Données de toxicité.....   | 41        |
| Analyses univariées et création du test .....  | 43        |
| <b>DISCUSSION .....</b>  | <b>47</b> |
| <b>CONCLUSION.....</b>   | <b>50</b> |
| <b>REFERENCES .....</b>  | <b>51</b> |

# **INTRODUCTION**

## **1- Le cancer broncho-pulmonaire.**

En France, le cancer broncho-pulmonaire est actuellement le 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent avec 45 222 nouveaux cas estimés en 2015 (30 401 hommes et 14 821 femmes). Il se place au 2<sup>ème</sup> rang des cancers chez l'homme et au 3<sup>ème</sup> rang chez la femme. Son taux de survie standardisé sur l'âge à 5 ans est évalué à 17% et à 10% à 10 ans. Il a été responsable en 2015, de 30 555 décès. Il représente la première cause de décès par cancer (20,4 %) en France <sup>1</sup>.

Dans le monde, en 2012, ont été diagnostiqués 1.8 millions de nouveaux cas de cancers broncho-pulmonaires. Il est la première cause mondiale de décès par cancer chez l'homme et la seconde chez la femme après le cancer du sein <sup>2</sup>.

Le tabac reste le principal facteur de risque évitable <sup>3</sup>. Son dépistage par scanner thoracique à faible dose de rayons X, chez les patients à risque, est en cours d'évaluation dans certains pays mais non encore généralisé en France <sup>4</sup>.

Les cancers broncho-pulmonaires sont une entité regroupant de nombreux sous types histologiques.

Les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules représentent environ 15 % des cancers broncho-pulmonaires. Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) représentent près de 85 % des cancers broncho-pulmonaires. Les formes les plus fréquentes sont: l'adénocarcinome ; le carcinome épidermoïde ; le carcinome à grandes cellules <sup>6</sup>.

Le système de stadification du cancer broncho-pulmonaire le plus utilisé est la classification TNM (Tumor, Node, métastase).(Tableau et Figure 1)

|            |                           |
|------------|---------------------------|
| <b>T1a</b> | $\leq 1$ cm               |
| <b>T1b</b> | $> 1$ cm mais $\leq 2$ cm |
| <b>T1c</b> | $> 2$ cm mais $\leq 3$ cm |
| <b>T2a</b> | $> 3$ cm mais $\leq 4$ cm |
| <b>T2b</b> | $> 4$ cm mais $\leq 5$ cm |
| <b>T3</b>  | $> 5$ cm mais $\leq 7$ cm |
| <b>T4</b>  | $> 7$ cm                  |

Tableau 1 Détails des stades tumoraux T de la 8<sup>ème</sup> classification TNM <sup>5</sup>

| Table 2. Staging and stage grouping UICC TNM 8 |         |    |    |
|--|---------|----|----|
| Occult carcinoma                               | TX      | N0 | M0 |
| Stage 0  | Tis     | N0 | M0 |
| Stage IA1                                      | T1a(mi) | N0 | M0 |
|  | T1a     | N0 | M0 |
| Stage IA2                                      | T1b     | N0 | M0 |
| Stage IA3                                      | T1c     | N0 | M0 |
| Stage IB                                       | T2a     | N0 | M0 |
| Stage IIA                                      | T2b     | N0 | M0 |
| Stage IIB                                      | T1a-c   | N1 | M0 |
|  | T2a-b   | N1 | M0 |
|  | T3      | N0 | M0 |
| Stage IIIA                                     | T1a-c   | N2 | M0 |
|  | T2a-b   | N2 | M0 |
|  | T3      | N1 | M0 |
|  | T4      | N0 | M0 |
|  | T4      | N1 | M0 |
| Stage IIIB                                     | T1a-c   | N3 | M0 |
|  | T2a-b   | N3 | M0 |
|  | T3      | N2 | M0 |
|  | T4      | N2 | M0 |
| Stage IIIC                                     | T3      | N3 | M0 |
|  | T4      | N3 | M0 |

UICC, Union for International Cancer Control; TNM, tumour, node and metastasis.

Figure 1

Environ 16% à 20% des patients présentent, au diagnostic, un cancer localisé <sup>7</sup>.

Il existe toutefois une incertitude concernant la définition précise des tumeurs localisées. Les définitions actuelles diffèrent entre les grands groupes de recommandations internationaux. L'ASTRO (american society for radiation oncology) parle de tumeurs T1 T2 N0. L'ESTRO (european society radiation oncology) emploie le terme de tumeur localisée périphérique sans autre précision, alors que le groupe européen d'oncologie médical (european society for medical oncology - ESMO) décrit des tumeurs localisées périphériques de stade I. Enfin, le Cancer care ontario's program evidence based considère que les tumeurs localisées comprennent les stades I et II, inférieures à 5 cm et sans invasion ganglionnaire.

Nous nous intéresserons dans cette thèse aux cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, localisés, sans envahissement ganglionnaire, de stade précoce.

## **2- Prise en charge thérapeutique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules localisés, sans envahissement ganglionnaire, de stade précoce.**

### **Place de la chirurgie**

La prise en charge thérapeutique standard recommandée des stades localisés est la chirurgie d'exérèse complète anatomique. Les caractéristiques du curage ganglionnaire qui y est associé dépendent de la localisation de la tumeur initiale <sup>8</sup>. Le curage ganglionnaire médiastinal systématique est recommandé chez les malades à risque opératoire standard <sup>9</sup>. L'ESMO (european society for medical oncology) a émis en août 2017 des recommandations de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires localisés ou localement avancés, confirmant l'indication chirurgicale de première intention <sup>10</sup>.

Le bilan d'opérabilité comprend une évaluation cardio vasculaire et des investigations fonctionnelles respiratoires. L'évaluation de la fonction respiratoire repose sur une estimation du VEMS (volume Expiratoire Maximum par seconde) post-opératoire, de la capacité de diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) post-opératoire et éventuellement de la mesure de la consommation maximum en oxygène à l'effort physique <sup>8</sup>.

Suite au bilan préopératoire, les patients peuvent être classés en 3 catégories <sup>11</sup>:

- Patients à risque opératoire standard, généralement traités par lobectomie
- Patients à risque opératoire élevé, généralement traités par résection sub-lobaire
- Patients médicalement non opérables.

Environ 20% des patients qui présentent un cancer pulmonaire non à petites cellules de stade localisé, sont considérés non opérables à la suite du bilan pré chirurgical <sup>12</sup>.

Les comorbidités régulièrement retrouvées sont pulmonaires (emphysème, insuffisance respiratoire, BPCO - Broncho-pneumopathie chronique obstructive) ou cardiaques. L'âge peut également être un facteur limitant la chirurgie.

Notre étude s'intéresse donc à une population de patients fragiles. En effet, les données épidémiologiques montrent que, même sans cancer, la survie globale médiane à 5 ans des patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique sévère n'est que d'environ 40% <sup>13</sup>.

C'est dans ce contexte que le taux de survie globale à 3 ans après chirurgie de type résection sub-lobaire varie de 60 à 90% selon les études <sup>11</sup>. La chirurgie moins invasive telle que la lobectomie par vidéo-thoracoscopie permet une survie globale à 3 ans de 86,1% <sup>14</sup>.

L'étude de la toxicité de la chirurgie thoracique ouverte montre, dans une analyse européenne de 2006 qui a analysé plus de 6 000 patients ayant subi une lobectomie, bi lobectomie ou pneumonectomie, que le taux de mortalité dans les 30 jours post opératoire est de 4,2%. Cette étude a également montré que l'âge, le sexe, l'étendue de la résection et l'histologie étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité post-opératoire <sup>15</sup>.

Chez les patients de 70 ans ou plus, le taux de mortalité post opératoire est plus important, variant de 5,2 à 7,4% <sup>16</sup>.

La mortalité post-opératoire augmente avec l'importance de l'exérèse. Dans une cohorte de 10 991 patients, celle-ci a été calculée à 2,1% en cas de wedges résections et segmentectomies, 2,3% en cas de lobectomies et 7% en cas de pneumonectomies <sup>17</sup>.

Actuellement se développent des chirurgies moins invasives vidéo-assistées. Le taux de mortalité dans les 30 jours post opératoire a été calculé à 2,7% avec cette technique <sup>18</sup>. Une étude a même retrouvé un taux de mortalité post opératoire à 0,8% après chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée (VATS) <sup>19</sup>.

### Place de la radiothérapie

#### Radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D).

Si l'état général du patient ne permet pas la chirurgie, ou que le patient refuse la chirurgie, l'option thérapeutique jusqu'à récemment était la radiothérapie externe conventionnelle délivrant généralement une dose comprise entre 60 et 70 Grays (Gy) (1,8 à 2Gy par fraction), associée ou non à une chimiothérapie. Il s'agit d'un traitement ambulatoire.

Cette stratégie thérapeutique permettait d'obtenir des taux de contrôle local de 40 à 50% <sup>20</sup> et des taux de survie globale à 2-3 ans de l'ordre de 20-35% <sup>21,22</sup>.

Des auteurs estiment que 55% à 70% des patients présenteront une récurrence locale après ce type de radiothérapie <sup>23</sup>.

Devant ces taux de contrôle et de survie globale, la recherche d'une stratégie thérapeutique avec intention curative s'est développée. Cela a été rendu possible grâce aux avancées technologiques du matériel de radiothérapie disponible sur les plateaux techniques.

#### Radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (stereotactic body radiation therapy SBRT)

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques (SBRT) est une technique d'irradiation récente et en plein essor. Elle diffère de la radiothérapie fractionnée conventionnelle qui délivre des fractions de 1,8 à 2Gy, 5 jours par semaine, pendant plusieurs semaines.

La SBRT consiste en la délivrance précise de fortes doses de rayonnements par séance au niveau tumoral, tout en préservant les organes à risque de proximité grâce à un important gradient de dose. Le nombre total de fraction varie généralement de 1 à 10.

Cette technique permet également de réduire de façon importante les volumes sains irradiés. Pour cela, sont utilisées de multiples faisceaux concourants, hautement collimatés, délivrant une irradiation avec des photons de haute énergie. Une telle conformation extrême autour de la cible implique de connaître et de contrôler précisément sa position avant chaque séance de traitement et parfois au cours de chaque séance.

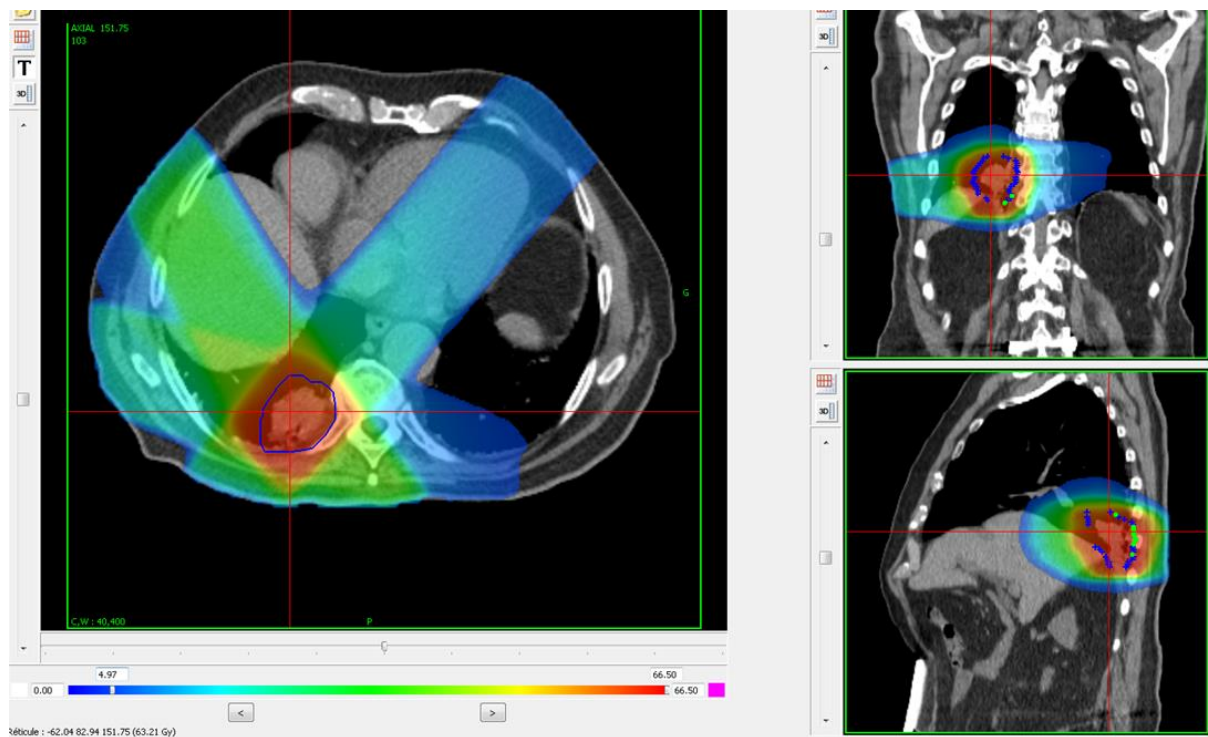


Figure 2 : Exemple de dosimétrie technique conformationnelle 3D : 66 Gy en 33 fractions de 2 Gy.

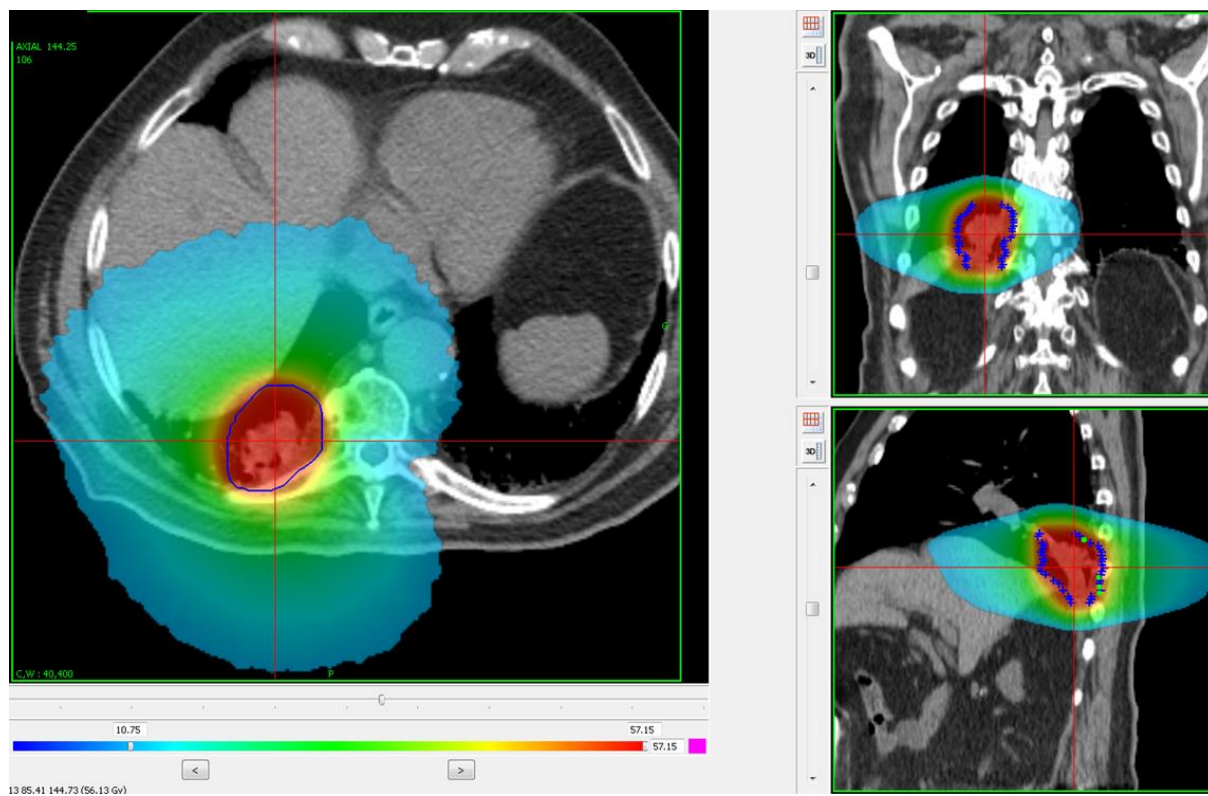


Figure 3 : Exemple de dosimétrie hypofractionnée avec tomothérapie : 56Gy en 7 fractions de 8Gy.



