



**RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES
NON A PETITES CELLULES DE STADE PRECOCE:
ASPECTS PRATIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE**

Mémoire présenté par :

Docteur KHALFI Samia

Née le 22/03/1991 à EL JADIDA

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Radiothérapie-oncologie

Sous la direction de Professeur Touria BOUHAFI

Session Juin 2022

PLAN

Remerciements.....	5
Abréviations	10
I. Introduction	14
II. Généralités sur les CBNPC	16
1. Introduction	16
2. Rappel anatomique	16
a. Segmentation	16
b. Vascularisation	19
c. Drainage lymphatique.....	19
3. Epidémiologie	23
a. Descriptive	23
b. Analytique	23
4. Anatomie–Pathologie	25
a. Types histologiques	25
b. Immunohistochimie	27
c. Biologie moléculaire	28
5. Diagnostic clinique	28
6. Extension	29
a. Mode d’extension	29
b. Bilan d’extension	30
7. Bilan pré–thérapeutique.....	32
8. Classifications	32
9. Traitement chirurgical des cancers bronchiques non à petites cellules de stade précoce	36
a. Lobectomie.....	36
b. Segmentectomie	36
c. Résection atypique	37
d. Pneumonectomie	37
e. Curage ganglionnaire	37
f. Résection complète	38
g. Complications post chirurgicales	38
1. Mortalité approximative intra–hospitalière ou à 30 jours	38

2. Morbidité post-opératoire	39
III. La radiothérapie stéréotaxique des CBNPC	41
A. Généralités	41
B. Aspects pratiques de la radiothérapie stéréotaxiques pulmonaire des CBNP ...	42
1. Principes de la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire	42
2. Etape de simulation :	43
a. Système de contention	43
b. Injection d'iode.....	45
c. Asservissement de la respiration	45
3. Préparation et planification du traitement	49
a. Contourage	49
b. Prescription de dose	50
c. Balistique et validation du plan de traitement	51
d. Machines de traitement	53
e. Control du positionnement au court du traitement	56
IV. Revue de la littérature	58
1. Rationnel radio-biologique	58
a. La dose en radiothérapie stéréotaxique	59
b. Les toxicités de la radiothérapie stéréotaxique	63
2. Efficacité de la radiothérapie stéréotaxique	67
a. Études rétrospectives.....	67
b. Etudes prospectives.....	70
V. Conclusion	72
VI. Résumé	73
VII. Bibliographie	75

REMERCIEMENTS



Cher maitre Mme Touria Bouhafa:

*Je voudrais tout d'abord vous exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour votre accueil votre
patience et votre disponibilité.*

Vous m'avez honoré par votre confiance, votre encadrement, et votre soutien.

*Je tiens à vous remercier vivement pour votre savoir et savoir-faire que vous nous prodiguez sans cesse et
pour votre sagesse qui nous a guidés durant nos années de formations.*

Vos qualité professionnelles, votre disponibilité et votre sympathie suscitent notre admiration.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction.

*Veillez trouver cher professeur ; le témoignage de ma gratitude et l'expression de mes sentiments les
plus respectueux,*

Notre maitre Mme Alami Zineb

Permettez-moi tout d'abord de vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée, votre disponibilité, vos précieux conseils et surtout votre générosité depuis mes premiers jours au service. Vos qualités professionnelles et humaines et la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent suscitent notre admiration.

Je saisis cette occasion pour vous remercier infiniment et vous exprimer ma reconnaissance à tout votre sacrifice pour nous encadrer et être à nos côtés dans notre chemin de formation.

Vous êtes l'exemple du leader impliqué et acharné pour le meilleur déroulement des soins médicaux et de la formation des résidents.

Les mots ne suffiront jamais à exprimer ma reconnaissance à votre égard.

Au Professeur Farhane Fatima zahra et Professeur Hassani Wissal.

*Nous remercions votre disponibilité et engagement dans la formation. Votre présence et modestie, votre
soin à la communication et le sens de conversation nous ont facilité la tâche au service. Vos qualités
humaines et votre compétence suscitent à admiration. Merci encore.*

Équipe du service de radiothérapie :

Nous remercions notre équipe du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès qui a été pendant plus de quatre ans une seconde famille, où les conditions ont été réunies pour que nous nous intégrions entièrement.

ABRÉVIATIONS

AAPM	: American association of physicists in medicine
AIM	: adénocarcinome avec invasion minime
AIS	: adénocarcinome in situ
ALK	: anaplastic lymphoma kinase
ASTRO	: American society for radiation oncology
AVC	: accident vasculaire cérébral
Ave-IP	: average intensity projection
BED	: dose biologique effective
BPCO	: broncho-pneumopathie chronique obstructive
BRAF	: B-rapidly accelerated fibrosarcoma
c-MET	: c-mesenchymal epithelial transition factor
CBCT	: cone-beam computed tomography
CBNPC	: cancer bronchique non à petites cellules
CBPC	: cancer bronchique à petites cellules
cc	centimètre cube
CO2	: dioxyde de carbone
CTCAE	: common terminology criteria for adverse events
CTV	: clinical target volume (volume-cible anatomo-clinique)
D1000cc	: dose délivrée à 1000 cc
D1500cc	: dose délivrée à 1500 cc
DLCO	: capacité de diffusion du monoxyde de carbone
Dmax	: dose maximale
EBUS	: échographie endobronchique
EFR	: épreuves fonctionnelles respiratoires

EGFR	: epidermal growth factor receptor
ESTRO	: european society for radiotherapy and oncology
FB	: flattened beam
FDG	: fluoro-désoxyglucose
FFF	: flattening filter free
GOLD	: global initiative for chronic obstructive lung disease
GTV	: gross tumor volume (volume-cible macroscopique)
Gy	: Gray
HER2	: human epidermal growth factor receptor
HR	: hazard ratio
IASCLC	: international association for the study of lung cancer
ICM	: institut du cancer de Montpellier
IGRT	: image guided radiotherapy
IHC	: immunohistochimie
IMC	: indice de masse corporelle
IRM	: imagerie par résonance magnétique
ITV	: internal target volume (volume-cible interne)
KRAS	: kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
kV	: kilo-Volt
LQ	: linéaire-quadratique
Min-IP	: minimal intensity projection
MIP	: maximal intensity projection
MLC	: multi-leaf collimator
mm	: millimètre
NTCP	: normal tissue control probability

O2	: dioxygène
OAR	: organes à risque
OMS	: organisation mondiale de la santé
ORL	: oto-rhino-laryngologie
PDL1	: programmed death ligand 1
PS	: performans status
PTV	: planning target volume (volume-cible prévisionnel)
RCP	: réunion de concertation pluri-disciplinaire
RECIST	: response evaluation criteria in solid tumors
ROS1	: ROS proto-oncogene 1
RPM	: real-time position management
RTS	: radiothérapie stéréotaxique
RTST	: radiothérapie stéréotaxique thoracique
RTOG	: radiation therapy oncology group
SBRT	: stereotactic body radiation therapy
SG	: survie globale
SSP	: survie sans progression
SSPS	: survie sans progression spécifique
SSRL	: survie sans récurrence locale
SUV	: standard uptake value
TEP	: tomographie par émission de positrons
TEP-TDM	: tomographie par émission de positrons couplée à une tomodensitométrie
TNM	: tumor, node, metastases
TTF1	: thyroid transcription factor 1
V16	: volume recevant 16 Gy

- V20** : volume recevant 20 Gy
- VATS** : thoracoscopie vidéo-assistée
- VEMS** : volume expiratoire maximal par seconde
- VMAT** : volumetric modulated arctherapy
- VO2max** : quantité maximale d'oxygène que le corps consomme lors d'un effort intense par unité de temps

I. INTRODUCTION

Le cancer du poumon est le quatrième cancer le plus fréquent en France et le 3^{ème} en Europe. Environ 25 % des tumeurs sont diagnostiquées précocement et cette proportion est en augmentation du fait de la meilleure sensibilité des techniques d'imagerie et du développement de programmes de dépistage chez les patients tabagiques [1].

Le traitement standard des carcinomes broncho pulmonaires non à petites cellules de stade I est la chirurgie, avec des taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 70 % (82 % pour les lésions de stade T1, 68 % pour celles de stade T2). Cependant, environ un patient sur quatre n'est pas éligible à une chirurgie du fait d'une contre-indication médicale ou parce que le patient refuse l'opération. Les principales causes d'inopérabilité sont d'origine pulmonaire basées sur les explorations fonctionnelles respiratoires [2].

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ne permet d'obtenir le contrôle local que dans moins de 50 % des cas et une probabilité de survie à 5 ans que de 10 à 30 % [11-18]. Actuellement, la meilleure alternative thérapeutique validée est l'irradiation en conditions stéréotaxiques (ou stereotactic body radiation therapy, SBRT), permettant d'obtenir à 3 ans un taux de contrôle local de 86 à 98 %, un taux de survie spécifique de 73 à 82 % et un taux de survie globale de 43 à 57 % [19-24]. Ces taux sont similaires à ceux obtenus avec la chirurgie [3].

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des lésions pulmonaires est pratiquée très largement et est un des grands succès de la radiothérapie de ces dernières années. Mais il subsiste néanmoins beaucoup d'incertitudes sur le schéma de fractionnement pour une même indication (tumeur périphérique, centrales ou très centrales) [4].

Dans ce travail, nous allons détailler les aspects pratiques de la radiothérapie stéréotaxique des cancers bronchiques non à petite cellules de stade précoce en rapportant notre expérience à l'institut du cancer de Montpellier, et nous allons revoir les données de la littérature.

II. GENERALITES SUR LES CBNPC :

1. INTRODUCTION :

Le Cancer du poumon est la 1ère cause de mortalité par cancer dans le monde. Il est étroitement lié au tabagisme qui est le principal facteur de risque. Le cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) représente forme histologique la plus fréquente (85% des cas).

Le traitement des stades localisés est basé essentiellement sur la chirurgie, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques représente actuellement une alternative thérapeutique en cas d'inopérabilité ou chez les patients refusant la chirurgie.

2. Rappel anatomique :

a. Segmentation

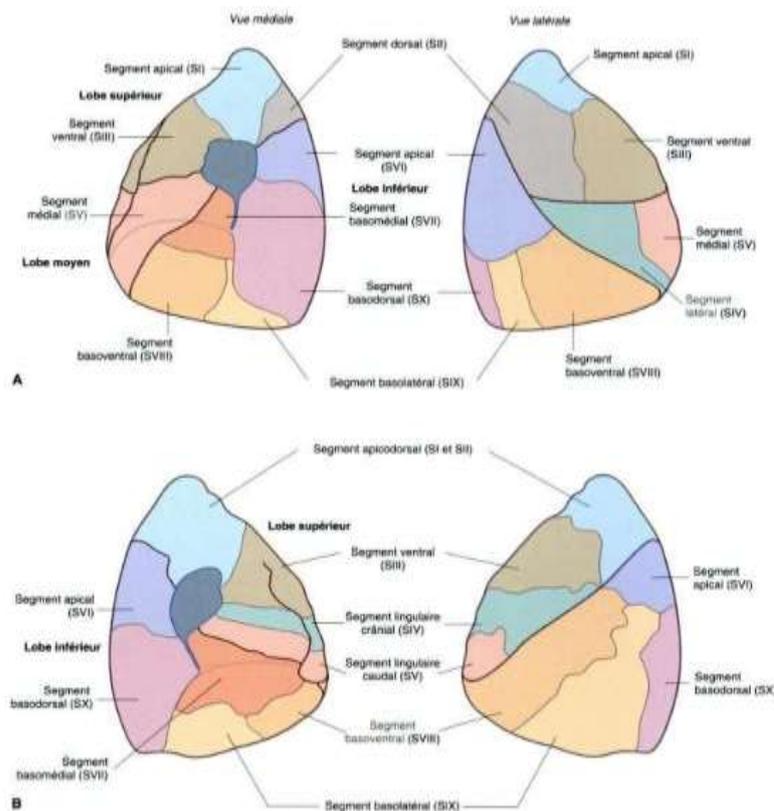


Figure 1 : Segmentation pulmonaire. A : poumon droit B : poumon gauche (source : Gray's, anatomie pour les étudiants)

Les deux poumons sont situés dans les cavités pleurales droite et gauche, de part et d'autre du médiastin. Le poumon droit est légèrement plus volumineux que le gauche, car le médiastin moyen contenant le cœur se développe un peu plus à gauche qu'à droite. Le poumon droit comprend 3 lobes et 2 scissures : la scissure oblique sépare le lobe inférieur du lobe supérieur et du lobe moyen et la scissure horizontale sépare le lobe supérieur du lobe moyen. Du côté gauche, il n'y a que 2 lobes (supérieur et inférieur), qui sont séparés par une scissure (oblique).

Poumon droit	Poumon gauche
Lobe supérieur	
Segment apical (SI)	Segment apico-dorsal (SI et SII)
Segment dorsal (SII)	
Segment ventral (SIII)	
Lobe moyen	
Segment latéral (SIV)	Segment linguale crânial (SIV)
Segment médial (SV)	Segment linguale caudal (SV)
Lobe inférieur	
Segment apical (SVI)	
Segment baso-médial (SVII)	
Segment baso-ventral (SVIII)	
Segment baso-latéral (SIX)	
Segment baso-dorsal (SX)	

Figure 2 : Schéma de la segmentation pulmonaire

Un segment broncho-pulmonaire est une zone desservie par une bronche segmentaire, accompagnée d'une branche de l'artère pulmonaire. C'est la plus petite unité fonctionnelle indépendante du poumon, et il en existe 10 pour chaque poumon, dont certaines fusionnant dans le poumon gauche.

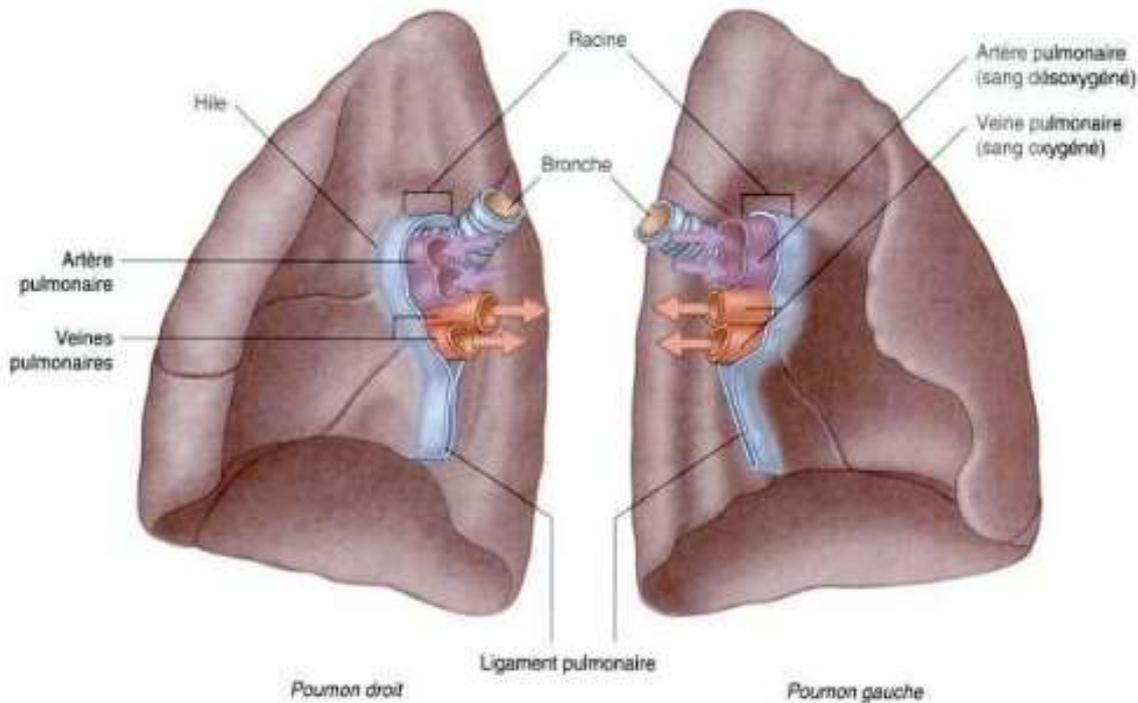


Figure 3 : Hiles pulmonaires : rapports vasculaires et bronchiques (source : Gray's, anatomie pour les étudiants)

A la face médiale de chaque poumon, se trouve le hile, qui comprend une artère pulmonaire (classiquement dans la partie supérieure), deux veines pulmonaires (classiquement dans la partie inférieure), une bronche principale (classiquement en arrière), des vaisseaux bronchiques, des nerfs, des vaisseaux lymphatiques.

b. Vascularisation

Le sang désoxygéné est apporté depuis le cœur par les artères pulmonaires droite et gauche, issues du tronc pulmonaire, alors que le sang oxygéné est transporté jusqu'au cœur par les veines pulmonaires supérieures (droite et gauche) et inférieures (droite et gauche), permettant de réaliser l'hématose (échange CO₂ / O₂ au niveau des alvéoles).