Ainsi, différents types d'imageries en deux ou trois dimensions sont embarqués dans la machine de traitement permettant la réalisation d'une imagerie de recalage à tout moment : il s'agit de la radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT : image guided radiotherapy). Différents moyens d'IGRT existent, tels que le CBCT (Cone Beam Computed tomography), le MVCT (megavoltage computed tomography – Figure 4) ou l'implant de fiduciaire détectable par images Kv (Kilo volt) orthogonales.



*Figure 4: Faisceaux rayonnement 6MV et détecteur pour scannographie de haute énergie (Mega volt) - TomoThérapie®*

Grace aux fortes doses d'irradiation délivrées, cette technique permet d'obtenir des taux de contrôle local à 3 ans supérieurs à 90% <sup>16,21,24-32</sup>, à 5 ans de 86% et un taux de survie globale à 5 ans de 47% d'après Henderson et al <sup>33</sup>, de 55% d'après Fernando et al <sup>11</sup>.

Actuellement, la SBRT a remplacé la radiothérapie conventionnelle pour CBNPC localisés, contre-indiqués à une intervention chirurgicale; permettant ainsi d'en améliorer le contrôle

local. La réduction des volumes de tissus sains adjacents irradiés, imposée par le niveau de prescription de dose, a permis une diminution de la toxicité, en particulier pulmonaire.

Son utilisation a été validée par l'HAS en 2006 pour les tumeurs rachidiennes, les métastases broncho-pulmonaires d'évolution lente avec primitif contrôlé, et les cancers broncho-pulmonaires primitifs T1- T2 N0 M0, avec un service attendu considéré comme suffisant <sup>34</sup>.

Aujourd'hui, la plupart des sociétés savantes internationales intègrent la SBRT dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules localisés.

En Mars 2017, le groupe américain de radiothérapie (ASTRO) publie des recommandations concernant le traitement par SBRT des cancers broncho-pulmonaires de stade précoce <sup>7</sup>. La confirmation histologique doit être recherchée dès qu'elle est possible. Tout patient présentant un cancer pulmonaire de stade précoce (T1 - T2, N0) doit être initialement évalué par un chirurgien thoracique. Le traitement par SBRT est à envisager chez des patients inopérables ou à haut risque chirurgical.

Enfin, l'ESTRO et l'ACROP (American Committee on Radiation Oncology Practice) ont à leur tour publié en Juillet 2017, de multiples recommandations concernant la pratique de la SBRT pulmonaire pour les tumeurs périphériques <sup>35</sup>. Celles-ci concernent chacun des aspects de cette technique de traitement : sélection des patients, équipement, planification du traitement, prescription, IGRT et assurance qualité. En particulier, la sélection des patients éligibles à la SBRT doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. La dose de prescription doit être adaptée en cas de proximité de la paroi thoracique.

La toxicité secondaire à la SBRT pulmonaire dépend de nombreux facteurs. Les toxicités de grade supérieur ou égal à 2 sont généralement inférieures à 10% <sup>36</sup>.

### Localisation tumorale

La position de la tumeur par rapport aux organes à risque est un facteur influençant les effets indésirables. En effet, il a été démontré que la SBRT des tumeurs de localisation centrale augmentait le risque de toxicité médiastinale <sup>11,23,37,38</sup>.

Cette zone est régulièrement appelée « no fly zone ». Elle correspond à un volume situé à 2cm ou moins de l'arbre trachéo-bronchique. (Figure 5)

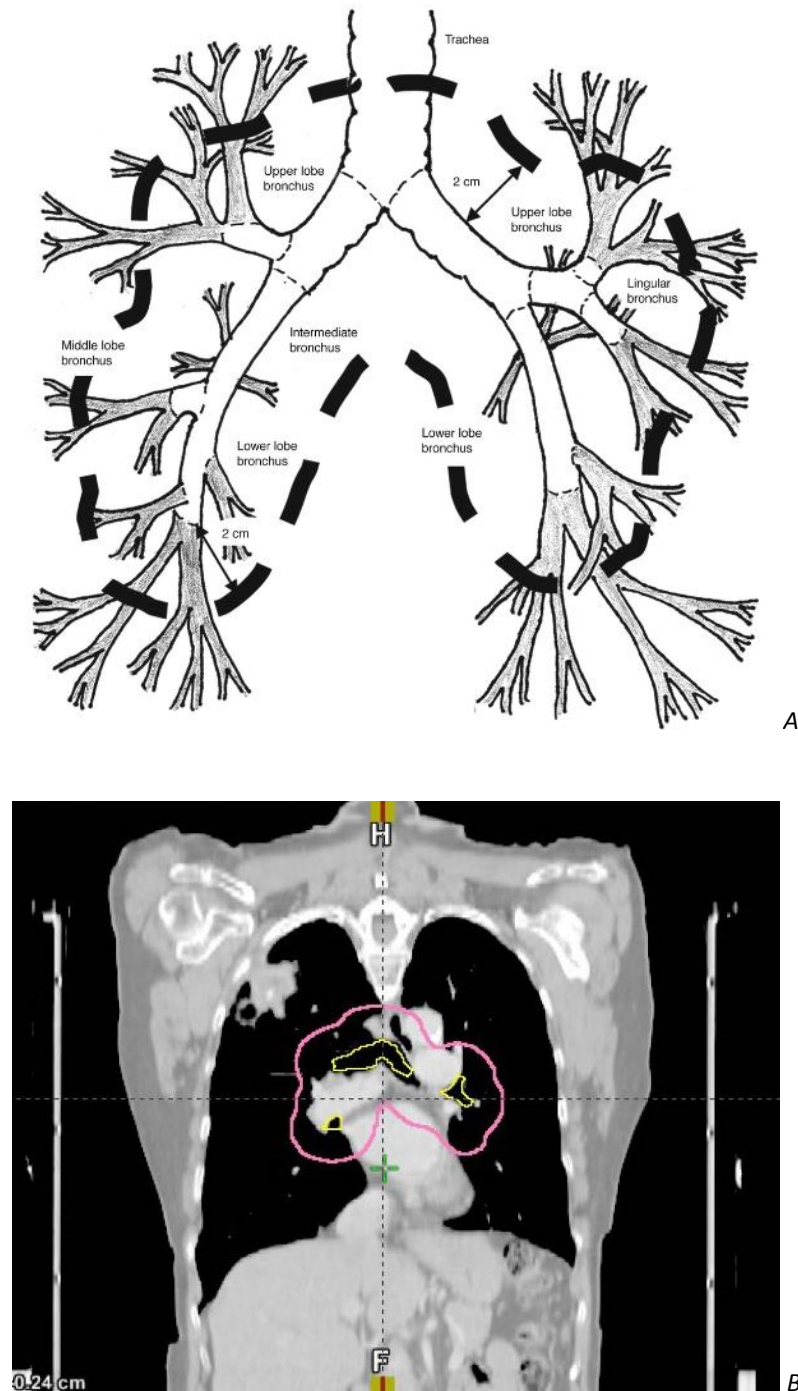


Figure 5 : représentation schématique (A) et scannographie (B) de la « no fly zone ».

Une irradiation à proximité de l'œsophage peut entraîner une œsophagite responsable de dysphagie. La prévalence de l'œsophagite de grade 3 ou plus a été calculée à 3,8% de façon aiguë et 0,9% de façon tardive <sup>39</sup>. De même, l'irradiation à forte dose à proximité d'une côte peut entraîner secondairement une fracture costale spontanée <sup>40</sup>.

Une étude prospective chez 65 patients (88% de localisations périphériques) suivis durant 7 ans a retrouvé comme toxicités aiguës majoritaires la dermatite de grade 1 (24.6%) et la pneumopathie radique de grade 1 asymptomatique (75.4%). Et comme toxicités tardives majoritaires la douleur pariétale thoracique de grade 1 (23.1%) et la fracture de côte de grade 1, asymptomatique, découverte sur scanner de surveillance (20%) Aucune toxicité de grade supérieure à 3 n'a été rapportée <sup>41</sup>.

L'essai du RTOG 0236, en 2010, rapportait quant à lui des taux de toxicité de grade 3 et 4 respectivement de 12,7% et 3,6 %. Aucune toxicité de grade 5 n'a été rapportée <sup>21</sup>.

Des cas de décès suite au traitement de tumeurs centrales ont été décrits dans certaines études. Ils semblent liés à l'inclusion de l'œsophage et / ou des bronches dans le volume irradié à doses élevées. Ceci peut conduire à un rétrécissement ou une ulcération bronchique, ainsi qu'une nécrose tissulaire. Des cas d'hémoptysies sont également décrits <sup>42</sup>.

Dans une étude menée par Evans et al, une toxicité aortique (hémorragie) de grade 5 a été rapportée chez 2 patients sur 35 (5,7%) <sup>43</sup>.

### Taille tumorale

La toxicité est également liée à la taille de la lésion irradiée. Dans l'étude de phase II de Timmerman et al. une volume supérieure à 10mL était associée de façon significative à un risque supérieur de toxicité de grade élevé <sup>23</sup>.

Différentes doses et différents fractionnements peuvent être prescrits : par exemple, une prescription de 60 Gy en 3 fractions de 20Gy peut être utilisée (essai RTOG 0236), 54 Gy en 3 fractions (essais STARS et ROSEL), 50 Gy en 4 fractions pour les tumeurs centrales (essai STARS), 60 Gy en 5 fractions (essai ROSEL), 60 Gy en 8 fractions <sup>44</sup>. Le consensus de 2017 des radiothérapeutes européens (ESTRO) recommande 3 fractions de 15 Gy pour les tumeurs périphériques et 4 fractions de 12 Gy pour celles présentant un large contact avec la paroi thoracique <sup>35</sup>.

Le modèle linéaire quadratique est utilisé pour évaluer les équivalences de doses délivrées à la tumeur et aux organes à risque et permet ainsi de comparer différents schémas de prescription avec différentes doses par fraction et différentes doses totales <sup>45</sup>. Le rapport  $\alpha/\beta$  permet de prendre en compte la radiosensibilité propre à chaque type tissulaire. Les différentes valeurs de ce rapport ont été obtenues à partir d'études de lignées cellulaires irradiées. (Exemple : 10 pour les tissus tumoraux de radiosensibilité classique).

L'ASTRO recommande une augmentation du nombre de fractions en cas de tumeurs localisées à proximité d'organes à risque (structures médiastinales) <sup>7</sup>.

L'ESMO, le Cancer Care Ontario's program et le Lung Cancer Disease Site Group recommandent une dose biologique effective (BED<sub>10</sub>) d'au moins 100 Gy prescrite sur l'isodose d'enveloppe <sup>10,46</sup>. Cependant, de nombreux schémas d'irradiation peuvent être prescrits et il n'existe à ce jour aucun consensus de dose totale ou de dose par fraction.

Si la SBRT pulmonaire voit sa place validée pour le traitement des CBNPC de stades précoces, sans envahissement ganglionnaire, elle est à discuter pour les tumeurs de taille supérieure à 5cm et de localisation centrale, en adaptant la prescription. La dose biologique effective sera, dans ces cas-là, nécessairement inférieur à 100 Gy.

Le challenge chez les patients présentant d'importantes comorbidités pulmonaires telles qu'une BPCO sévère (broncho pneumopathie chronique obstructive) ou une insuffisance respiratoire est de délivrer un traitement curateur sans dégrader leur fonction respiratoire.

Plusieurs études rapportent l'effet de la SBRT sur les données d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ou de gaz du sang et montrent que la SBRT pulmonaire peut être effectuée de façon sûre quelques soient les valeurs d'EFR pré traitement <sup>36</sup>. Les conséquences sur les EFR sont absentes <sup>47</sup>, même après un suivi de plus de 3 ans <sup>48</sup>, ou limitées et peu symptomatiques chez la majorité des patients <sup>49</sup>.

Dans le service de radiothérapie de l'hôpital Nord, le traitement hypofractionné de ces tumeurs broncho-pulmonaires est réalisé en conditions stéréotaxiques sous l'appareil de TomoThérapie® depuis son installation en 2011. Les patients présentant un nodule

pulmonaire suspect (avec ou sans preuve histologique), non opérables peuvent bénéficier de ce traitement local ciblé après évaluation chirurgicale et avis auprès de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

#### Place de la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques chez les patients opérables.

Du fait d'un contrôle local et d'une survie globale après SBRT pulmonaire très satisfaisants, certains auteurs se sont posé la question de la place de la SBRT pulmonaire chez les patients opérables. Ceci d'autant plus chez les patients considérés à haut risque opératoire.

Plusieurs études rétrospectives ou de phase II ont montré que la SBRT permet d'obtenir des taux de survie globale et de contrôle local comparable à ceux de la chirurgie <sup>16,31,50</sup>.

Dans leur revue de la littérature, F. Solda et al. retrouvent des taux moyens de survie globale à 2 ans comparables entre chirurgie et SBRT pour les cancers broncho-pulmonaires de stade I, respectivement de 70%, IC 95% [67-72%] et 68%, IC 95% [66-70%] <sup>51</sup>. Cependant, les abord chirurgicaux actuels moins invasifs, vidéo assistés, semblent permettre d'obtenir des taux de contrôle local et de survie meilleurs que ceux de la SBRT <sup>52</sup>.

Néanmoins, la comparaison d'études rétrospectives, non randomisées, portant sur la SBRT et la chirurgie reste délicate à interpréter. En effet, la population de patients traités par SBRT présente plus de comorbidités que celle éligible à la chirurgie.

Les grandes variabilités de définition du stade précoce, des critères d'opérabilité, ou de la récurrence rendent également délicate la comparaison entre chirurgie et SBRT <sup>18</sup>.

Ces biais pourraient être diminués par la réalisation d'essais de phase III randomisés. Malheureusement les essais de phase III mis en place tels que l'essai STARS, ROSEL ou l'essai ACOSOG Z4099 ont été clos prématurément pour manque d'inclusion.

L'analyse groupée de deux des essais randomisés (STARS et ROSEL) retrouve une survie globale à 3 ans meilleure dans le groupe SBRT : de 95% [85 – 100%] versus 79% [64 – 97%] dans le bras chirurgie. A 3 ans, 96% [89 – 100%] des patients du bras SBRT étaient indemnes de récurrence locale contre 100% [100 – 100%] dans le bras chirurgie <sup>31</sup>. Cette analyse doit être interprétée avec beaucoup de prudence du fait du faible effectif inclus dans chacune des

études par rapport à celui attendu (STARS : 36 patients sur 1030 ; ROSEL : 22 patients sur 960), du faible nombre d'évènement et de la courte période de suivi <sup>53</sup>. De plus, la voie d'abord chirurgicale majoritairement employée était la thoracotomie.

Plusieurs essais de phase III randomisés sont en cours et permettront peut-être de connaître la place de la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques pulmonaire chez les patients présentant une tumeur localisée résécable, à haut risque chirurgical : STABLE-MATES (inclusions en cours) et SABR Tooth trial (Stereotactic Ablative Radiotherapy with surgery in patients with peripheral stage I non small cell lung cancer considered to be at higher risk of complications from surgical resection - inclusions terminées en Janvier 2017), VALOR (Veterans Affairs Lung Cancer Or Stereotactic Radiotherapy - inclusions en cours), essai POSTLIV (RTOG3502).

### Place de la radiofréquence

La radiofréquence (radiofrequency ablation = RFA) est une autre alternative thérapeutique chez les patients présentant des contre-indications à la chirurgie. Récemment, l'ESMO a placé la RFA comme l'alternative thérapeutique chez les patients présentant des contre-indications à la chirurgie et à la SBRT <sup>10</sup>.

L'avantage de la RFA est sa capacité de chauffer localement une tumeur à une température létale tout en limitant les dommages au tissu pulmonaire normal environnant.

Dans de nombreux centres (par exemple à l'assistance publique des hôpitaux de Marseille APHM), cette technique est réalisée en service de radiologie interventionnelle. C'est un traitement per cutané à l'aide d'aiguilles à électrodes. Ceci est réalisé sous anesthésie générale, guidé par l'imagerie scanner. Elle nécessite un court séjour d'hospitalisation pour surveillance après le geste interventionnel.

Le collège américain de chirurgie oncologique a publié une série prospective de radiofréquence en 2015. Il conclut que l'ablation thermique devrait continuer à jouer un rôle chez les patients médicalement inopérables atteints de cancer du poumon localisé et peut-être chez les patients au risque chirurgical élevé actuellement traités par résection sublobaire. La cohorte retrouve une survie globale après RFA, pour des cancers broncho-pulmonaires de

taille inférieure à 3 cm, de 86,3 %, IC 95% [77,3%-96,3%] à 1 an et 69.8%, IC 95% [58,0%-83,9%] à 2 ans. Le taux de survie sans récurrence locale à 1 an était de 68,9%, IC 95% [57,0%-83,4%] et 59,8%, IC 95% [ 47,2%-75,7%] à 2 ans <sup>54</sup>.

Néanmoins, il n'existe, à notre connaissance aucune étude randomisée comparant SBRT et RFA chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localisé. Seule une analyse de la littérature de 2016 a permis de comparer 13 articles incluant 328 patients traités par RFA et 31 articles incluant 2767 patients traités par SBRT chez les patients de stade I non opérables. Elle retrouve des taux de contrôle local avec SBRT significativement supérieurs à ceux de la RFA. Ceci est confirmé après ajustement sur l'âge et le pourcentage de stade IA. Cependant, aucun des 2 traitements n'a montré de différence significative en terme de survie globale à 1, 2, 3 ou 5 ans <sup>13</sup>.

Cette technique thérapeutique présente des complications dont la plus fréquente est le pneumothorax, favorisé par la présence d'emphysème <sup>55</sup>.

Un article récent décrit la constitution d'un pneumothorax chez 31% des patients après radiofréquence <sup>13</sup>. D'autres complications telles que l'emphysème sous-cutané ou l'hémoptysie peuvent apparaître <sup>55</sup>. Dans une série rétrospective de 1 000 RFA réalisées chez 420 patients, les taux de complications de grades 3 et 4 étaient respectivement de 9.4% et 0.4%. La mortalité spécifique de la RFA est estimée entre 0,4 et 2,6% <sup>55</sup>.

Au total, la stratégie thérapeutique de ces cancers broncho-pulmonaires localisés, sans envahissement ganglionnaire, peut se résumer par l'arbre décisionnel suivant :



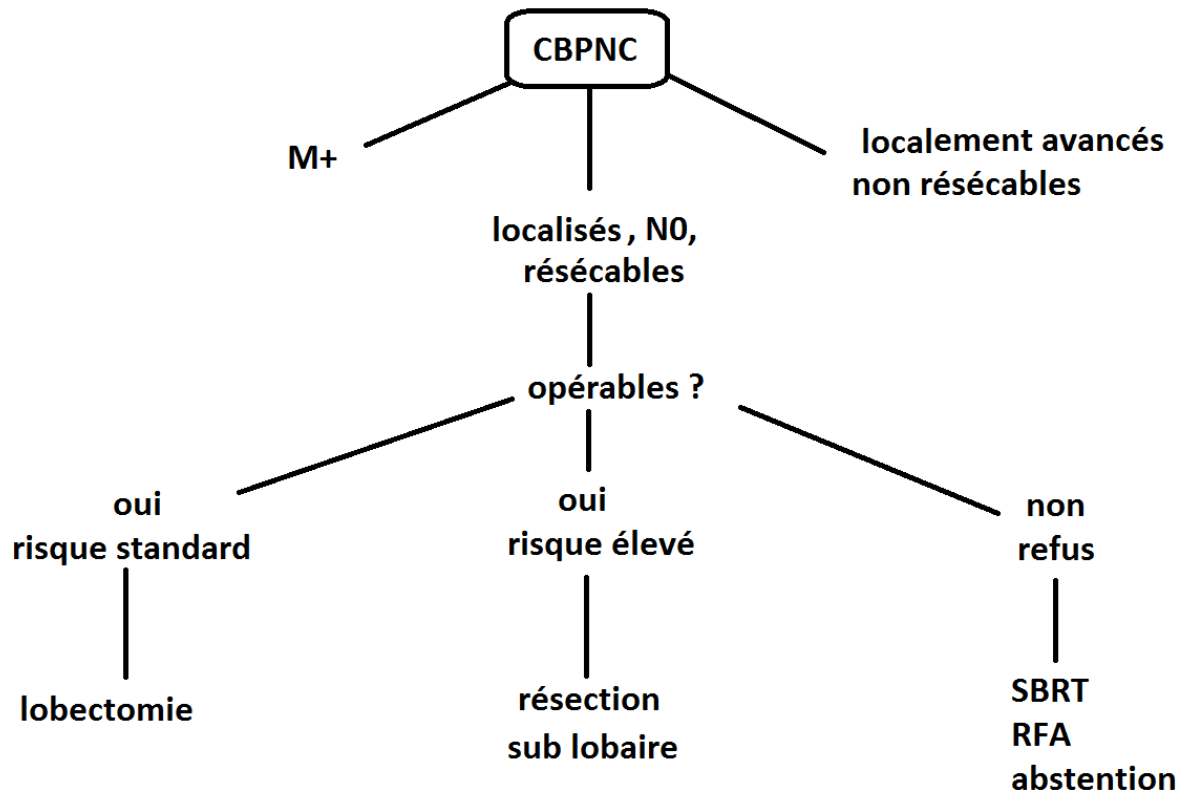


Figure 6 : Arbre décisionnel ; prise en charge thérapeutique des cancers broncho pulmonaires non à petites cellules localisés. CBNPC= Carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules, M+ = stade métastatique, N0= absence d'atteinte ganglionnaire.

### **3- Prise en charge thérapeutique des métastases pulmonaires, chez les patients oligométastatiques.**

Le poumon est également le site le plus fréquent de métastases de la majorité des tumeurs solides <sup>56</sup>. Des taux de survie de 26% et 22% à 10 et 15 ans ont été rapportés, sur 5 000 patients, par le registre international des métastases pulmonaires <sup>57</sup>.

Traditionnellement, le traitement standard des patients atteints d'un cancer métastatique est une chimiothérapie systémique, et cela quel que soit le primitif <sup>37</sup>.

Le concept d'oligométastases a été introduit en 1995 par Hellman et Weichselman pour définir une entité clinique à part entière entre cancers localisés et métastatiques : les tumeurs à faible potentiel métastatique <sup>58</sup>. Avec ce concept est née l'idée d'un traitement non plus palliatif et systémique mais curatif et local, dont le but est d'améliorer la survie globale des patients oligométastatiques. Il existe une importante littérature concernant ces différentes thérapeutiques locales que sont essentiellement la chirurgie (métastasectomie), la SBRT et la RFA.

Chez des patients sélectionnés, présentant un cancer oligométastatique dont le primitif est contrôlé, la tendance actuelle est d'intensifier la stratégie thérapeutique locale afin d'espérer allonger la durée de survie et / ou différer la mise en place d'un traitement systémique.

La littérature internationale est actuellement pauvre en ce qui concerne les recommandations de prise en charge curative des lésions secondaires pulmonaires isolées : oligométastases (tous primitifs confondus). Plusieurs articles décrivent néanmoins des traitements curateurs, en fonction de l'histologie de la tumeur primitive. Tout particulièrement pour les métastases de cancers colorectaux <sup>59-61</sup>.

Bien qu'il n'existe pas d'essai randomisé comparant les différentes modalités thérapeutiques, il semble admis dans la plupart des papiers traitants du sujet, que le traitement préférentiellement proposé est la résection chirurgicale : métastasectomie <sup>61-63</sup>. Il s'agit presque entièrement d'études observationnelles qui sont inévitablement responsables d'un certain nombre de biais <sup>64</sup>.

La métastasectomie est actuellement couramment pratiquée par l'ensemble des chirurgiens thoraciques à travers le monde <sup>65</sup>.

La société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire a recensé l'activité de chirurgie des métastases pulmonaires des cancers colorectaux dans les services de chirurgie thoracique en France, de 2005 à 2010 <sup>66</sup>. Ils décrivent une croissance importante du nombre de patients opérés en France. Sur les 2020 patients, 60,4 % ont bénéficié de résections de type wedges, 10,3 % de segmentectomies, 27 % de lobectomies.

Pimpec Barthes et al rapportent en 2011, sur 448 chirurgies de métastases, une majorité de résections atypiques (n=221, 49%) <sup>67</sup>.

Dans une série de plus de 5000 patients métastatiques, la survie globale à 5 ans était de 36% chez les patients bénéficiant d'une résection complète des métastases, contre 13% chez ceux pour qui la résection était incomplète <sup>37</sup>. Après traitement chirurgical de métastases pulmonaires, un taux de survie globale de 70% à 2 ans <sup>68</sup> et de 46% à 5 ans ont été décrit <sup>69</sup>.

Les options moins invasives telles que la SBRT et la RFA ont également été décrites <sup>70</sup>. Celles-ci sont réalisées de façon similaire aussi bien pour le traitement d'une métastase que pour celui d'une tumeur primitive localisée <sup>59</sup>.

La SBRT délivrant une dose biologique effective > 100Gy (Biological Effective Dose = BED<sub>10</sub>, pour un  $\alpha/\beta$  à 10) permet d'obtenir des taux pondérés de survie globale à 2 ans d'environ 50% <sup>45,71</sup>, ainsi qu'un taux de contrôle local à 1 an de 93% <sup>71</sup> et à 2 ans variant entre 67% et 96% en fonction des études <sup>45,71</sup>. Ainsi, certains auteurs ont décrit dans leurs séries rétrospectives une survie globale et un contrôle local équivalent après chirurgie ou SBRT <sup>63,72</sup>.

Les toxicités liées à la SBRT de métastases pulmonaires sont généralement faibles, de l'ordre de 4% de grade 3 <sup>45</sup>. Les effets secondaires indésirables sont semblables à ceux décrits lors d'une SBRT pulmonaire de cancer non à petites cellules primitif et dépendent également de la localisation et de la taille tumorale.

La RFA a également sa place dans le traitement des oligométastases pulmonaires. La majorité des études s'intéressent aux métastases de cancers colorectaux. Elles retrouvent des taux de survie comparables à ceux de la chirurgie à 3 ans (46 à 56%) et à 5 ans (35%) <sup>73</sup>.

Wang et al <sup>74</sup> retrouvent dans leur série rétrospective de 117 RFA chez 67 patients pour métastases de tous primitifs, une réponse complète dans 87,8% des cas. Une survie globale à 1 et 3 ans de 83,6, et 14,3%. Enfin, la constitution d'un pneumothorax dans 11,9% des cas.

Au total, malgré l'absence de séries prospectives randomisées et de guideline, la littérature décrit la chirurgie comme traitement initialement proposé. En cas de contre-indication à la métastasectomie, la SBRT et la RFA peuvent être proposées.

#### **4- Problématique de la définition de la récidence locale post thérapeutique**

##### **Evaluation radiologique de la réponse tumorale après SBRT.**

Après SBRT pulmonaire, la surveillance repose sur des scanners thoraciques réguliers. Il n'existe pas de consensus quant au rythme des imageries qui peuvent être réalisées tous les 3 à 6 mois pendant 1 an puis tous les 6 à 12 mois pendant 3 ans, puis de façon annuelle <sup>75</sup>.

Cependant, l'évaluation scannographique de la réponse après SBRT est fréquemment rendue difficile par la présence d'une réaction inflammatoire locale induite par l'irradiation à forte dose. Ces réactions sont différentes de celles induites par une radiothérapie conventionnelle et peuvent évoluer jusqu'à 2 ans après le traitement par SBRT <sup>32</sup>. Elles sont décrites chez 62% des patients à la phase aiguë et 91% des patients de façon tardive (6 mois après le traitement)<sup>75</sup>.

Le changement de fractionnement en radiothérapie de type SBRT a bouleversé les critères radiologiques d'évaluation tumorale.

Dans cette situation post SBRT, l'évaluation de la réponse basée uniquement sur les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) habituels, prenant en compte la mesure du diamètre des lésions cibles, paraît peu adaptée : l'augmentation du diamètre de la lésion après SBRT ne correspond pas systématiquement à une progression tumorale mais peut correspondre à une réaction post-radique.

|                   | <b>Lésions cibles</b>   | <b>Lésions non cibles</b>                                |
|-------------------|---|--|
| Réponse Complète  | Disparition et adénopathie < 10mm   | Disparition  |
| Réponse Partielle | Diminution > 30% de la somme des grands diamètres des lésions cibles                | Non progression  |
| Maladie Stable    | Ni réponse, ni progression  | Non progression  |
| Progression       | Augmentation > 20% et > à 5 mm de la sommes des grands diamètres des lésions cibles | Progression indiscutable de la taille ou nouvelle lésion |

*Tableau 2 : Critères RECIST*

Il a été démontré que l'évaluation de la réponse basée uniquement sur les critères RECIST présentait un fort taux de faux positifs et une faible valeur prédictive positive <sup>24</sup>.

Plusieurs articles concernant l'évaluation scannographique post SBRT pulmonaire ont été publiés <sup>24,32,75-81</sup> : face à l'apparition de ces nouvelles modifications radiologiques propres au traitement hypofractionné, plusieurs auteurs ont tenté de trouver des critères scannographiques en complément des critères RECIST, pouvant guider l'évaluation locale après SBRT pulmonaire.

Les articles de Peulen et al.<sup>79</sup> et Huang et al. <sup>77</sup> ont analysé des scanners thoraciques d'évaluation post SBRT avec, comme critère définissant la récurrence, la preuve histologique par biopsies.

Les critères significatifs retrouvés dans les deux études sont :

- Augmentation du volume de l'opacité initiale (critères RECIST 1.1);
- Augmentation séquentielle du volume de l'opacité : définie comme trois augmentations volumiques de la lésion avec un intervalle de trois mois ;
- Augmentation du volume de l'opacité après 12 mois ;
- Aspect bombant des contours de la condensation;
- Disparition de l'aspect linéaire des contours ;
- Perte du bronchogramme aérien;
- Augmentation du plus grand diamètre cranio-caudal.

Il reste aujourd'hui très complexe de poser le diagnostic radiologique de récurrence. Ainsi, en cas de suspicion scannographique de maladie résiduelle ou récurrente, la réalisation d'un TEP-scanner est recommandée <sup>28,32,82</sup> (tomographie par émission de positrons). Enfin, la preuve histologique peut être recherchée si le risque lié au geste de biopsie est acceptable <sup>32,81</sup>.

Il est important de noter qu'aucune attitude standard n'est reconnue. Toute stratégie diagnostique doit être décidée en RCP (réunion de concertation pluri disciplinaire).

#### Définition de la récurrence locale

L'évaluation de la réponse tumorale et du contrôle local après irradiation stéréotaxique à forte dose est difficile. La définition du contrôle n'est pas toujours explicite, ni homogène dans la

littérature. Le plus souvent, il est défini par l'absence de récurrence locale <sup>81</sup>.

Hors, il paraît essentiel de différencier récurrence locale ou maladie résiduelle des réactions inflammatoires ou cicatricielles post-radiques; afin de ne pas proposer de traitement de rattrapage potentiellement toxique et risqué à un patient présentant en réalité une maladie contrôlée. Et inversement, ne pas méconnaître une récurrence locale tant qu'elle reste accessible à un second traitement local curateur.

La certitude diagnostic d'échec thérapeutique ou de récurrence locale repose sur l'analyse histologique de biopsies. Cette confirmation doit idéalement précéder un éventuel second traitement de rattrapage. Cependant, nombre de patients traités par SBRT ne peuvent pas subir de biopsies pour des raisons de comorbidités importantes. De plus, l'interprétation anatomopathologique d'une biopsie pulmonaire en territoire irradié peut se révéler difficile <sup>83</sup>.

En effet, dans leur étude portant sur la SBRT de cancers broncho-pulmonaires primitifs inopérables, Timmerman et al ont réalisés des biopsies chez 17 patients suspects de récurrence locale. Seulement 3 biopsies retrouvaient des cellules tumorales <sup>23</sup>.

En pratique, la récurrence locale est souvent suspectée sur des modifications de l'imagerie scannographique de surveillance, étayée ensuite par une imagerie métabolique puis discutée en RCP. En l'absence de prélèvement histologique réalisable, le diagnostic final repose sur l'analyse pluridisciplinaire de l'évolution de l'aspect de la lésion sur les imageries (TDM et TEP) successives à quelques mois d'intervalle.

## **5- Imagerie fonctionnelle par tomographie par émission de positrons (TEP) scanner et cancer broncho-pulmonaire**

L'imagerie fonctionnelle par TEP couplée à l'imagerie anatomique par scanner repose sur l'injection d'un radiotraceur (18 Fluorodésoxyglucose = 18FDG) permettant d'obtenir une imagerie qui reflète le métabolisme du glucose dans l'organisme du patient.

Une fixation du 18 FDG reflète une consommation accrue de glucose par les cellules. Les cellules tumorales malignes présentent dans la majorité des cas, une consommation de glucose accrue du fait de leur croissance et multiplication rapide. Cependant, des pathologies non tumorales peuvent également entraîner une fixation de FDG, en particulier les maladies inflammatoires ou infectieuses.