La vascularisation des tissus pulmonaire est réalisée par les artères bronchiques : l'artère bronchique droite naît de la troisième artère intercostale postérieure et les artères bronchiques supérieure et inférieure gauche naissent directement de l'aorte ascendante. Le drainage de ces tissus est réalisé par les veines bronchiques, qui se jettent dans la veine azygos à droite et la veine hémi-azygos à gauche [5].

c. Drainage lymphatique

Tout au long de leur trajet, on trouve des ganglions lymphatiques, qui sont classés selon des stations anatomiques numérotées de 1 à 14 d'après Mountain et Dressler [6]., et modifiées par l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) en 2009 (9). Les limites des aires ganglionnaires sont précisées dans le tableau1.

Tableau 1 : limites des aires ganglionnaires médiastinales

	Supérieure	Inférieure	Antérieure	Postérieure	Latérale	Médiale
1R	Bord inférieur du cartilage cricoïde	Clavicules latéralement et bord supérieur du manubrium sternal médialement	Thyroïde, clavicules	Corps vertébral médialement, poumon latéralement	Clavicules, bord médial du muscle sterno-cléido-mastoidien	Milieu de la trachée
1L						
2R	Apex du poumon droit, espace pleural et bord supérieur du manubrium sternal	Intersection du bord inférieur du tronc veineux innominé et de la trachée	Tangente entre les troncs veineux brachio-céphaliques droit et gauche	Bord postérieur de la trachée	Poumon droit	Bord latéral gauche de la trachée
2L	Apex du poumon gauche, espace pleural et bord supérieur du manubrium sternal	Bord supérieur de la crosse aortique	Bord postérieur du tronc veineux brachio-céphalique gauche	Œsophage	Bords médiaux des artères carotide interne gauche et sous-clavière gauche	
3A	Apex du thorax	Carène	Bord postérieur du sternum	Bord antérieur de la veine cave supérieure à droite et artère carotide gauche à gauche	Poumons	

**RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES
CELLULES DE STADE PRECOCE: ASPECTS PRATIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE**

3P			Bord postérieur de la trachée	Corps vertébral	Poumon droit à droite et œsophage à gauche	Non Applicable
4R	Intersection du bord inférieur du tronc veineux innominé avec la trachée	Bord inférieur de la veine azygos	Bord postérieur de la veine cave supérieure et de l'aorte	Bord postérieur de la trachée	Poumon droit	
4L	Bord supérieur de la crosse aortique	Bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche	Bord postérieur de la crosse aortique en haut et tangente entre l'aorte et l'artère pulmonaire gauche en bas	Œsophage	Bord médial de l'aorte et tangente de l'aorte à l'artère pulmonaire gauche	Bord latéral gauche de la trachée
5	Bord inférieur de la crosse aortique	Bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche	Perpendiculaire à la tangente de l'aorte à l'artère pulmonaire gauche	Bord antérieur de l'artère pulmonaire gauche	Poumon gauche	Tangente de l'artère pulmonaire gauche à l'aorte
	Supérieure	Inférieure	Antérieure	Postérieure	Latérale	Médiale
6	Tangente au bord supérieur de la crosse aortique	Bord inférieur de la crosse aortique	Tangente au bord antérieur de l'aorte	Perpendiculaire à la tangente de l'aorte à l'artère pulmonaire gauche	Poumon gauche	Bord gauche de l'aorte
7	Carène	Bord supérieur de la bronche lobaire inférieure gauche à gauche et bord inférieur de la bronche intermédiaire à droite	Tangente entre les deux bronches souches	Œsophage et poumon droit	Bronches souches	Non Applicable

8	Bord supérieur de la bronche lobaire inférieure gauche à gauche et bord inférieur de la bronche intermédiaire à droite	Diaphragme	Cœur	Corps vertébral	Poumons	Non Applicable
9	Veine pulmonaire inférieure	Diaphragme	Cœur	Bord antérieure de l'aorte descendante	Poumon gauche	Œsophage
10R	Bord inférieur de la veine azygos	Région interlobaire	Adjacents aux bronches souches et aux vaisseaux hilaires			
10L	Artère pulmonaire gauche					
11R	Entre les origines des bronches lobaire					
11L						
12	Adjacents aux bronches lobaires					
13	Adjacents aux bronches segmentaires					
14	Adjacents aux bronches sous-segmentaires					

3. Epidémiologie :

a. Descriptive :

Le cancer du poumon est en augmentation constante en France : 25.000 nouveaux cas par an. Son Incidence est en voie de stabilisation chez l'homme [7]., en augmentation chez la femme et chez le sujet jeune. Il représente la 1ère cause de décès chez l'homme et la 5ème chez la femme mais risque de devenir 1ère cause (**Figure 4**).

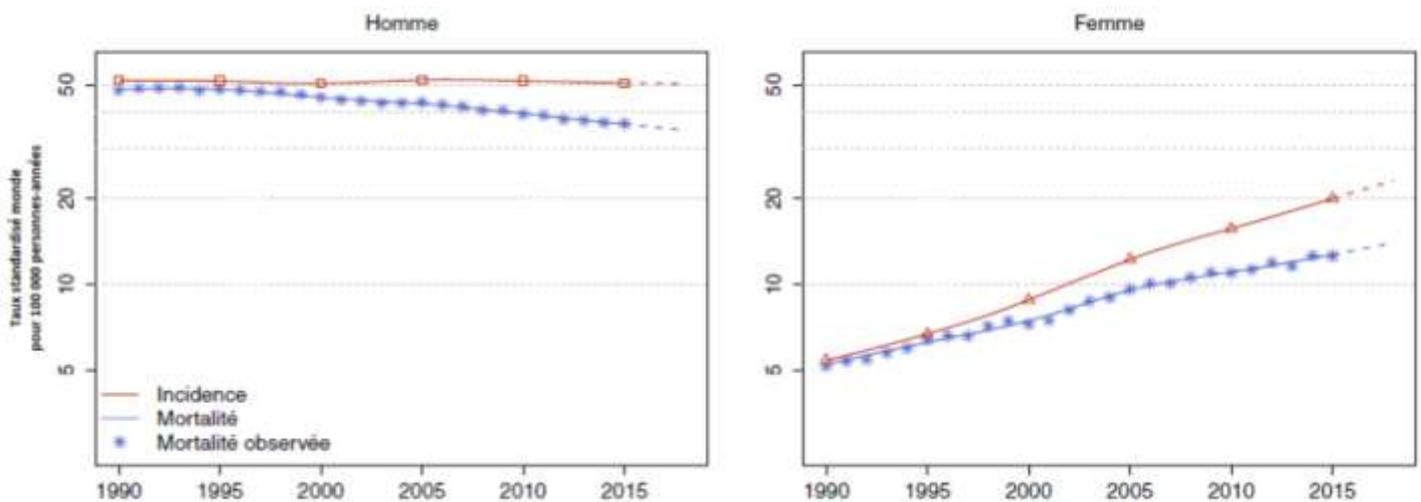


Figure 4 :Évolution du taux d'incidence et du taux de mortalité par cancer du poumon entre 1990 et 2015 chez l'homme (gauche) et la femme (droite) (source : e-cancer.fr)

Cette évolution différentielle d'incidence et de mortalité entre hommes et femmes s'explique principalement par l'augmentation de la consommation tabagique des femmes depuis les années 1980 [8].

b. Analytique :

Etiopathogénie :

- Le Tabagisme :

Le lien entre tabagisme actif et cancer bronchique est connu depuis les années 1950, et a été confirmé par de multiples études [9]

Le risque dépend de l'âge de début de l'intoxication, de La durée de l'exposition, du type de tabac et de L'intervalle après l'arrêt de l'intoxication (**Figure 5**).

L'Incidence du cancer du poumon est liée à la consommation globale (nombre de PA), il existe une majoration linéaire du risque en fonction de la consommation cumulée, et une majoration exponentielle en fonction de la durée d'exposition.

Le tabagisme passif est également reconnu comme ayant un rôle majeur dans la survenue de cancers bronchiques : selon les études, le sur-risque se situerait aux alentours de 25 % (risque relatif de 1,25).

Figure 46 Risque cumulé de décès par cancer du poumon selon l'âge, le statut tabagique et l'âge lors de l'arrêt

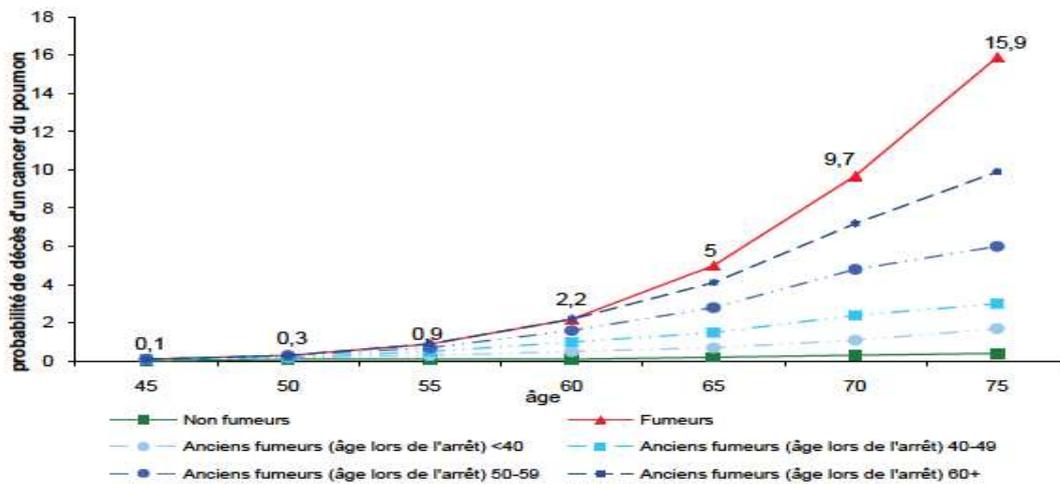


Figure 5: Évolution du risque après l'arrêt du tabac

- Exposition Professionnelle:

Le radon est incriminé dans 5 à 10 % des cancers bronchiques. Il s'agit d'un gaz inerte produit par le radium, lui-même issu de la désintégration de l'uranium, qui se propage à travers les roches et le sol. Si sa concentration à l'air libre est minime et non toxique, elle devient problématique dans les espaces confinés (mines souterraines principalement) et la prévention passe essentiellement par l'amélioration de la ventilation [10].

La seconde cause environnementale est la pollution atmosphérique, en rapport avec la combustion des hydrocarbures et de métaux (arsenic, nickel, chrome) [9].

- Facteurs personnels

Le risque de cancer bronchique est également augmenté chez les patients ayant un antécédent de maladie respiratoire (bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), emphysème, tuberculose) ou un antécédent familial au premier degré.

Les cancers bronchiques chez les non-fumeurs sont en constante augmentation, avec un pronostic meilleur et des caractéristiques histo-biologiques différentes : plus d'adénocarcinomes et de mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) [9].

4. Anatomie-Pathologie :

a. Types histologiques :

Les cancers bronchiques sont séparés en 2 sous-groupes principaux : les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), 15% des cas, et les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), 85% des cas.

Les CNPC représentent un groupe hétérogène subdivisé en trois principaux sous-groupes que sont les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, et les carcinomes indifférenciés, l'ensemble de ces entités est résumé dans la classification OMS de 2015 des cancers bronchiques [Figure 6].

**RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES
CELLULES DE STADE PRECOCE: ASPECTS PRATIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE**

TABLE 1. 2015 WHO Classification of Lung Tumors^{a,b,c}

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma ^d	8250/3 ^d
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma ^d	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma ^d	8253/3 ^d
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma ^d	8144/3
Minimally invasive adenocarcinoma ^d	
Nonmucinous	8256/3 ^d
Mucinous	8257/3 ^d
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d
Adenocarcinoma in situ ^d	
Nonmucinous	8250/2 ^d
Mucinous	8253/2 ^d
Squamous cell carcinoma	8070/3
Keratinizing squamous cell carcinoma ^d	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma ^d	8072/3
Basaloid squamous cell carcinoma ^d	8083/3
Preinvasive lesion	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Neuroendocrine tumors	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^d
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Sarcomatoid carcinomas	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Other and Unclassified carcinomas	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinoma ^d	8023/3 ^d
Salivary gland-type tumors	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Papillomas	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	8260/0
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Adenomas	
Sclerosing pneumocytoma ^d	8832/0
Alveolar adenoma	8251/0
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucous gland adenoma	8480/0
Mesenchymal tumors	
Pulmonary hamartoma	8992/0 ^d
Chondroma	9220/0
PEComatous tumors^d	
Lymphangiioleiomyomatosis	9174/1
PEComa, benign ^d	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignant ^d	8714/3
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation ^d	8842/3 ^d
Myoepithelial tumors^d	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
Lymphohistiocytic tumors	
Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphoma ^d	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim-Chester disease	9750/1
Tumors of ectopic origin	
Germ cell tumors	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
Metastatic tumors	

^aThe morphology codes are from the ICDO.³ Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.

^bThe classification is modified from the previous WHO classification¹ taking into account changes in our understanding of these lesions.

^cThis table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.¹

^dThese new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

^eNew terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.¹

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, WHO, World Health Organization; ICDO International Classification of Diseases for Oncology.

Figure 6: classification OMS des cancers bronchiques

b. Immunohistochimie :

On peut noter comme principales caractéristiques concernant les CBNPC :

- La reclassification des adénocarcinomes selon leur architecture prédominante (facteur pronostique)
 - o Bas grade : adénocarcinome in situ (AIS) et adénocarcinome avec invasion minime (AIM)
 - o Grade intermédiaire : tubuleux, papillaire, lépidique
 - o Haut grade : solide, micro-papillaire, mucineux
- Le reclassement des carcinomes épidermoïdes en kératinisant, non kératinisant, et basaloïde.
- La répartition des carcinomes à grandes cellules (= carcinome indifférencié) en adénocarcinome (si TTF1+) et carcinomes épidermoïdes (si P40+). Si les deux sont positifs c'est un adenosquameux et si négatifs c'est un adénocarcinome a grandes cellules. (**Figure 7**)

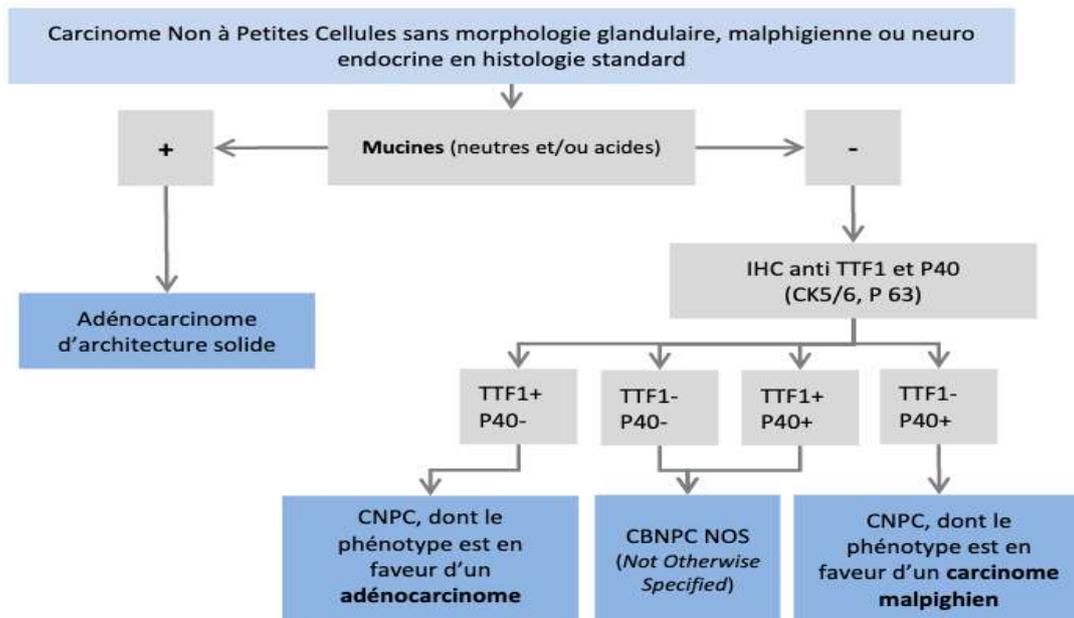


Figure 7: Arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes indifférenciés (source : référentiels Auvergne-Rhône Alpes en oncologie thoracique, 2020)

c. Biologie moléculaire:

L'une des évolutions majeures de ces dernières années est la recherche croissante de certaines altérations génétiques tumorales qui peuvent être la cible de traitements spécifiques et sont recommandées en cas de cancer avancé (III-IV) : mutations de l'EGFR [11], de KRAS (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog) [12], BRAF (B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) [13] et réarrangement de ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) [14] et ROS1 (ROS proto-oncogene) [15], avant de débiter un traitement de première ligne.

Les mutations de c-MET (c-Mesenchymal Epithelial Transition factor) [16], HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) [17] doivent être disponibles avant un traitement de deuxième ligne [18].