La donnée majoritairement utilisée en clinique est la valeur de SUV (standardized uptake value): mesure relative de la fixation du radiotraceur 18FDG, normalisée par l'activité injectée et le poids du patient. Le  $SUV_{max}$  est la valeur la plus élevée de SUV dans un voxel de la région d'intérêt définie. En cancérologie pulmonaire, l'imagerie TEP-scanner est couramment utilisée.

Elle est recommandée dans le bilan d'extension initial des tumeurs résécables chez les patients opérables<sup>8,84</sup>. Cela permet de rechercher une extension métastatique ganglionnaire ou à distance qui modifierait la prise en charge thérapeutique en contre indiquant la chirurgie.

Elle est utile également dans la délinéation des volumes cibles macroscopiques en radiothérapie<sup>85</sup>. Il est recommandé de fusionner les images TEP-scanner et scanner de simulation, au mieux en réalisant la TEP-scanner en position de traitement<sup>86,87</sup>. Elle permet de délinéer des volumes tumoraux métaboliquement actifs (BTV = biological target volume) et d'adapter les champs d'irradiation<sup>87</sup>.

Le seuil optimal de l'imagerie TEP et du SUV permettant de définir et de caractériser précisément le volume tumoral est actuellement débattu. L'article de Erdi. et al. a décrit un seuil compris entre 36% et 44% comme assez précis pour apprécier le volume réel des lésions tumorales pulmonaires de plus de 4mL, avec un rapport signal sur bruit élevé<sup>88</sup>. Récemment, S Thureau et al. décrivent qu'un seuil situé entre 40% et 50% du  $SUV_{max}$  est couramment



utilisé<sup>85</sup>.

Dans le cadre de la radiochimiothérapie pulmonaire 3D pour les tumeurs localement avancées, l'imagerie métabolique à 40Gy semble intéressante comme facteur prédictif de la réponse tumorale locale et de la survie globale des patients (en particulier la modification de l'hétérogénéité métabolique tumorale)<sup>89</sup>.

Dans une étude prospective sur 77 patients (RTEP2 ; NCT01261598), l'impact pronostique de la TEP-FDG réalisée à 42Gy sur la probabilité de survie globale à 1 an a été rapporté<sup>90</sup>.

Plusieurs auteurs se posent actuellement la question du bénéfice éventuel de l'escalade de dose, guidée par l'imagerie TEP, en cours de radiochimiothérapie pulmonaire.

L'essai RTOG 1106 a pour but de déterminer si l'utilisation de la TEP réalisée entre 40 et 46Gy couplée à l'augmentation de dose dans les volumes hypermétaboliques peut améliorer le taux de survie sans récurrence locale à 2 ans, chez les patients atteints de CBNPC de stade III. Les inclusions ont été closes en août 2017.

L'essai randomisé, de phase II III, RTEP7-IFCT1402 est également en cours, chez les patients présentant un CBNPC de stade III. Il permettra de répondre à la question de l'intérêt d'une escalade de dose jusqu'à 74Gy par radiothérapie adaptative, dans un volume tumoral actif identifié sur une imagerie TEP à 42Gy.

Certaines études ont rapporté la valeur pronostique des données TEP-FDG post thérapeutiques sur la réponse tumorale et la survie globale des patients traités par SBRT pulmonaire.

Elles décrivent comme réponse métabolique normale une diminution de la valeur du  $SUV_{max}$  par rapport à sa valeur de départ. Le seuil de  $SUV_{max}$  à 5 paraît être un bon critère permettant d'indiquer une suspicion de récurrence locale. Il est associé, à 3 - 6 mois à une valeur prédictive négative de 75% et une valeur prédictive positive de 83%<sup>32</sup>.

Cependant, la fixation accrue de FDG peut simplement refléter un processus inflammatoire local banal après irradiation pulmonaire à forte dose, surtout dans les 6 premiers mois<sup>83</sup>.

D'autres auteurs se sont donc intéressés à la valeur pronostique des données métaboliques des TEP-scanner réalisés avant le début de l'irradiation thoracique <sup>91-93</sup>.

La méta analyse récente de Min Dong et al a mis en évidence que la valeur de SUV<sub>max</sub> pré-SBRT semble être prédictive, de façon significative, de la survie globale et du contrôle local <sup>91</sup>. Ainsi, les patients dont le cancer présente un fort SUV<sub>max</sub> pré traitement auraient une moins bonne survie globale, un moins bon contrôle local et à distance.

Les paramètres TEP volumiques pré thérapeutiques tels que le MTV (Metabolic Tumor Volume - volume métabolique tumorale ) et le TLG (Total Lesion Glycolysis – Glycolyse totale de la lésion) semblent quant à eux associés de façon significative à la survie sans maladie <sup>94</sup> et au contrôle local <sup>95</sup>.

Une méta analyse récente indiquerait que les patients présentant des valeurs pré thérapeutiques élevées de MTV ont 2,71 fois plus de risque d'évènements (maladie, récurrence, progression) et 2,31 fois plus de risque de décès, et cela de façon significative. De façon similaire, les patients qui présentent des valeurs pré thérapeutiques élevées de TLG ont 2,35 fois plus de risque d'évènements (maladie, récurrence, progression) et 2,43 fois plus de risque de décès <sup>96</sup>.

Cependant, aucun seuil n'a pu être déterminé pour classer les valeurs MTV et TLG en "élevées" ou "faibles".

## **6- Prise en charge de la récurrence locale après SBRT.**

Contrairement au traitement de rattrapage d'une récurrence locale après chirurgie première, pour laquelle des traitements tels que la réintervention chirurgicale <sup>10</sup> ou la radiothérapie <sup>97</sup> peuvent se discuter ; le traitement après SBRT première est un vrai dilemme <sup>7</sup>.

En effet, la majeure partie des patients ayant reçu un traitement de SBRT pulmonaire sont initialement inopérables. Cependant, renouveler un traitement de type radiothérapie augmente les risques de toxicité.

A notre connaissance, il n'existe aucun consensus de prise en charge thérapeutique en cas de récurrence locale après un premier traitement de type SBRT. Plusieurs options, curatives ou palliatives, peuvent se discuter en réunion pluridisciplinaire, au cas par cas.

### **Chirurgie**

De rares patients sélectionnés peuvent être candidats à une chirurgie de rattrapage en cas de forte suspicion de récurrence ou de récurrence confirmée sur biopsie, après SBRT <sup>32,98-100</sup>. En outre, certains patients considérés comme opérables initialement mais ayant refusé l'intervention chirurgicale, peuvent prétendre à une chirurgie de rattrapage. Celle-ci a fait l'objet d'études et paraît réalisable de façon sûre <sup>75</sup>.

Dans leur étude rétrospective, Hamaji Et al. rapportent, sur 12 patients sélectionnés ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage d'une récurrence locale prouvée histologiquement après SBRT, un taux de survie globale à 5 ans après récurrence de 79,5%, IC 95% [44,6 – 94,9%] , un taux de survie spécifique à 5 ans après récurrence de 90,9%, IC 95% [56,1 – 98,7%] <sup>98</sup>. Le taux de mortalité post-opératoire était de 0% et le taux de morbidité de 25%.

Une plus grande série du MD Anderson (37 patients) conclut que la chirurgie de rattrapage est une option raisonnable <sup>99</sup>. A noter que plus de 90% de leur cohorte a été traitée par thoracotomie.

### Réirradiation en conditions stéréotaxiques

Une nouvelle irradiation en conditions stéréotaxiques est une option thérapeutique à considérer chez les patients non opérables présentant une récurrence locale après une première irradiation à forte dose <sup>101,102</sup>. Il semble que celle-ci soit réalisable de façon sûre et efficace pour des lésions périphériques, de diamètre inférieur à 5cm, ayant déjà reçu une dose équivalente de 100Gy <sup>103</sup>.

Cependant, la dose d'irradiation préalablement reçue doit être prise en compte pour la seconde SBRT afin de ne pas dépasser les doses de tolérance des organes sains adjacents. De plus, la localisation tumorale centrale sera un facteur limitant pour proposer une seconde irradiation à dose efficace.

Kilburn et al décrivent dans leur série un cas de toxicité de grade 5 par fistule œso-aortique après ré-irradiation en conditions stéréotaxiques d'une tumeur centrale <sup>102</sup>.

### Radiofréquence

La radiofréquence peut également être envisagée, après discussion avec l'équipe de radiologues interventionnels. La revue de la littérature n'a pas permis de retrouver d'étude portant sur le traitement par radiofréquence de lésions pulmonaires précédemment traitées par SBRT.

En 2012, Schoellnast et al. ont analysé leur cohorte rétrospective de traitement de rattrapage par RFA après, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie conventionnelle ou traitements combinés. La survie globale médiane était de 21 mois. La survie médiane sans progression de 8 mois et le taux de seconde progression locale de 46%. Le délai moyen jusqu'à progression locale était de 14 mois <sup>22</sup>.

L'équipe de Cheng M. et al. a rapporté en 2016 leur expérience rétrospective de radiofréquence après radiothérapie conventionnelle chez 12 patients. Ils rapportent un taux de pneumothorax de 29%. Le taux de seconde récurrence locale était de 50%, parmi lesquels, 83% des patients ont pu bénéficier d'un second geste de radiofréquence. Le délai moyen jusqu'à progression locale était de 14 mois <sup>12</sup>.

Au terme de cette revue de la littérature, il apparaît clair que la SBRT prend toute sa place

dans le traitement des CNBPNC de stade précoce sans envahissement ganglionnaire, chez les patients contre indiqués à la résection chirurgicale. Néanmoins la surveillance radiologique post thérapeutique reste d'interprétation difficile et l'affirmation d'une récurrence très complexe. En cas de doute sur une récurrence locale, la mise en place d'une seconde thérapeutique locale peut entraîner un sur-traitement chez ces patients fragiles et être responsable d'effets secondaires majeurs.

#### **OBJECTIF DE L'ETUDE :**

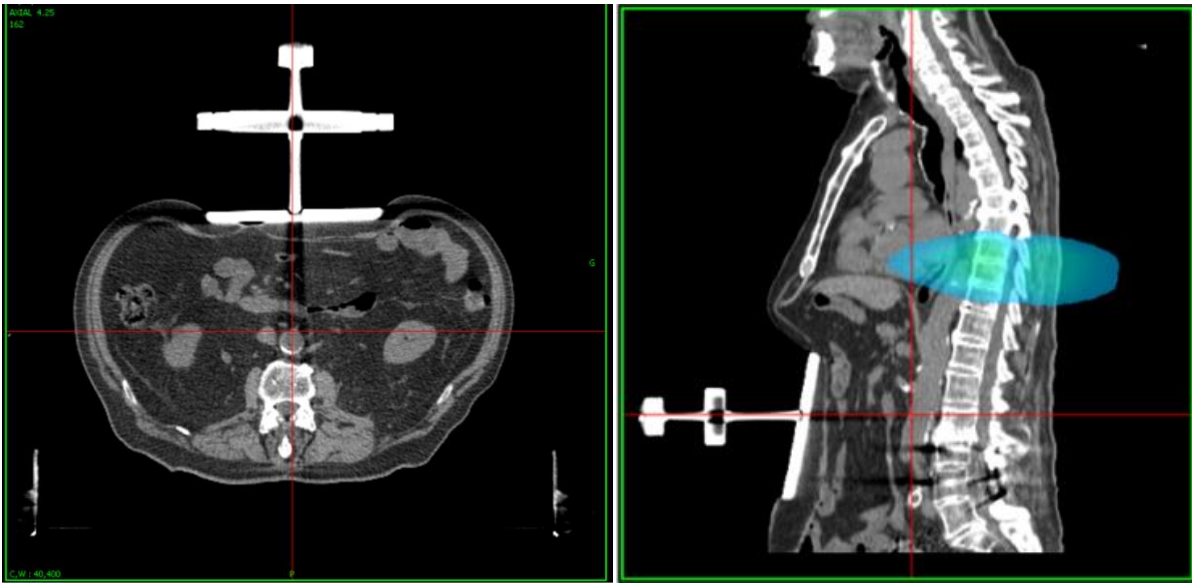
Compte tenu de l'apport potentiel du TEP en tant que facteur diagnostique et pronostique pour le CBNPC, nous avons souhaité, dans notre étude, créer un test composite, regroupant des critères scannographiques post SBRT et des critères métaboliques pré SBRT, permettant d'aider la stratégie thérapeutique post SBRT pulmonaire des patients présentant un doute de récurrence locale. L'objectif étant de limiter les investigations et seconds traitements invasifs ou à fort risque de complications, dans cette population de patients souvent âgés et porteurs de multiples comorbidités.

## **MATERIEL ET METHODE**

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique portant sur les patients de l'APHM traités par SBRT pulmonaire entre Février 2011 et Juillet 2016 pour un cancer broncho-pulmonaire localisé ou une oligométastase pulmonaire, quel que soit le primitif. Seuls ont été inclus les patients ayant réalisé un TEP scanner dans les 3 mois et demi précédents le début de l'irradiation. L'absence de preuve histologique de malignité n'était pas un critère d'exclusion, si le risque médical du geste invasif nécessaire pour la biopsie était jugé trop élevé. Toutes les indications d'irradiations stéréotaxiques devaient être validées en réunion de concertation pluridisciplinaire comprenant un chirurgien thoracique, un oncologue pneumologue, un radiologue et un radiothérapeute. Les patients étaient exclus de l'étude si leur surveillance régulière post thérapeutique n'était pas accessible et analysable (perdus de vue, surveillance hors établissement). Les données de toxicités ont été gradées selon la classification de CTCAE V3.04 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – classification des effets indésirables du grade 1 : léger au grade 5 : décès lié à l'évènement indésirable).

### **Radiothérapie en conditions stéréotaxiques pulmonaire.**

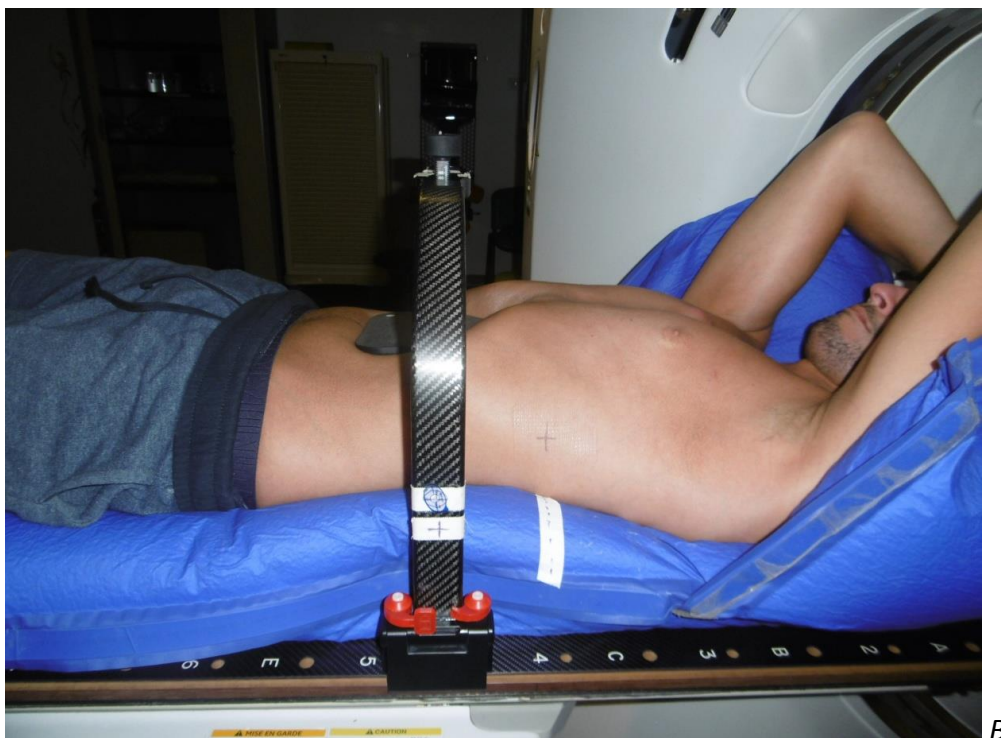
Le traitement de radiothérapie de type SBRT a été effectué de manière homogène sur le système Accuray® TomoTherapy® en photon de 6 MV (MegaVoltage). Tous les patients étaient positionnés sur un matelas de contention de type Blue bag rempli de micro billes sous vide, les bras au-dessus de la tête. Une compression abdominale a été utilisée afin de réduire l'amplitude des mouvements de la lésion cible durant le cycle respiratoire. Quatre scanners de simulation par patient étaient réalisés avec différentes épaisseurs de coupe et vitesses d'acquisition afin de mesurer de manière objective les mouvements respiratoires de la lésion. Le GTV (Gross Tumor Volume) était contouré sur les coupes axiales de chacun des quatre scanners de simulation. Le résultat de l'addition des quatre GTV a permis d'obtenir l'ITV (Internal Target Volume). La fusion TEP-FDG était réalisée si nécessaire. Une marge isocentrique de 0,5 cm était appliquée pour obtenir le PTV (Planning target volume, volume cible prévisionnel). Les traitements étaient planifiés avec la technologie VoLO™ et calculés grâce à un algorithme de type convolution/superposition. Le contrôle quotidien de la position de la cible (IGRT) était réalisé par MV-CT (MegaVoltage Cone Beam) et approuvé par un médecin radiothérapeute au moment de chaque séance de traitement.



A



B



*Figure 7 : Compression abdominale appliquée lors de la préparation et de la délivrance du traitement stéréotaxique afin de diminuer l'amplitude des mouvements respiratoires (A: scannographie, B: photographies).*

#### TEP-FDG: réalisation et paramètres

Afin de s'affranchir des difficultés et biais d'interprétation des données métaboliques après SBRT, nous avons souhaité étudier dans notre cohorte, les données TEP recueillies avant le début de l'irradiation pulmonaire en conditions stéréotaxiques.

Toutes les données métaboliques ont été recueillies de façon rétrospective et homogène par un médecin nucléariste. L'ensemble des imageries TEP ont été étudié sur une même console à l'hôpital de la Timone.

Chaque patient a bénéficié d'un PET-scanner afin de déterminer les données métaboliques de la lésion à traiter et d'aider la décision de traitement. Après six heures de jeun, le patient recevait une injection de 3MBq/Kg de  $^{18}\text{F}$ FDG (MBq= megabecquerel). Le taux de glycémie capillaire été dosé avant la réalisation de l'examen. L'imagerie été réalisée 50 à 60 min après l'injection intraveineuse de  $^{18}\text{F}$ FDG.



La valeur de SUV (standardized uptake value) est la mesure relative de la fixation normalisée par l'activité injectée et le poids du patient. Elle est obtenue avec la relation suivante:

$SUV = r / (a' / w)$ . Lorsque  $r$  est la concentration d'activité (kBq / ml) mesurée dans une région d'intérêt (region of interest : ROI),  $a'$  est la quantité de FDG injecté (kBq) et  $w$  est le poids du patient (g)<sup>104</sup>.

Le  $SUV_{max}$  est la valeur la plus élevée de SUV dans un voxel de la région d'intérêt définie.

Le  $SUV_{mean}$  est la valeur moyenne de SUV de la région d'intérêt définie.

Le  $SUV_{peak}$  est défini comme le SUV moyen dans une région d'intérêt sphérique de 1 cm<sup>3</sup>, de taille fixe, centrée sur une partie à haute fixation de la lésion tumorale.

Nous avons également choisi d'étudier d'autres paramètres TEP permettant d'apprécier la charge tumorale métabolique active: le volume métabolique tumorale (Metabolic Tumor Volume) et la glycolyse tumorale totale (Total Lesion Glycolysis).

Le  $MTV_{42\%}$  est défini comme le volume de la région d'intérêt définie ayant une valeur de SUV supérieure à 42% du  $SUV_{max}$ . La glycolyse tumorale totale au seuil de 42% ( $TLG_{42\%}$ ) est calculée en multipliant le  $MTV_{42\%}$  et le  $SUV_{peak}$ .

Après analyse de la littérature concernant le seuil optimal de  $SUV_{max}$  pour définir le volume tumoral, nous avons choisi d'utiliser un seuil à 42% du  $SUV_{max}$ .

#### Surveillance scannographique après radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques

Tous les patients ont été suivis régulièrement par scanner thoracique afin d'évaluer la réponse tumorale au traitement. Ceux-ci étaient injectés en l'absence de contre-indication. Toutes les imageries scannographiques de suivi ont été rétrospectivement examinées de façon homogène par un radiologue de l'APHM qui a évalué la présence ou l'absence de plusieurs éléments scannographiques associés à un fort risque de récurrence.

Les éléments scannographiques retrouvés significatifs dans les études et évalués dans notre cohorte étaient :

- Augmentation du volume de l'opacité initiale (critères RECIST 1.1);

- Augmentation séquentielle du volume de l'opacité; définie comme trois augmentations volumiques de la lésion avec un intervalle de trois mois.
- Augmentation du volume de l'opacité après 12 mois ;
- Aspect bombant des contours de la condensation;
- Disparition de l'aspect linéaire des contours ;
- Perte du bronchogramme aérien;
- Augmentation du plus grand diamètre cranio-caudal.

Deux autres critères retrouvés dans la littérature <sup>105</sup> nous ont semblés intéressants à évaluer dans notre cohorte :

- l'apparition d'un épanchement pleural homolatéral ;
- l'augmentation de la taille d'une adénopathie.

#### Définition de la récurrence locale

Le gold standard permettant de définir l'échec du traitement ou la récurrence tumorale locale est la preuve histologique.

Cependant, dans notre cohorte, il y avait peu de preuve anatomopathologique de récurrence. En effet, nombre des patients traités dans le service présentaient des comorbidités importantes ayant initialement contre indiqué le diagnostic histologique de la lésion et contre indiqué la prise en charge chirurgicale standard.

Nous avons donc défini, sur des critères scannographiques et/ou TEP, la présence d'une récurrence locale ou l'échec thérapeutique pour chacun des patients. Chaque scanner thoracique de surveillance de chaque patient a donc été relu par le radiothérapeute du service de l'APHM, spécialisé en irradiation thoracique en conditions stéréotaxiques. La récurrence locale a été définie de manière homogène, comme une lésion croissante au sein de la zone traitée (PTV) sur des examens séquentiels de suivi scannographique et/ou la présence d'un hypermétabolisme TEP, ne pouvant être clairement attribuable à une réaction pulmonaire post

radique aiguë ou tardive. Ceci en tenant compte de l'évolution clinique ultérieure. La réalisation d'un second traitement de radiothérapie était considérée comme une situation de récurrence locale. Chaque patient a été classé comme présentant une récurrence locale, ou ne présentant pas de récurrence locale. Certains patients n'ont pu être classés dans l'une des deux catégories car l'aspect local de leur lésion ne permettait pas de distinguer la rechute locale et les lésions pulmonaires bénignes induites par l'irradiation à fortes doses.

### Analyses statistiques

La survie globale correspondait au délai entre la date de début de la SBRT et la date des dernières nouvelles. (Date de décès ou dernière date de suivi).

Nous avons obtenu les délais de survie sans récurrence locale et sans récurrence à distance en calculant les délais entre la date de début d'irradiation et la rechute locale et le délai entre la date de début d'irradiation et la rechute à distance.

Les patients qui n'ont pas présentés de récurrence locale ou à distance et qui ne sont pas décédés ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Toutes les variables quantitatives telles que les données métaboliques TEP ont été soumises à une analyse par courbes ROC afin de déterminer, pour chacune d'elle, un seuil optimal correspondant aux meilleurs taux du couple spécificité - sensibilité.

Les critères métaboliques binaires obtenus ainsi que les critères scannographiques ont ensuite été testés en analyses univariées. Les différences ont été considérées comme significatives si  $p < 0,05$ .

Les critères significativement associés à la récurrence locale en analyse univariée ont été associés pour créer un test d'aide à la prise en charge thérapeutique post SBRT. Chaque variable présente pour un patient correspondait à un score de 1 point. Une courbe ROC a ensuite été utilisée pour déterminer la valeur seuil du score combinant la meilleure sensibilité et spécificité.

## **RESULTATS**

Entre février 2011 et juillet 2016, 102 patients ont été traités par SBRT pulmonaire dans le service de radiothérapie de l'hôpital Nord. Quarante-six d'entre eux répondaient aux critères d'inclusions. Sept patients n'ont pas pu être analysés: un pour cause de TEP réalisé avec injection de choline, cinq avaient effectué leur TEP scanner en dehors de l'APHM et un patient a réalisé ses scanners thoraciques d'évaluation en dehors de l'APHM.

Au total, 38 patients ont été inclus dans notre cohorte rétrospective (figure 8).

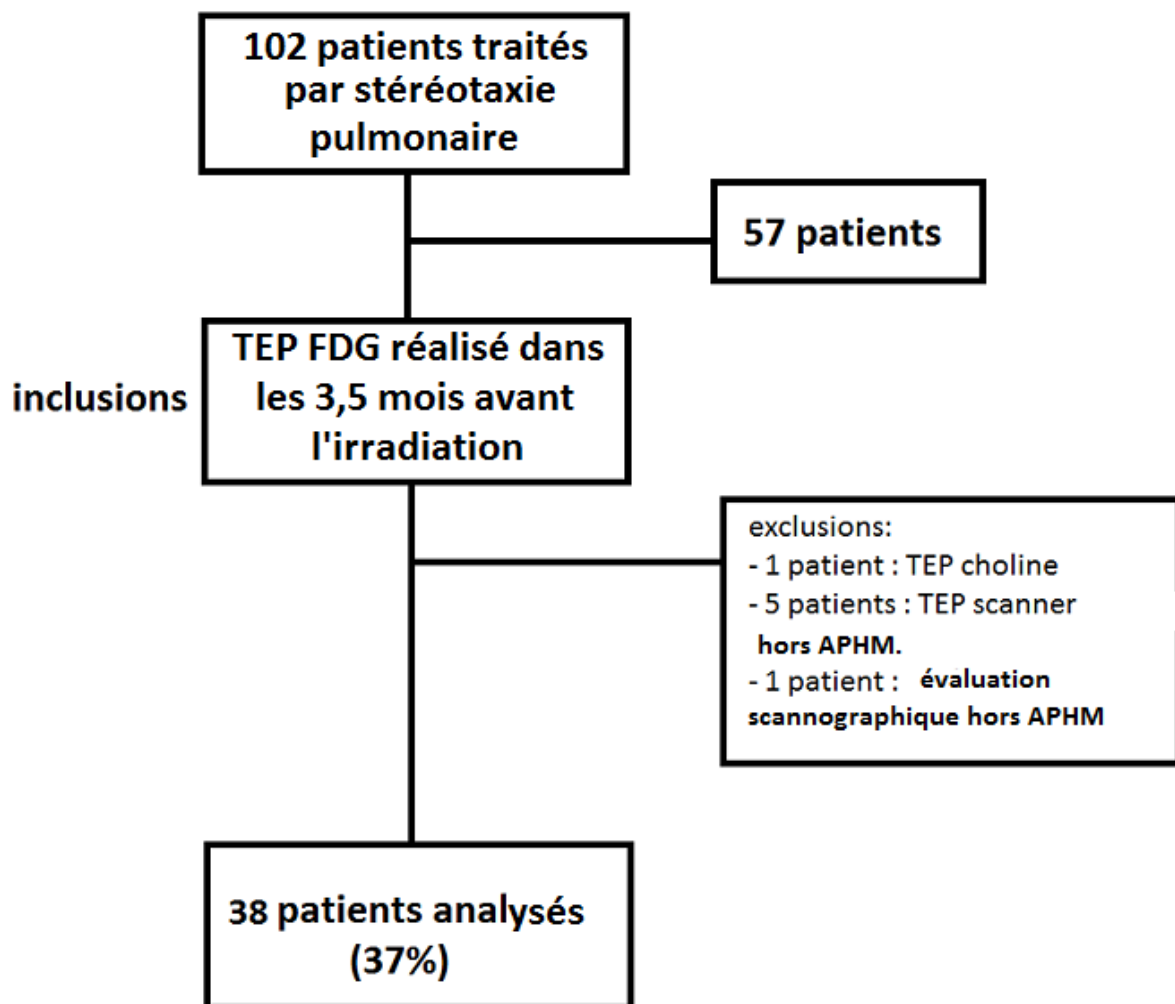


Figure 8 : diagramme de flux d'inclusion de la cohorte.

### Caractéristiques de la population :

Sur les 38 patients de la cohorte analysée : dix (26%) avaient une preuve anatomopathologique de malignité de leur lésion pulmonaire. Quatre patients (11%) avaient un antécédent de radiothérapie thoracique : dont 2 pour cancer du sein, 1 pour cancer de l'œsophage et 1 pour le traitement d'une métastase pulmonaire controlatérale.

L'indication de SBRT a été posée, pour la majorité de la cohorte (27 patients, 71%), devant la présence d'une contre-indication chirurgicale évaluée en réunion de concertation pluridisciplinaire et après consultation avec un chirurgien thoracique. Parmi eux, quatorze (52%) patients présentaient une insuffisance respiratoire. Deux patients avaient refusé la prise en charge chirurgicale au profit de l'irradiation. En raison du caractère rétrospectif de l'analyse, le motif de la contre-indication chirurgicale n'était pas connu pour 9 patients.

Onze patients (29%) ont été traités pour des oligométastases pulmonaires. Parmi eux, il y avait 5 (45%) métastases d'adénocarcinome pulmonaire, 2 (18%) métastases de carcinome épidermoïde pulmonaire, 2 (18%) métastases de carcinome rénal, 1 (9%) métastase de carcinome parotidien et 1 (9%) métastase de léiomyosarcome.

Huit patients classés oligométastatiques ont reçu, avant et après l'irradiation, un traitement systémique (chimiothérapie ou thérapie ciblée), dont 5 de façon concomitante. Trois patients ont reçu une chimiothérapie pour leur carcinome primitif plus d'un an avant la radiothérapie pulmonaire. Un patient a reçu une chimiothérapie quatre mois avant SBRT en raison d'une autre localisation tumorale primitive œsophagienne.

La dose totale de prescription variait de 16 à 60 Gy, en 3 à 9 fractions. Le calcul de la dose biologique effective médiane pour un  $\alpha/\beta$  à 10 (= BED<sub>10</sub>) était de 78Gy (de 22,4 à 132 Gy). Le calcul de la dose équivalente en 2Gy par fraction (équivalent total dose in 2 Gy fraction : EQD2) médiane était de 65Gy (de 18,7 à 110 Gy).

Le délai moyen entre le TEP scanner et le début de l'irradiation stéréotaxique était de 60 jours.

La moyenne des diamètres des lésions traitées était de 20 millimètres.

Toutes les caractéristiques des patients analysés sont présentées dans le tableau 3.

| Caractéristiques                       | Effectifs       | Pourcentages |
|--|-----------------|--------------|
| sexe                                   |                 |              |
| masculin                               | 28              | 74           |
| féminin                                | 10              | 26           |
| âge                                    | 69 ans (49; 90) |              |
| tabagisme                              | 25              | 66           |
| diabète                                | 7               | 18           |
| antécédents cardio-vasculaires         | 27              | 71           |
| statut OMS                             |                 |              |
| 0                                      | 17              | 45           |
| 1                                      | 9               | 24           |
| 2                                      | 4               | 11           |
| 3                                      | 0               | 0            |
| 4                                      | 0               | 0            |
| non connu                              | 8               | 21           |
| cancer pulmonaire primitif             | 27              | 71           |
| oligométastase pulmonaire              | 11              | 29           |
| tumeur centrale                        | 11              | 29           |
| tumeur périphérique                    | 27              | 71           |
| lobe supérieur                         | 20              | 53           |
| lobe moyen                             | 3               | 8            |
| Lobe inférieur                         | 11              | 29           |
| hile                                   | 4               | 11           |
| poumon droit                           | 21              | 55           |
| poumon gauche                          | 17              | 45           |
| preuve histologique (biopsie)          | 10              | 26           |
| imagerie cérébrale (IRM ou TDM)        | 24              | 63           |
| antécédent de radiothérapie thoracique | 4               | 11           |

*Tableau 3 : caractéristiques de la cohorte étudiée.*

### Données de survie

Les données de survie ont pu être analysées pour 34 patients. Pour les 4 patients restants, l'évaluation locale post irradiation stéréotaxique était complexe et n'a pas permis de distinguer une récurrence locale d'une réaction pulmonaire post radique bénigne.

La survie globale à 1 et 3 ans était respectivement de 88.9% et 42.2 %. La survie sans récurrence locale à 1 et 3 ans était respectivement de 89.1% et 62.5%. Le délai médian de survie sans récurrence locale n'était pas atteint. Le délai médian sans récurrence métastatique était de 30 mois, IC 95% [16 - 43].

Les courbes de survie globale, survie sans récurrence locale et à distance sont illustrées par les figures 9, 10 et 11.