Concernant l'immunothérapie, la recherche de l'expression de PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) doit être réalisée en immuno-histochimie pour tous les cancers bronchiques de stade IIIA non résécables à IV [18], et ce en vue d'une immunothérapie adjuvante pour les stades III non résécables au vu des résultats de l'étude PACIFIC [19] ou pour les stades IV en première ligne en l'absence de mutation EGFR, ou de réarrangement ALK/ROS1 en association à la chimiothérapie quel que soit le taux d'expression [20], ou seul en cas d'expression $\geq 50\%$ [21,22].

5. Diagnostic clinique :

Les symptômes thoraciques sont au 1^{er} plan (90% des cas) et se manifestent par :

- Douleur thoracique : contact pleural, atteinte paroi
- Toux, weezing, dyspnée : obstruction bronchique, paralysie phrénique
- Dysphonie : compression du nerf récurrent gauche
- Dysphagie : compression/envahissement de l'œsophage
- SCS : compression/envahissement de la VCS

- Sd Claude–Bernard–Horner : compression du plexus sympathique cervical

Les symptômes extra–thoraciques:

- Signes neurologiques (céphalées, crises convulsives, troubles sensitivomoteurs)
- Signes digestifs (nausée, douleur HCDt)
- Douleurs osseuses
- Syndrome ganglionnaire (ADP sus–clav, J–C)
- Signes généraux (AAA, fébricule)

Et le syndrome paranéoplasique moins fréquent (10% des cas) fait de :

- Ostéoarthropathie hypertrophiante pulmonique (HD, polyarthrite, périostite os longs)
- Hypercorticismes
- Hypercalcémie
- SIADH (hyponatrémie de dilution)
- ACTH élevé, sd de cushing, gynécomastie hippocratisme digital
- Syndrome neurologique (Sd Lambert Eaton(faiblesse musculaire auto–immune), ataxie cérébelleuse)

6. Extension :

a. Mode d'extension :

Locale :

Médiastin : trachée œsophage, vaisseaux.

Structures adjacentes : cottes, corps vertébraux, racines nerveuses

Extension régionales ganglionnaires :

Vers les relais intrathoraciques et hilaires

Médiastinaux : fenêtre aortopulmonaires, loge sous carnaires+, loge de barety

Et les ganglions Sus claviculaires.

A distance : essentiellement le foie, la surrénale, l'os, le cerveau et la choroïde

L'extension locorégionale, la lymphophilie et le fort pouvoir métastatique de ces tumeurs sont responsables de leur pronostic défavorable.

b. Bilan d'extension :

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté :

C'est l'examen de référence pour évaluer les rapports locaux de la tumeur primitive avec le poumon adjacent, la paroi, le médiastin. Il est supérieur à la TEP pour l'évaluation du parenchyme, notamment des micronodules.

Il permet également l'évaluation de métastases à distance, bien que le TEP-TDM lui soit supérieur [23].

- Tomographie par Émission de Positron au fdg (fluoro-desoxyglucose) couplée au scanner (TEP-TDM) :

Elle est indiquée dans le but de réaliser un bilan d'extension médiastinal, c'est-à-dire chez les patients non métastatiques éligibles à un traitement local (chirurgie, radiothérapie, radio-chimiothérapie) : elle permet jusqu'à 50% de restadification dont 42,3% avec un impact thérapeutique [23,24]. Par ailleurs, elle présente une meilleure sensibilité (87 % vs 76,9 %), une meilleure valeur prédictive positive (VPP) (97 % vs 76%), une meilleure valeur prédictive négative (VPN) (93 % vs 83 %), et une meilleure spécificité (80 vs 55,3 %) que le scanner seul [25,26].

Il existe cependant des risques de faux positifs et de faux négatifs, ce qui explique qu'en cas de positivité à la TEP-TDM, il soit recommandé, dans la mesure du possible, de confirmer l'envahissement médiastinal par échographie avec ponction trans-bronchique (EBUS), échographie avec ponction trans-oesophagienne, médiastinoscopie, voire thoracoscopie [27].

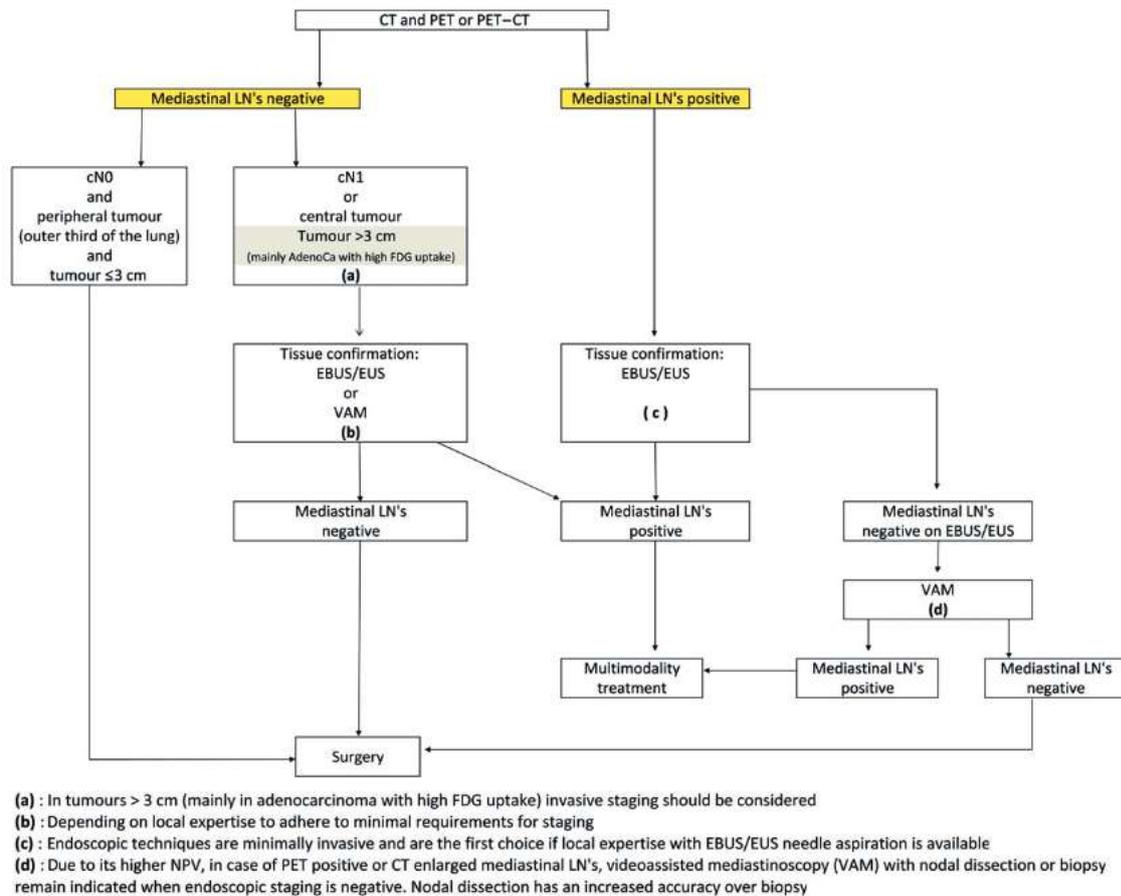


Figure 8: Confirmation histologique de l’envahissement médiastinal selon les résultats de la TEP–TDM (source : recommandation de European Journal of Thoracic Surgery)

Il est à noter que la sensibilité de l’EBUS est proche de celle de la TEP–TDM [28].et que pour les petites lésions (T1 et T2), les VPP et VPN sont bonnes (93 % et 94 % pour T1 ; 87 % et 89 % pour T2) [29].

Une étude de 2015 n’avait pas mis en évidence de bénéfice à la réalisation de TEP–TDM chez les patients présentant un cancer bronchique de stade I ou II traité par radiothérapie stéréotaxique, mais avec des effectifs faibles [30].

- Imagerie cérébrale :

Il est aujourd'hui recommandé de rechercher de manière systématique une localisation secondaire cérébrale, via une imagerie dédiée, idéalement par IRM cérébrale [31].

Même si les performances diagnostiques de l'IRM semblent supérieures à celles de la TDM [32,33]., le risque de métastases cérébrales au diagnostic est faible pour les stades I et II (1-3 % pour les stades IA [34,35], 6,5 % pour les stades IB et IIA, 8,3 % pour les stades IIB [36], et la stratégie visant à ne réaliser qu'un scanner injecté en cas de contre-indication ou de difficultés d'accès à l'IRM semble raisonnable [31].