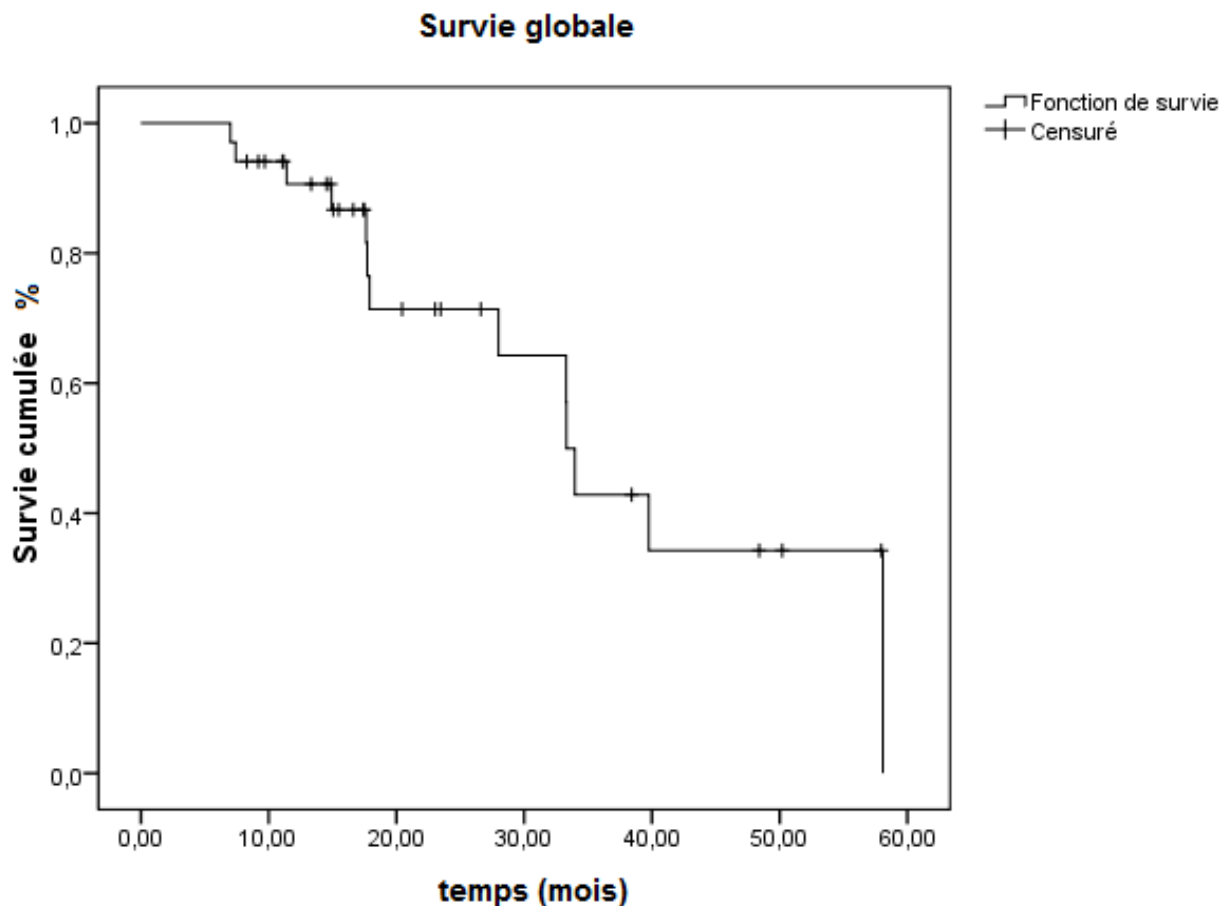


Figure 9 : Courbe de survie globale.

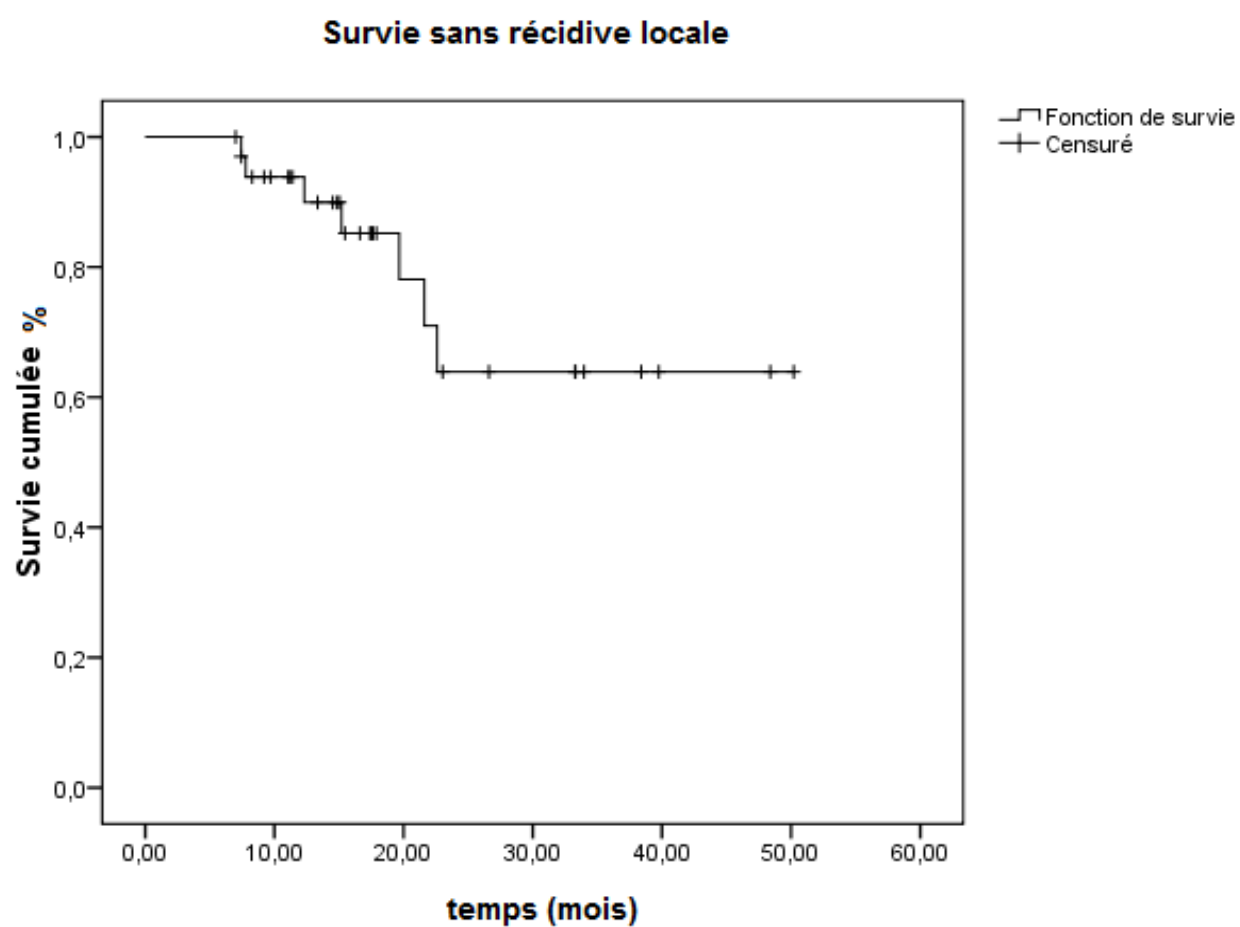


Figure 10 : Courbe de survie sans récurrence locale.



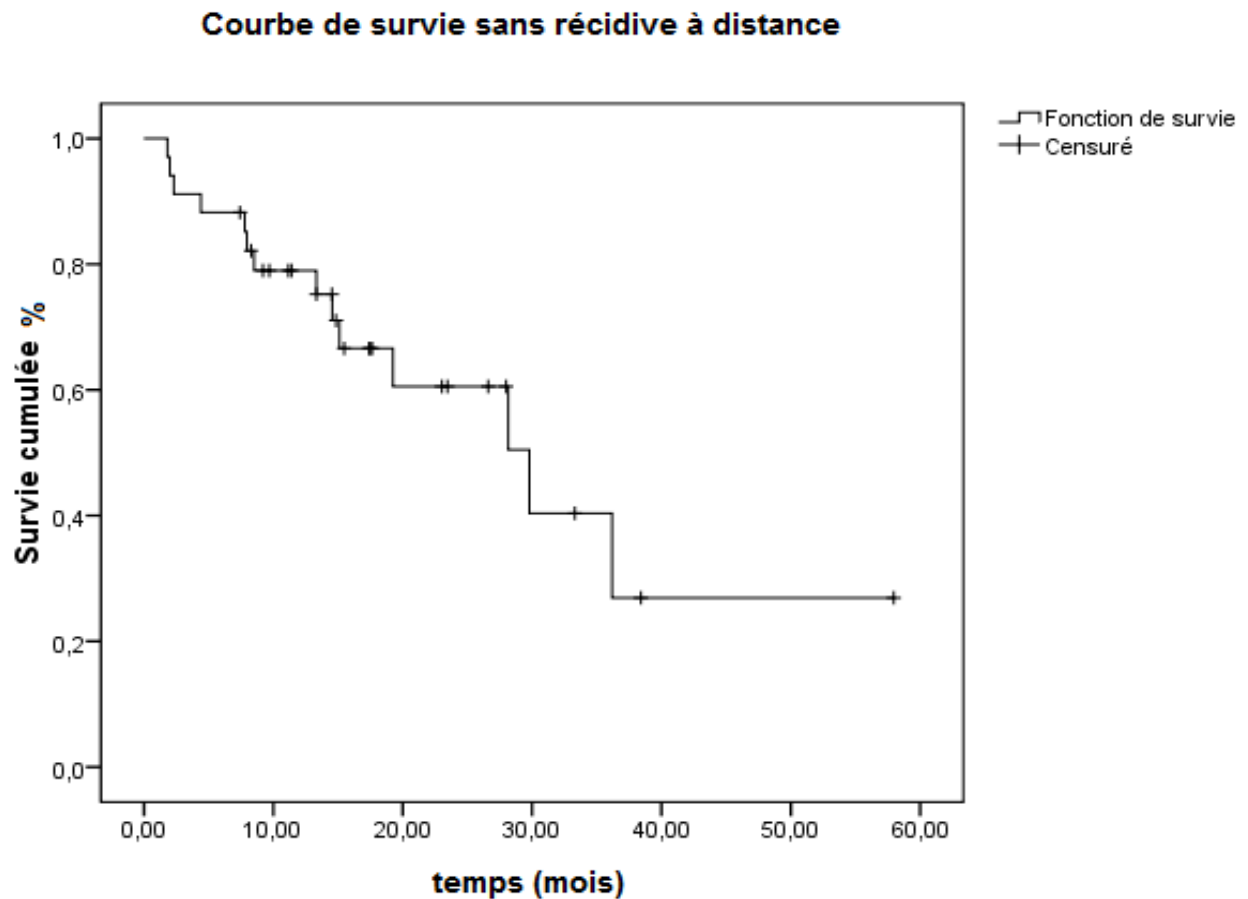


Figure 11 : Courbe de survie sans récidive métastatique.

Sept patients ont présenté une récidive locale (20,6%). Les doses médianes de BED<sub>10</sub> et EQD2 de ces patients étaient respectivement de 67 et 56 Gy.

#### Données de toxicité

Nous n'avons relevé aucune toxicité de grade 4. Un patient a présenté une pneumopathie de grade 5, de type détresse respiratoire. Deux patients ont présenté une hémoptysie dont le grade n'a pas été rapporté, mais n'entraînant pas d'hospitalisation.

Toutes les données de toxicité ont été rapportées au tableau 4.

| CTCAE 4.03                     | effectif | Pourcentage (%) |
|--------------------------------|----------|-----------------|
| Dyspnée                        |          |                 |
| 0                              | 26       | 68,4            |
| I                              | 4        | 10,5            |
| II                             | 5        | 13,2            |
| III                            | 2        | 5,3             |
| IV                             | 0        | 0               |
| V                              | 1        | 2,6             |
| Toux                           |          |                 |
| 0                              | 29       | 76,3            |
| I                              | 7        | 18,4            |
| II                             | 2        | 5,3             |
| III                            | 0        | 0               |
| IV                             | 0        | 0               |
| V                              | 0        | 0               |
| Pneumopathie                   |          |                 |
| 0                              | 37       | 97,4            |
| II                             | 0        | 0               |
| III                            | 0        | 0               |
| IV                             | 0        | 0               |
| V                              | 1        | 2.6             |
| Douleur de la paroi thoracique |          |                 |
| 0                              | 34       | 89,5            |
| I                              | 2        | 5,3             |
| II                             | 2        | 5,3             |
| III                            | 0        | 0               |
| IV                             | 0        | 0               |
| V                              | 0        | 0               |

Tableau 4: Description des différentes toxicités retrouvées, gradées selon la classification

CTCAE4.03. 0= absence d'évènement indésirable.

### Analyses univariées et création du test

Les caractéristiques cliniques des patients, les données métaboliques pré-stéréotaxiques et les données morphologiques des scanners d'évaluation post-traitement ont été incluses dans les analyses univariées. Les données métaboliques pré-stéréotaxiques quantitatives continues ont été seuillées grâce aux courbes ROC. (Tableau 5)

| Données métaboliques | seuils  |
|----------------------|---------|
| SUV <sub>max</sub>   | ≥ 5,46  |
| SUV <sub>mean</sub>  | ≥ 3,49  |
| SUV <sub>peak</sub>  | ≥ 4,95  |
| MTV                  | ≥ 4,91  |
| TLG                  | ≥ 31,47 |

*Tableau 5 : Seuils des différentes données métaboliques (TEP) obtenus par courbes ROC.*

Sept variables étaient associées de façon significative ( $p < 0,05$ ) à la récurrence locale. Celles-ci sont listées dans le tableau 6. Elles ont été associées afin de créer un test d'aide diagnostique. (Tableau 7) Il a été attribué un score de 1 pour chacune des sept variables présentes pour un patient. Le score total varie donc de 0 à 7 points.

| Variables significatives                          | Valeur p | Odd ratio | Intervalle de confiance à 95% |
|---|----------|-----------|-------------------------------|
| Augmentation séquentielle du volume de l'opacité  | 0.034    | 12.00     | 1.199 – 120.077               |
| Augmentation du plus grand diamètre cranio-caudal | 0.013    | 19.2      | 1.844 – 199.937               |
| Aspect bombant des contours de la condensation    | 0.019    | 10.625    | 1.484 – 76.061                |
| SUV <sub>peak</sub> ≥ 4,95                        | 0.010    | 13.125    | 1.853 – 92.958                |
| SUV <sub>mean</sub> ≥ 3,49                        | 0.007    | 14.375    | 2.038 – 101.398               |
| SUV <sub>max</sub> ≥ 5,46                         | 0.014    | 11        | 1.635 – 73.970                |
| Sexe : Féminin                                    | 0.014    | 11        | 1.635 – 73.970                |

Tableau 6 : données significatives en analyse univariée ( $p < 0,05$ )

|   |                     |        |
|---|---------------------|--------|
| Augmentation séquentielle du volume de l'opacité  | OUI<br>NON          | 1<br>0 |
| Augmentation du plus grand diamètre cranio-caudal | OUI<br>NON          | 1<br>0 |
| Aspect bombant des contours de la condensation    | OUI<br>NON          | 1<br>0 |
| SUV <sub>peak</sub>                               | ≥ 4.95<br>< 4.95    | 1<br>0 |
| SUV <sub>mean</sub>                               | ≥ 3.495<br>< 3.495  | 1<br>0 |
| SUV <sub>max</sub>                                | ≥ 5.465<br>< 5.465  | 1<br>0 |
| Sexe  | Féminin<br>Masculin | 1<br>0 |
| Somme   |                     |        |

Tableau 7 : Test final. Score de 0 à 7.

L'analyse univariée de ce test montrait qu'il était associé de façon significative à la récurrence locale avec  $p = 0,005$  et un Odds Ratio de 2,351 ; IC 95% [1,302-4,246].

L'aire sous la courbe ROC (AUC) était de 0,907 (figure 12). Le seuil défini par la courbe ROC était de 2,5. Avec ce seuil à 2,5 points, le score présentait une sensibilité de 100% et une spécificité de 77,8%. Sa valeur prédictive positive (VPP) était de 53,8% et sa valeur prédictive négative (VPN) était de 100%.