7. Bilan pré-thérapeutique

Dans l'optique d'une maladie localisée, avec pour objectif un traitement local par chirurgie, il est indispensable d'évaluer l'ensemble des comorbidités, et notamment le risque cardio-vasculaire et la fonction respiratoire [18]. Celle-ci nécessite la réalisation d'Épreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) qui visent à estimer le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS), la Capacité de Diffusion du Monoxyde de Carbone (DLCO) post-opératoires et la VO₂max (quantité maximale d'oxygène que le corps consomme lors d'un effort intense par unité de temps, en ml/min/kg). Il en résulte une stadification post-opératoire prédictive de la fonction respiratoire, qui autorise ou non un geste chirurgical [36].

8. Classifications :

La classification (Annexe 3) selon le statut tumoral (T), ganglionnaire (N) et métastatique (M) a été mise à jour en 2016 et compte comme principaux éléments novateurs :

- Sous-classification des T1 en
 - pTis : AIS

- pT1a(mi) : AIM
- T1b : tumeur > 1 cm mais ≤ 2 cm
- T1c : tumeur > 2 cm mais ≤ 3 cm
- Sous-classification des T2 en :
 - T2a : tumeur > 3 cm mais ≤ 4 cm
 - T2b : tumeur > 4 cm mais ≤ 5 cm
- Reclassement des tumeurs > 5 cm et ≤ 7 cm en T3
- Reclassement des tumeurs > 7 cm en T4
- Reclassement d'une seule métastase extra-thoracique en M1b

De cette classification TNM découle une classification par stades (de I à IV) utilisée en pratique clinique pour les orientations thérapeutiques

Classification TNM 8^{ème} édition :

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

**RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES
CELLULES DE STADE PRECOCE: ASPECTS PRATIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE**

Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0	Stade IIIB	T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0		T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IV-A	T3,4 N3 M0
Stade IB	T2a N0 M0		Tout M1a
Stade IIA	T2b N0 M0	Stade IV-B	Tout M1b
Stade IIB	T1,2 N1 M0		Tout M1c
	T3 N0 M0		

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

9. Traitement chirurgical des cancers bronchiques non à petites cellules de stade précoce :

La chirurgie d'exérèse complète associée à un curage médiastinal est le traitement de référence des CBNPC de stade précoce I et II [18].

a. Lobectomie

La lobectomie est le traitement chirurgical de choix, elle doit être préférée à la résection sub-lobaire (résection atypique et segmentectomie), si l'état respiratoire et général du patient le permettent [37].

Celle-ci consiste en l'exérèse d'un lobe pulmonaire, avec ligature séparée des 3 éléments (artère pulmonaire, veine pulmonaire, bronche lobaire). Elle occasionne une perte d'environ 30 % de VEMS en post-opératoire immédiat, et 10-20 % à distance.

Cette recommandation est basée sur une étude de 1995 [38,39], ayant retrouvé un taux de récurrence loco-régionale 3 fois plus élevé dans le groupe résection sub-lobaire, mais sans différence significative sur le décès par cancer, et avec une stadification pré-opératoire qui ne comprenait pas de TEP-TDM et parfois une TDM.

Pour les voies d'abord, la thoracoscopie vidéo-assistée (VATS) dans des centres experts doit être préférée à la thoracotomie [37]. En effet, en comparaison à la thoracotomie, elle est associée à un taux inférieur de complications post-opératoires immédiates, de pertes sanguines, et de durée d'hospitalisation [40], et cela avec une efficacité identique [41].

b. Segmentectomie

Elle correspond à l'exérèse d'un ou plusieurs segments anatomiques d'un même lobe, en tenant compte des éléments broncho-vasculaires.

Elle est recommandée en cas de CBNPC de stade I en alternative à la lobectomie (comorbidités ou fonction respiratoire limitée) ou en cas d'opacité en verre dépoli ≤ 2 cm.

c. Résection atypique

Elle correspond à une résection ne prenant pas en compte les éléments broncho-vasculaires et peut se discuter en cas de contre-indication générale à une exérèse plus élargie et peut être couplée à un curage ganglionnaire. [37]

d. Pneumonectomie

La pneumonectomie est l'ablation anatomique de l'ensemble d'un poumon, avec ligature de tous les éléments constituant le pédicule pulmonaire.

Cette intervention n'est pas recommandée en première intention du fait de sa morbi-mortalité accrue en comparaison aux autres techniques, avec des résultats équivalents en termes de récurrence, et de survie globale pour les pN2, mais une moins bonne survie globale pour les pN1 et une moins bonne qualité de vie [42].

e. Curage ganglionnaire

Un curage systématique emportant au moins 3 groupes ganglionnaires médiastinaux (dont le 7), les groupes pulmonaires et hilaires étant systématiquement emportés, avec un minimum de 6 ganglions est recommandé [31].

Il peut s'agir d'un échantillonnage ou d'un curage vrai : pour les stades I, si l'analyse per-opératoire ne retrouve pas de ganglion envahi, un curage complémentaire (au-delà de l'échantillonnage) n'est pas recommandé, alors que pour les stades II, celui-ci est nécessaire [37].

La réalisation du curage permet la reclassification de lésions classées cN0 en pN1 (6-9 % selon la technique de chirurgie) ou pN2 (5 %) [43].

f. Résection complète :

Plusieurs critères sont nécessaires pour authentifier d'une résection complète :

- Marges microscopiques négatives (R0). En cas de résection sub-lobaire, celles-ci doivent être supérieures au diamètre maximal de la tumeur (si tumeur < 2 cm) ou d'au-moins 2 cm (si tumeur > 2 cm) [37].
- Curage ganglionnaire complet : pas d'extension extra-capsulaire, ganglion médiastinal le plus éloigné négatif [44].

g. Complications post chirurgicales :

- Brunelli et al. ont élaboré un score prédictif de morbi-mortalité post-opératoire basé sur une DataBase européenne de 48 000 patients [45].

1. Mortalité approximative intra-hospitalière ou à 30 jours

Le taux de mortalité retrouvé était différent selon le type d'intervention réalisée :

- Résection atypique : < 1 %
- Segmentectomie : 1 %
- Lobectomie : 2 %
- Pneumonectomie : 7-8 %

La probabilité de mortalité était évaluée selon 9 critères, chacun coté de 1 à 3 :

VEMS prédit en post-opératoire < 70 % (1 point), cardiopathie ischémique (1 point), résection étendue (1 point), âge > 65 ans (2 points), antécédent d'AVC (2 points), thoracotomie (3 points), IMC < 18,5 (3 points), pneumonectomie (3 points), homme (3 points).

Pour chaque score cumulé correspondait une probabilité de mortalité : 0-3 (0,4 %), 4-6 (1,4 %), 7-8 (2,9 %), 9-11 (5,2 %), 12-14 (11,3 %), 15-17 (29,4 %).

Critères	Points
VEMS prédit post-opératoire < 70 %	1
Cardiopathie ischémique	1
Résection étendue	1
Age > 65 ans	2
Antécédent d'AVC	2
Thoracotomie	3
IMC < 18,5	3
Pneumonectomie	3
Homme	3

Figure 9 : Critères prédictifs de mortalité post-opératoire (source : Brunelli et al., 2016)

2. Morbidité post-opératoire

Concernant la morbidité post-opératoire, 8 critères étaient pris en compte, chacun côtés de 1 à 3 : insuffisance rénale chronique (1 point), cardiopathie ischémique (2 points), antécédent d'AVC (2 points), âge > 65 ans (3 points), homme (3 points), thoracotomie (3 points), résection étendue (3 points), VEMS prédit en post-opératoire < 70 % (3 points).

- A chaque score cumulé correspondait également une probabilité de morbidité : 0-1 (5,2 %), 2-4 (8,2 %), 5-7 (14,3 %), 8-11 (21,6 %), 12-16 (32,4 %), 17-19 (43,1 %).

Critères	Points
Insuffisance rénale chronique	1
Cardiopathie ischémique	2
Antécédent d'AVC	2
Age > 65 ans	3
Homme	3
Thoracotomie	3
Résection étendue	3
VEMS prédit post- opérateur < 70 %	3

Figure 10 : Critères prédictifs de morbidité post-opératoire (source : Brunelli et al., 2016)

III. LA RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE DES CBNPC :

A. GENERALITES

Le traitement de référence des patients atteints de Carcinome broncho-pulmonaire non à Petites Cellules (CBNPC) au stade précoce repose sur la chirurgie. Cependant, pour certains patients âgés avec de nombreuses comorbidités cardio-pulmonaires chez qui un geste chirurgical est inaccessible, la radiothérapie représente une alternative thérapeutique de premier choix [46].