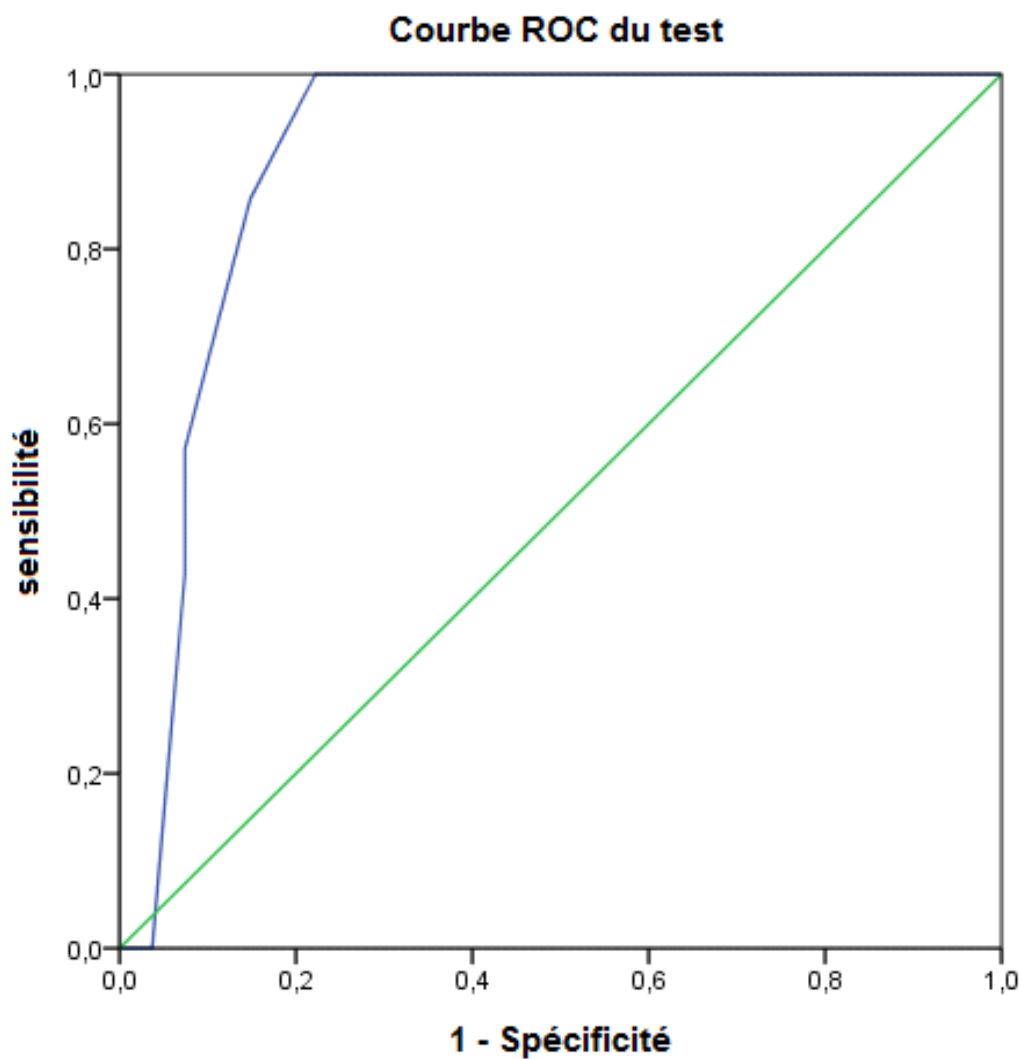


Figure 12 : Courbe ROC du test

Voici comment se présentent les courbes de survie sans récurrence locale des patients classés par sous-groupes en fonction du résultat du test (Figure 13). Les moyennes respectives de survie sans récurrence locale pour ces deux groupes étaient de 48 et 27 mois. La médiane de survie sans récurrence locale n'a pas été atteinte chez les patients ayant un score de test  $<2,5$ . Pour ceux ayant un score  $\geq 2,5$ , elle était de 22 mois.

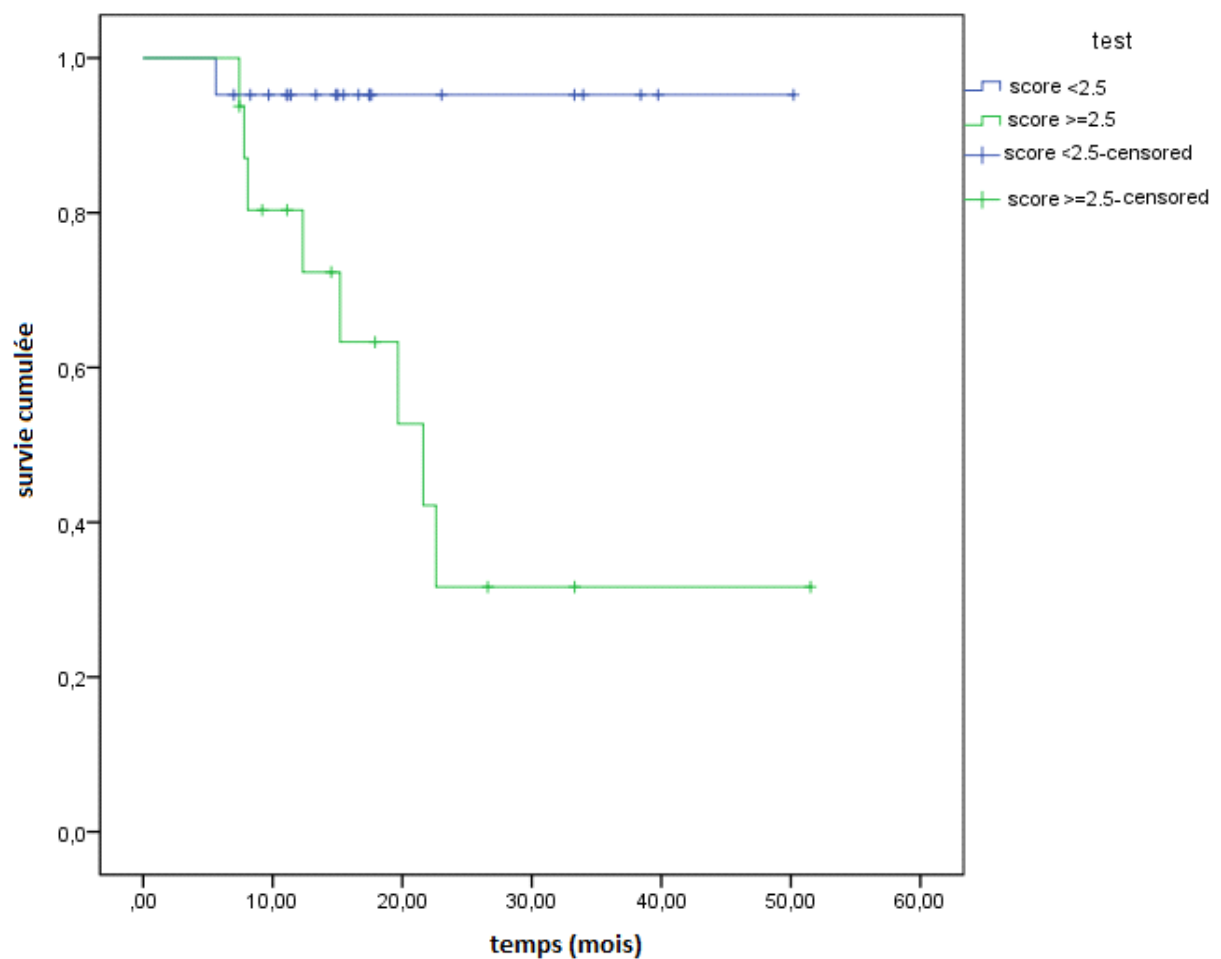


Figure 13 : courbe de survie sans récurrence locale en fonction du score du test.

## **DISCUSSION**

Notre étude est un travail monocentrique rétrospectif. Toutes les imageries scannographiques de chaque patient ont fait l'objet d'une relecture par un même radiologue. Tous les paramètres d'imagerie nucléaire ont été calculés par un seul opérateur.

Ce travail nous a permis de créer un outil qui, une fois validé sur une cohorte indépendante, devrait permettre d'aider les cliniciens dans le suivi et la surveillance des patients traités par radiothérapie hypofractionnée pulmonaire en conditions stéréotaxiques.

Nous avons créé un test composé de 7 paramètres significativement associés au risque de rechute locale post-SBRT. Sont associés 3 paramètres morphologiques scannographiques post thérapeutiques, 3 paramètres métaboliques pré thérapeutiques et un paramètre clinique.

Avec une valeur prédictive négative de 100%, cet outil a pour but de limiter les investigations et seconds traitements invasifs chez les patients dont la lésion associe peu de caractéristiques en faveur d'une récurrence. Ceci paraît essentiel dans le sous-groupe de patients non opérables, présentant un nodule broncho pulmonaire malin (primitif ou secondaire) isolé, souvent âgés et porteurs de multiples comorbidités.

C'est, à notre connaissance, le seul test de ce type décrit dans la littérature.

Dans notre série, nous retrouvons un taux de contrôle local inférieur à celui décrit dans la littérature. Plusieurs raisons peuvent expliquer que les données de survie décrites ne soient pas comparables à celles des séries de SBRT pulmonaire rapportées dans la littérature.

Notre cohorte est composée d'un petit effectif de patients et traitements, hétérogènes, essentiellement sélectionnés sur la réalisation d'un TEP scanner dans un délai pré thérapeutique défini. La sélection des patients sur le critère de réalisation du TEP pré thérapeutique, a conduit à exclure un nombre non négligeable de patients. La cohorte de patients analysée n'est ainsi plus représentative de la totalité de la population traitée par SBRT pulmonaire à l'APHM.

Le temps d'inclusion s'étale sur les 5 premières années de mise en place du traitement par SBRT des lésions pulmonaires isolées, non opérables, à l'APHM. Il existe donc une

hétérogénéité de prescription correspondant à une courbe d'apprentissage progressive de la technique au sein du service de radiothérapie. Ces différences de prescription et donc d'équivalences biologiques de doses s'expliquent aussi par l'absence de consensus existant et par l'apparition progressive des données internationales de la littérature concernant cette récente technique d'irradiation. De plus, le traitement par SBRT de lésions pulmonaires de localisation centrale amène à diminuer la dose biologique effective délivrée afin de limiter les risques de toxicité médiastinale. Notre étude ne présentait pas de critère d'exclusion selon la localisation tumorale centrale ou périphérique.

Cette hétérogénéité est également présente dans les caractéristiques des patients analysés. En effet, nous avons combiné l'analyse de lésions pulmonaires primitives isolées et celle de lésions métastatiques. De même, certains patients présentant un cancer oligométastatique ont reçu plusieurs modalités de traitement incluant la chimiothérapie systémique.

Ces raisons peuvent expliquer la différence de taux de contrôle local et de données de survie retrouvée entre notre série et celles de la littérature.

Par comparaison, l'équipe de Mercano et al, qui utilise également un traitement SBRT héliçoïdal par TomoThérapie®, décrit un taux de contrôle local à 2 ans de 55,4% tous patients confondus (intentions curatives et palliatives) et de 69,6% pour les patients localisés avec intention curative <sup>106</sup>. Les traitements étaient effectués chez une population de patients sélectionnés. L'ensemble des doses d'irradiation prescrites correspondait, de plus, à des doses biologiques effectives d'au moins 100Gy ( $\alpha/\beta$  10). Ce qui ne correspond pas à la population de notre cohorte.

Les caractéristiques des patients récidivants dans notre série ont été analysées. Les doses d'irradiation biologiques effectives reçues étaient inférieures à celles considérées comme efficaces.

Il convient également d'être conscient des différentes limitations d'interprétation des données de TEP. Le seuillage de l'imagerie TEP décrit par Erdi et al <sup>88</sup> est adapté pour les lésions assez volumineuses avec un hypermétabolisme franc. Par exemple, en cas de petites lésions hypermétaboliques, les valeurs de SUV peuvent être sous estimées par l'effet de volume



partiel : la résolution spatiale limitée des images TEP reconstruites produit un étalement du signal. De même, le rapport signal sur bruit faible des lésions qui fixent peu le FDG affecte les données métaboliques TEP. Dans le cadre des lésions pulmonaires, il est nécessaire de prendre en compte les limitations secondaires à leur caractère mobile durant la respiration.

Ces différents éléments sont bien sûr à considérer pour notre étude et pour l'ensemble des travaux publiés.

Dans notre cohorte, nous avons choisi de définir la récurrence locale par la présence d'une lésion de diamètre croissant au sein de la zone traitée, sur les examens scannographiques de suivi. Ceci en tenant compte de l'évolution clinique et radiographique ultérieure. Hors, du fait de l'absence de preuve histologique de malignité, cette définition peut être discutable. Cependant, chez des patients fragiles qui présentent fréquemment une contre-indication à la biopsie, il n'existe actuellement aucun score ou critère de récurrence locale reconnu et consensuel dans cette situation post SBRT pulmonaire.

La revue de la littérature a permis de mettre en évidence que peu d'articles utilisent la preuve histologique pour définir la récurrence tumorale locale. La plupart des auteurs définissent la récurrence comme l'apparition ou la progression séquentielle d'une lésion de localisation identique à celle de la tumeur initiale <sup>16,77,107</sup>. D'autres auteurs la définissent, en l'absence d'histologie possible, grâce à une combinaison d'éléments scanner et TEP <sup>21,27,41,108,109</sup>.

Il s'agit à notre connaissance du seul travail proposant un outil radio-métabolique dans ce contexte de surveillance radiologique après SBRT pulmonaire.

Il est intéressant de noter le développement récent des données de type radiomics, consistant en l'extraction à haut débit de données numériques d'imagerie médicale afin d'obtenir des informations prédictives et/ou pronostiques chez les patients pris en charge pour une pathologie cancéreuse <sup>109</sup>.

Ce test fera l'objet d'une étude de cohorte prospective afin d'apprécier son efficacité et sa pertinence clinique. Sa validation sera envisagée en collaboration avec les radiologues et médecins nucléaires interprétant les imageries pré et post thérapeutiques des patients.

## **CONCLUSION**

Ce test créé à partir d'une cohorte rétrospective est à notre connaissance le seul outil radio-métabolique décrit dans ce contexte de surveillance radiologique après SBRT pulmonaire.

Afin de valider son utilisation, dans les situations de doute sur une récurrence locale, nous proposons de mettre en place l'étude d'une cohorte prospective de patients, pris en charge à l'hôpital Nord de Marseille pour une irradiation pulmonaire en conditions stéréotaxiques. Durant leur suivi, sera proposée si possible, la réalisation d'une biopsie en cas de suspicion de récurrence locale. La preuve anatomopathologique permettra dans le cas où seront identifiées des cellules tumorales, de définir l'échec thérapeutique ou la récurrence locale.

Si le test est valide, il pourrait permettre de limiter les investigations et seconds traitements invasifs ou à fort risque de complications, chez une population de patients souvent âgés et porteurs de multiples comorbidités.

## **REFERENCES**

1. Leone, N. *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 Rapport technique. *Institut de veille sanitaire* (2015).
2. Ferlay, J. *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. *International Agency for Research on Cancer* (2012).
3. *Le tabac, principal facteur de risque* [ecancer.fr](http://ecancer.fr). ([ecancer.fr](http://ecancer.fr)).
4. HAS - Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France. (2016).
5. Chassagnon, G., Bennani, S. & Revel, M.-P. [New TNM classification of non-small cell lung cancer]. *Rev. Pneumol. Clin.* **73**, 34–39 (2017).
6. HAS - [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide\\_k\\_broncho\\_pulmonaires\\_finalweb\\_\\_091013.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_broncho_pulmonaires_finalweb__091013.pdf).
7. Videtic, G. M. M. *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). doi:10.1016/j.prro.2017.04.014
8. [lecancer.fr](http://lecancer.fr) <http://lecancer.fr/referentiels/>.
9. Thomas, P. *et al.* [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Rev. Mal. Respir.* **25**, 1031–1036 (2008).
10. Postmus, P. E. *et al.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **28**, iv1-iv21 (2017).
11. Fernando, H. C. & Timmerman, R. American College of Surgeons Oncology Group Z4099/Radiation Therapy Oncology Group 1021: a randomized study of sublobar resection compared with stereotactic body radiotherapy for high-risk stage I non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **144**, S35-38 (2012).
12. Cheng, M., Fay, M. & Steinke, K. Percutaneous CT-guided thermal ablation as salvage therapy for recurrent non-small cell lung cancer after external beam radiotherapy: A retrospective study. *Int. J. Hyperth. Off. J. Eur. Soc. Hyperthermic Oncol. North Am. Hyperth. Group* **32**, 316–323 (2016).
13. Bi, N., Shedden, K., Zheng, X. & Kong, F.-M. S. 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.* **95**, 1378–1390 (2016).
14. Hamaji, M. *et al.* Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **99**, 1122–1129 (2015).