Les premiers essais de RT exclusive datent de la fin des années 1980. La dose délivrée (60 à 66 Gy en fractionnement classique de 2 Gy par séance) ne permettait pas la stérilisation tumorale. Malgré l'avènement de la RT 3D conformationnelle, les essais d'escalade de dose montraient que l'amélioration des résultats carcinologiques restait modeste au prix d'une toxicité majeure notamment sur le plan pulmonaire [47]. Or, des études ont démontré la nécessité d'une escalade de dose pour obtenir des doses biologiques effectives supérieures à 100 Gy, et ainsi permettre la stérilisation tumorale [48,49]. La

RT stéréotaxique (RTS), développée dans les années 1980 en intracrânien, consiste en la délivrance en un petit nombre de fractions (1 à 5 généralement) d'une forte dose à la lésion cible à l'aide d'une technique très précise. Le fort gradient de dose pratiqué permet une protection adéquate des organes sains avoisinants. Les progrès techniques majeurs de la fin de l'année 1990 notamment pour la prise en charge du mouvement respiratoire lors du traitement, et la précision du repositionnement sous la machine de traitement, ont permis d'utiliser cette technique pour le traitement de localisations extra-cérébrales, et notamment pulmonaires [50].

B. ASPECTS PRATIQUES DE LA RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUES PULMONAIRE DES CBNP :

1. Principes de la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire :

l'ASTRO (American Society for Radiation Oncology) et l'AAPM (American Association of Physicists in Medicine) ont précisé en 2010 Les conditions de radiothérapie stéréotaxique (RTS) [51].

La RTS permet de délivrer de fortes doses par fractions (> 6 Gy) en peu de fractions (6 à 10), ce qui résulte en une élévation de la Dose Biologique Effective (BED). Afin de protéger les organes à risques, une conformation des faisceaux à la cible ainsi qu'une décroissance de dose rapide est nécessaire.

L'ensemble de ces paramètres requiert donc une précision extrême à chaque étape de la préparation de la radiothérapie : imagerie initiale, imagerie de simulation, planification du traitement, délivrance du traitement.

Pour atteindre ces objectifs, plusieurs adaptations techniques distinguant la RTS de la radiothérapie conventionnelle peuvent être utilisées :

- La réduction des marges de positionnement « set-up margin », ce qui nécessite la vérification du bon positionnement avec utilisation de l'imagerie embarquée: Image Guided Radiation Therapy « IGRT » ,
- La réduction des marges de mouvement interne « ITV », l'utilisation de système de contention type « body frame » pour minimiser les mouvements respiratoires et appréhender les mouvements de la tumeur en utilisant la scannographie 4D.
- La réduction du nombre de séances avec une période de traitement courte
- Un traitement conformationnel nécessitant une convergence des faisceaux et une balistique 3D multi faisceaux coplanaires.

Dans le cas particulier de la RTS thoracique (RTST), plusieurs spécificités dans la planification du traitement sont possibles, afin d'améliorer la précision du traitement.

2. Etape de simulation :

a. Système de contention :

Plusieurs systèmes de contention sont possibles pour limiter les mouvements du patient pendant l'irradiation, ils permettent l'acquisition d'un scanner de simulation en position de traitement.

Immobilisation dorsale

- Coussin personnalisé : il contient des billes de polystyrène réagissant à l'humidité, donc prenant la forme du patient une fois mouillé et devenant rigide en séchant.
- Matelas sous vide : une fois le patient installé, le vide est fait dans le matelas afin de conserver sa forme

Immobilisation des membres

On utilise des appui-bras pour maintenir les bras au-dessus de la tête afin de dégager l'ensemble du thorax ainsi que des cale-pieds et des repose-genoux pour un meilleur confort.

Spécifiques à la RTST

L'utilisation de moyens de contention spécifiques à la RTST est possible, mais optionnelle selon les recommandations [52].



Image 1 : Cadre corporel de stéréotaxie : Le patient est installé dans un matelas sous vide, lui-même placé dans le cadre corporel.



Image 2 : Un arc de positionnement sternal est ensuite fixé au cadre et grâce à un laser émis par cet arc, on définit un point de repère (tatoué) sur la peau du patient par rapport au cadre.

Source : "Frame-based immobilization and targeting for SBRT" - Murray et al. 2007



Image 3 : BodyFix®

On ajoute au matelas sous vide postérieur, un autre système permettant de faire le vide en antérieur, permettant ainsi de limiter au maximum les mouvements du patient.

Source: A comparison of two immobilization systems for stereotactic body radiation therapy of lung tumors – Han et al. 2010

b. Injection d'iode

Bien qu'optionnelle, l'injection de produit de contraste iodé au moment du scanner de simulation permet une meilleure précision quant à la délimitation des organes à risques et une meilleure détection de lésions suspectes médiastinales ou à distance dans un délai plus rapproché du début de traitement que le bilan d'extension initial.

c. Asservissement de la respiration

Le contrôle du mouvement respiratoire lié à la ventilation représente l'élément le plus indispensable, car toutes les structures internes du thorax ont des mouvements complexes (modification des formes, volumes, densités, mouvements d'hystérésis, irrégularités inter et intra-fractions). Plusieurs équipes ont mesuré par

tomodensitométrie (TDM) les mouvements des organes intrathoraciques au cours de la respiration. Les déplacements moyens du lobe inférieur du poumon sont plus importants que ceux du lobe supérieur, et cela dans les trois dimensions de l'espace. Pour le lobe supérieur, ils sont de l'ordre de 4 mm (maximum : 6 mm) dans la direction cranio caudale, de 3 mm (maximum : 8 mm) dans la direction latérale et de 2 mm (maximum : 3 mm) dans la direction antéropostérieure. Dans les mêmes directions, les déplacements du lobe inférieur sont respectivement de 5 mm (maximum : 8 mm), de 6 mm (maximum : 10 mm) et de 5 mm (maximum : 10 mm). Les déplacements du diaphragme sont les plus importants. Ils sont de l'ordre de 16 mm mais peuvent atteindre une amplitude de 52 mm. Les mouvements des organes au cours de la respiration sont donc importants, notamment dans les régions proches du diaphragme, et si on somme tous ces mouvements, on trouve des ordres de grandeurs de déplacement multidirectionnels de 10 mm en moyenne (de 0 à 40 mm).

Afin de pouvoir délivrer des doses par fractions très élevées à la tumeur, il importe, pour épargner les tissus sains, de traiter de petits volumes, ce qui est possible, en sélectionnant les petites tumeurs et en diminuant les marges autour des volumes-cibles. Or, les marges nécessaires pour couvrir l'ensemble des mouvements thoraciques de la tumeur impliqueraient des volumes de PTV (Planning Target Volume) trop important et donc une grande portion de tissus sains irradiés pour couvrir efficacement le volume-cible.

Par ailleurs, si la différence entre la dose planifiée et la dose délivrée (en raison des mouvements anatomiques) peut être moyennée sur un traitement étalé en 25-30 fractions, cela est beaucoup plus incertain en cas d'hypofractionnement, ce qui renforce la nécessité d'un asservissement de la respiration [53].

Il existe plusieurs façons de contrôler la respiration.

Limitation de la respiration pendant l'irradiation :

La compression diaphragmatique est la plus simple à mettre en place techniquement, mais elle est difficilement supportable pour une part importante des patients et peu efficace pour les tumeurs lobaires supérieures (réduction de l'amplitude de 0,8 mm) bien qu'elle soit intéressante pour les tumeurs lobaires inférieures (réduction de l'amplitude de 3,5 mm) [54].

L'autre éventualité est la **respiration bloquée**, qui permet une réduction des marges, mais les dispositifs sont encombrants et le nombre d'images limitées [55]. Il peut s'agir d'un blocage volontaire qui est basé sur l'utilisation d'un spiromètre et d'une paire de lunettes vidéo (ou écran) qui permettent au patient de voir en temps réel son niveau respiratoire, l'irradiation étant déclenchée durant l'apnée volontaire.

A l'inverse, certaines équipes utilisent le blocage forcé (= blocage actif), qui lui, est basé sur un blocage de la respiration par un ballonnet, à un niveau prédéfini, tout en conservant le spiromètre et le guidage visuel [53].

A l'institut du cancer du Montpellier la technique utilisée pour la simulation repose sur la : Synchronisation de l'irradiation avec la respiration (gating)

Dans cette situation, le patient respire librement, et l'irradiation est délivrée durant tout le cycle respiratoire, tant que l'amplitude de respiration est comprise dans les valeurs définies initialement.

Cela nécessite la réalisation d'un scanner 4D pour connaître de manière précise le mouvement et la position des structures à chaque phase du cycle respiratoire (il est recommandé de le diviser en 10 phases [52], ce qui est possible grâce à l'utilisation d'un marqueur externe des mouvements de respiration du patient (et donc indirectement de la cible). La technique utilisée à l'Institut du cancer de Montpellier est

celle du RPM (Real-time Position Management).