15. Damhuis, R. *et al.* A case-mix model for monitoring of postoperative mortality after surgery for lung cancer. *Lung Cancer Amst. Neth.* **51**, 123–129 (2006).
16. Lagerwaard, F. J. *et al.* Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, 348–353 (2012).
17. Powell, H. A. *et al.* Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. *Thorax* **68**, 826–834 (2013).
18. White, A. & Swanson, S. J. Surgery versus stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for early-stage non-small cell lung cancer: less is not more. *J. Thorac. Dis.* **8**, S399-405 (2016).
19. Burt, B. M., Kosinski, A. S., Shrager, J. B., Onaitis, M. W. & Weigel, T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **148**, 19–28, discussion 28–29.e1 (2014).
20. Falkson, C. B. *et al.* Radiotherapy With Curative Intent in Patients With Early-stage, Medically Inoperable, Non-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin. Lung Cancer* **18**, 105–121.e5 (2017).
21. Timmerman, R. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* **303**, 1070 (2010).
22. Schoellnast, H. *et al.* Recurrent non-small cell lung cancer: evaluation of CT-guided radiofrequency ablation as salvage therapy. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* **1987** **53**, 893–899 (2012).
23. Timmerman, R. *et al.* Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 4833–4839 (2006).
24. Raziee, H. *et al.* Classification and Reporting of Late Radiographic Changes After Lung Stereotactic Body Radiotherapy: Proposing a New System. *Clin. Lung Cancer* **16**, e245-251 (2015).
25. Faruqi, S. *et al.* Interrater reliability of the categorization of late radiographic changes after lung stereotactic body radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **89**, 1076–1083 (2014).
26. Matsuo, Y. *et al.* Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *Int. J. Clin. Oncol.* **12**, 356–362 (2007).
27. Chi, A. *et al.* Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: Clinical implications. *Radiother. Oncol.* **94**, 1–11 (2010).
28. Waissi, W., Noël, G. & Giraud, P. [Follow-up after lung stereotactic radiotherapy]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **19**, 566–572 (2015).
29. Al-Sarraf, N. *et al.* Clinical implication and prognostic significance of standardised uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **34**, 892–897 (2008).

30. Loganadane, G. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: A critical literature review of predictive factors of relapse. *Cancer Treat. Rev.* **50**, 240–246 (2016).
31. Chang, J. Y. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* **16**, 630–637 (2015).
32. Huang, K. *et al.* Radiographic Changes After Lung Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) -- Can We Distinguish Fibrosis From Recurrence? A Systematic Review of the Literature. *Pract. Radiat. Oncol.* **3**, S11-12 (2013).
33. Henderson, M. A. *et al.* A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **76**, 789–795 (2010).
34. Radiothérapie extracrânienne en conditions stéréotaxiques HAS. (2006).
35. Guckenberger, M. *et al.* ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **124**, 11–17 (2017).
36. Guckenberger, M. *et al.* Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **7**, 542–551 (2012).
37. Lo, S. S. *et al.* The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8**, 405–416 (2011).
38. Rowe, B. P. *et al.* Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **7**, 1394–1399 (2012).
39. Fleming, C. *et al.* Normal tissue considerations and dose-volume constraints in the moderately hypofractionated treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **119**, 423–431 (2016).
40. Stam, B. *et al.* Dose-effect analysis of radiation induced rib fractures after thoracic SBRT. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **123**, 176–181 (2017).
41. Sun, B. *et al.* 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* **123**, 3031–3039 (2017).
42. Kang, K. H. *et al.* Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Cancers* **7**, 981–1004 (2015).
43. De Rose, F. *et al.* Organs at risk in lung SBRT. *Phys. Medica PM Int. J. Devoted Appl. Phys. Med. Biol. Off. J. Ital. Assoc. Biomed. Phys. AIFB* (2017). doi:10.1016/j.ejmp.2017.04.010

44. Lagerwaard, F. J., Haasbeek, C. J. A., Smit, E. F., Slotman, B. J. & Senan, S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70**, 685–692 (2008).
45. Siva, S., MacManus, M. & Ball, D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **5**, 1091–1099 (2010).
46. Falkson, C. B. *et al.* Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early-stage medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Curr. Oncol. Tor. Ont* **24**, e44–e49 (2017).
47. Stephans, K. L. *et al.* Comprehensive analysis of pulmonary function Test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **4**, 838–844 (2009).
48. Navarro-Martin, A. *et al.* Phase II Trial of SBRT for Stage I NSCLC: Survival, Local Control, and Lung Function at 36 Months. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **11**, 1101–1111 (2016).
49. Ferrero, C. *et al.* Pulmonary function and quality of life after VMAT-based stereotactic ablative radiotherapy for early stage inoperable NSCLC: a prospective study. *Lung Cancer Amst. Neth.* **89**, 350–356 (2015).
50. Shaverdian, N., Wang, P.-C., Steinberg, M. & Lee, P. The patient's perspective on stereotactic body radiation therapy (SBRT) vs. surgery for treatment of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer Amst. Neth.* **90**, 230–233 (2015).
51. Soldà, F. *et al.* Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **109**, 1–7 (2013).
52. Cornwell, L. D. *et al.* Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with greater recurrence-free survival than stereotactic body radiotherapy for clinical stage I lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* (2017). doi:10.1016/j.jtcvs.2017.07.065
53. Samson, P. *et al.* Interpreting survival data from clinical trials of surgery versus stereotactic body radiation therapy in operable Stage I non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer Amst. Neth.* **103**, 6–10 (2017).
54. Dupuy, D. E. *et al.* Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer* **121**, 3491–3498 (2015).
55. Kashima, M. *et al.* Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am. J. Roentgenol.* **197**, W576–580 (2011).
56. Navarria, P., De Rose, F. & Ascolese, A. M. SBRT for lung oligometastases: Who is the perfect candidate? *Rep. Pract. Oncol. Radiother. J. Gt. Cancer Cent. Poznan Pol. Soc. Radiat. Oncol.* **20**, 446–453 (2015).

57. Palacios-Eito, A. & García-Cabezas, S. Oligometastatic disease, the curative challenge in radiation oncology. *World J. Clin. Oncol.* **6**, 30–34 (2015).
58. Hellman, S. & Weichselbaum, R. R. Oligometastases. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **13**, 8–10 (1995).
59. Hiraki, T. *et al.* Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* **20**, 988–996 (2014).
60. Takeda, A., Sanuki, N. & Kunieda, E. Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastasis from colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* **20**, 4220–4229 (2014).
61. Schlijper, R. C. J. *et al.* What to choose as radical local treatment for lung metastases from colorectal cancer: surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treat. Rev.* **40**, 60–67 (2014).
62. Pfannschmidt, J., Dienemann, H. & Hoffmann, H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann. Thorac. Surg.* **84**, 324–338 (2007).
63. Lodeweges, J. E. *et al.* Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **12**, 1442–1445 (2017).
64. Treasure, T., Milošević, M., Fiorentino, F. & Macbeth, F. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? *Thorax* **69**, 946–949 (2014).
65. Van Raemdonck, D. & Friedel, G. The European Society of Thoracic Surgeons lung metastasectomy project. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **5**, S127–129 (2010).
66. Pagès, P. B. *et al.* Colorectal cancer lung metastasectomy: survival analyse from the Epithor® database. *Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire* 19(2) : 104–109 (2015).
67. Le Pimpec Barthes, F. *et al.* [Lung metastasis surgery, yesterday and now]. *Rev. Mal. Respir.* **28**, 1146–1154 (2011).
68. Norihisa, Y. *et al.* Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **72**, 398–403 (2008).
69. Hanna, G. G. & Landau, D. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic disease. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* **27**, 290–297 (2015).
70. Boyer, M. J., Ricardi, U., Ball, D. & Salama, J. K. Ablative Approaches for Pulmonary Metastases. *Thorac. Surg. Clin.* **26**, 19–34 (2016).
71. Agolli, L. *et al.* Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) in Pulmonary Oligometastatic/Oligorecurrent Non-small Cell Lung Cancer Patients: A New Therapeutic Approach. *Anticancer Res.* **35**, 6239–6245 (2015).
72. Widder, J. *et al.* Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **107**, 409–413 (2013).

73. Palussière, J., Descat, E. & Cornélis, F. [Is there a curative treatment for oligometastases? Lung radiofrequency ablation]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **16**, 348–350 (2012).
74. Wang, Y. *et al.* A prospective clinical trial of radiofrequency ablation for pulmonary metastases. *Mol. Clin. Oncol.* **3**, 559–562 (2015).
75. Huang, K., Palma, D. A. & IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Follow-up of patients after stereotactic radiation for lung cancer: a primer for the nonradiation oncologist. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **10**, 412–419 (2015).
76. Mattonen, S. A., Palma, D. A., Haasbeek, C. J. A., Senan, S. & Ward, A. D. Distinguishing radiation fibrosis from tumour recurrence after stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer: a quantitative analysis of CT density changes. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **52**, 910–918 (2013).
77. Huang, K. *et al.* High-risk CT features for detection of local recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **109**, 51–57 (2013).
78. Dunlap, N. E. *et al.* Computed tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **84**, 1071–1077 (2012).
79. Peulen, H. *et al.* Validation of High-Risk Computed Tomography Features for Detection of Local Recurrence After Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **96**, 134–141 (2016).
80. Takeda, A. *et al.* Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **70**, 1057–1065 (2008).
81. Vulquin, N. *et al.* [Radiological evaluation of the tumour response after lung stereotactic radiotherapy]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **18**, 414–419 (2014).
82. Vansteenkiste, J. *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **25**, 1462–1474 (2014).
83. Nguyen, T. K. & Palma, D. A. Pros: After stereotactic ablative radiotherapy for a peripheral early-stage non-small cell lung cancer, radiological suspicion of a local recurrence can be sufficient indication to proceed to salvage therapy. *Transl. Lung Cancer Res.* **5**, 647–650 (2016).
84. Konert, T. *et al.* PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **116**, 27–34 (2015).
85. Thureau, S., Hapdey, S. & Vera, P. [Role of functional imaging in the definition of target volumes for lung cancer radiotherapy]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **20**, 699–704 (2016).



86. De Ruyscher, D. *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **124**, 1–10 (2017).
87. Vera, P. & Thureau, S. [Benefits of functional imaging in radiotherapy]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **19**, 538–542 (2015).
88. Erdi, Y. E. *et al.* Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer* **80**, 2505–2509 (1997).
89. Dong, X. *et al.* Early Change in Metabolic Tumor Heterogeneity during Chemoradiotherapy and Its Prognostic Value for Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* **11**, e0157836 (2016).
90. Vera, P. *et al.* FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small-cell lung cancer patients: a prospective multicentre study (RTEP2). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41**, 1057–1065 (2014).
91. Dong, M., Liu, J., Sun, X. & Xing, L. Prognostic significance of SUVmax on pretreatment (18) F-FDG PET/CT in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy: A meta-analysis. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* (2017). doi:10.1111/1754-9485.12599
92. Kohutek, Z. A. *et al.* FDG-PET maximum standardized uptake value is prognostic for recurrence and survival after stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst. Neth.* **89**, 115–120 (2015).
93. Takeda, A. *et al.* The maximum standardized uptake value (SUVmax) on FDG-PET is a strong predictor of local recurrence for localized non-small-cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **101**, 291–297 (2011).
94. Satoh, Y., Onishi, H., Nambu, A. & Araki, T. Volume-based parameters measured by using FDG PET/CT in patients with stage I NSCLC treated with stereotactic body radiation therapy: prognostic value. *Radiology* **270**, 275–281 (2014).
95. Takahashi, N. *et al.* Metabolic tumor volume on FDG-PET/CT is a possible prognostic factor for Stage I lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy: a retrospective clinical study. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* (2016). doi:10.1093/jrr/rrw048
96. Im, H.-J. *et al.* Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42**, 241–251 (2015).
97. Yano, T., Okamoto, T., Fukuyama, S. & Maehara, Y. Therapeutic strategy for postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer. *World J. Clin. Oncol.* **5**, 1048–1054 (2014).
98. Hamaji, M. *et al.* Treatment and Prognosis of Isolated Local Relapse after Stereotactic Body Radiotherapy for Clinical Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Importance of Salvage Surgery. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **10**, 1616–1624 (2015).

99. Antonoff, M. B. *et al.* Salvage pulmonary resection after stereotactic body radiotherapy: A feasible and safe option for local failure in selected patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **154**, 689–699 (2017).
100. Wei, B. The value of salvage surgery after stereotactic body radiotherapy failure: A sticky conundrum. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **154**, 700–701 (2017).
101. Peulen, H. *et al.* Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **101**, 260–266 (2011).
102. Kilburn, J. M. *et al.* Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques as first or second course of treatment. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **110**, 505–510 (2014).
103. Hearn, J. W. D., Videtic, G. M. M., Djemil, T. & Stephans, K. L. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **90**, 402–406 (2014).
104. Bai, B., Bading, J. & Conti, P. S. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics* **3**, 787–801 (2013).
105. Kato, S. *et al.* Computed tomography appearances of local recurrence after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung carcinoma. *Jpn. J. Radiol.* **28**, 259–265 (2010).
106. Marcenaro, M. *et al.* Ablative or palliative stereotactic body radiotherapy with helical tomotherapy for primary or metastatic lung tumor. *Anticancer Res.* **33**, 655–660 (2013).
107. Thibault, I. *et al.* Predictive factors for local control in primary and metastatic lung tumours after four to five fraction stereotactic ablative body radiotherapy: a single institution's comprehensive experience. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* **26**, 713–719 (2014).
108. Song, S. Y. *et al.* Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer Amst. Neth.* **66**, 89–93 (2009).
109. Mattonen, S. A. *et al.* Detection of Local Cancer Recurrence After Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Lung Cancer: Physician Performance Versus Radiomic Assessment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **94**, 1121–1128 (2016).

# SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

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

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

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

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



## **RESUME**

**Introduction :** Le cancer du poumon est actuellement le 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en France. Seize à 20% des patients présentent, au diagnostic, un cancer localisé. La prise en charge thérapeutique recommandée est la chirurgie. L'une des options thérapeutiques chez les patients non opérables est la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (SBRT). Cette technique est également indiquée dans le traitement des oligométastases pulmonaires. L'évaluation scannographique de la réponse est rendue difficile par la présence d'une réaction inflammatoire locale après l'irradiation. Cependant, plusieurs critères radiologiques semblent être significativement associés au risque de récurrence locale. L'imagerie TEP-scanner, quant à elle, est couramment utilisée en cancérologie pulmonaire. Nous avons souhaité créer un test radio-métabolique d'aide à la stratégie thérapeutique post SBRT pulmonaire des patients présentant un doute de récurrence locale.

**Matériel et méthode :** Etude rétrospective mono centrique portant sur les patients traités par SBRT pulmonaire pour un cancer broncho-pulmonaire localisé ou une oligométastase pulmonaire. La SBRT était effectuée sur la Tomotherapy® à l'hôpital Nord de Marseille. Toutes les imageries ont fait l'objet d'une relecture centralisée. Les données métaboliques étaient recueillies dans les 3,5 mois précédents l'irradiation. Les données scannographiques reconnues dans la littérature comme liées au risque de récurrence locale, étaient recueillies sur les scanners d'évaluation post-thérapeutique. La récurrence était définie à posteriori par la nécessité d'une réirradiation, la progression volumétrique scannographique et/ou un hyper métabolisme. Les critères significativement associés à la récurrence locale en analyse univariée ( $p < 0,05$ ) ont été associés pour créer un test.

**Résultats :** Au total, 38 patients ont été inclus dans notre cohorte rétrospective, dont 29% présentant des oligométastases pulmonaires. La dose totale de prescription variait de 16 à 60 Gy, en 3 à 9 fractions. La survie globale à 1 et 3 ans était respectivement de 88.9% et 42.2 %. La survie sans récurrence locale à 1 et 3 ans était respectivement de 89.1% et 62.5%. Les sept variables qui étaient associées de façon significative à la récurrence locale ont été associées pour créer un test dont le score variait de 0 à 7. Avec un seuil à 2,5 point, le score présentait une sensibilité de 100% et une spécificité de 77,8%, une valeur prédictive positive de 53,8% et une valeur prédictive négative de 100%.

**Conclusion :** Ce test créé à partir d'une cohorte rétrospective sera vérifié sur une cohorte prospective afin d'apprécier son efficacité et sa pertinence clinique. Il pourrait permettre de limiter les investigations et seconds traitements invasifs ou à fort risque de complications, dans une population de patients souvent âgée et porteuse de multiples comorbidités.

*Mots clés :* stéréotaxie, cancer broncho-pulmonaire, stratégie thérapeutique, récurrence locale.