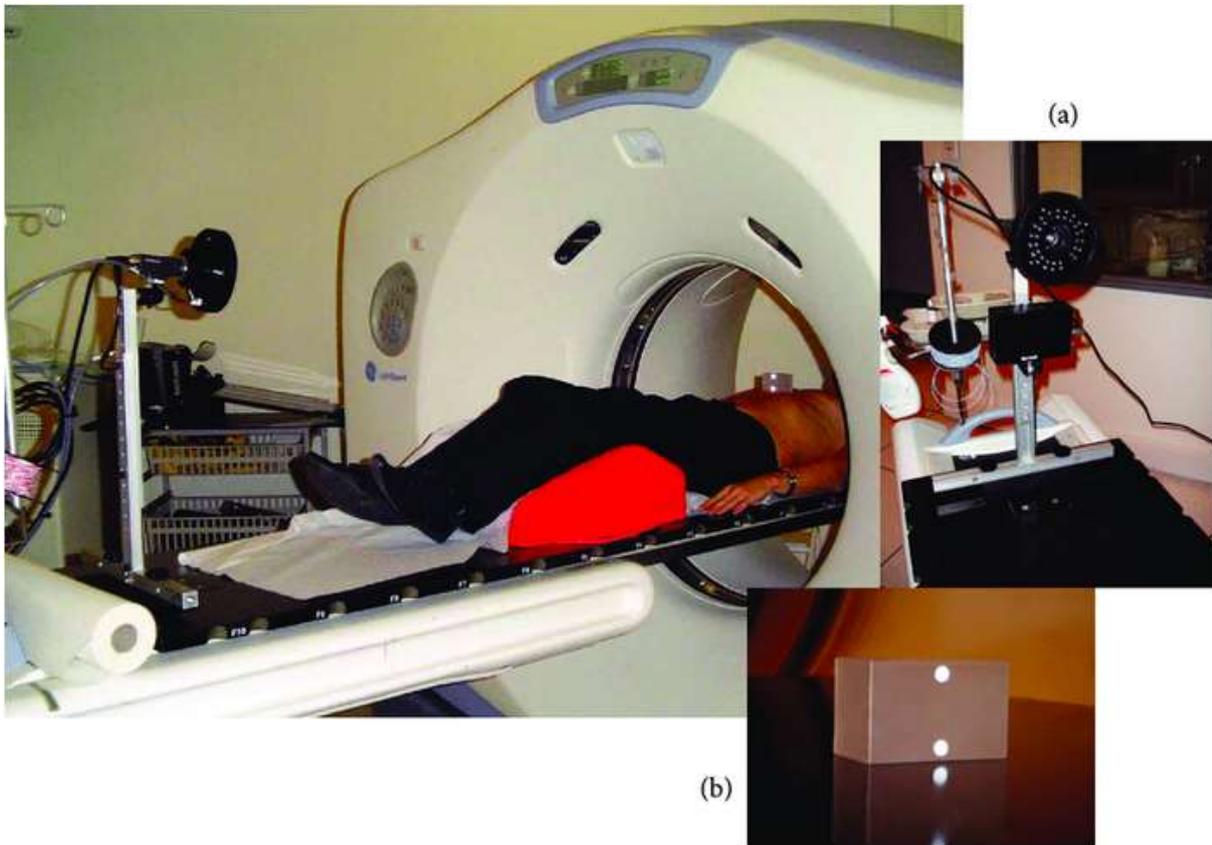


Image 4 : Une caméra infrarouge (a) détecte les mouvements du boîtier RPM (b) placé sur l'abdomen du patient (source : researchgate.net)

Le scanner est alors réalisé en respiration libre, avec un boîtier RPM qui permet de synchroniser l'acquisition des images scannographiques avec un signal représentant le mouvement respiratoire normal. Une vérification du positionnement du patient permettant le tatouage de l'isocentre du volume tumoral macroscopique sur le patient sera effectuée, puis la scanographie quadridimensionnelle sera importée et reconstruite sur la console ADW3 par le logiciel Advantage 4D®: les images quadridimensionnelles vont être rangées en 11 phases (0 % à 100 %) selon chaque phase du cycle respiratoire et les images de projection : MIP (Maximal Intensity Projection), Min-IP (Minimum Intensity Projection).

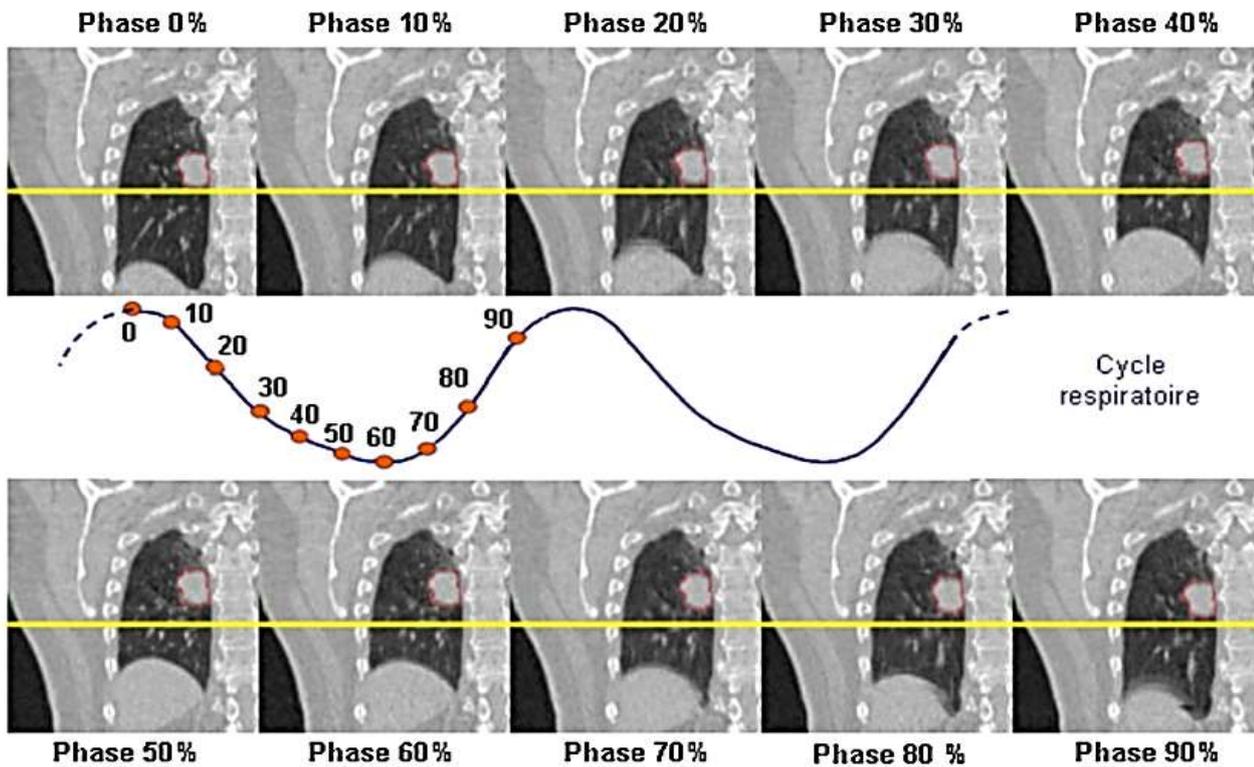


Image 5 : les 10 phases su scanner 4D

La technique MIP consiste à attribuer à chaque voxel la valeur d'intensité maximale retrouvée au cours des phases du scanner 4D et son intérêt dans le cadre de la RTST est d'être un reflet théorique de l'amplitude du mouvement de la lésion parenchymateuse (étant donné la différence spontanée de contraste entre parenchyme pulmonaire sain et lésion nodulaire). La technique Ave-IP est obtenue en attribuant à chaque voxel la valeur moyenne retrouvée sur les différentes phases du scanner 4D, et que l'on utilise en pratique comme reflet du mouvement des organes à risque [56].

3. Préparation et planification du traitement :

a. Contourage :

La SBRT nécessite une délinéation précises des organes à risques et des volumes cibles, une fusion des images du scanner simulateur avec les images du TEP scanner aide à visualiser la cible à traiter.

Le volume-cible macroscopique GTV (Gross Tumor Volume) est délinéé sur le scanner injecté et aucune marge n'est appliquée pour définir le volume-cible anatomo-clinique CTV (Clinical Target Volume). On définit ensuite un volume-cible interne ITV (sur les phases MIP puis corrigé par la visualisation du déplacement réellement observé à chacune des phases respiratoires recueillies par le scanner 4D, TEP-TDM), puis on ajoute une marge (3-7 mm d'après les recommandations de l'ESTRO) pour obtenir un volume-cible prévisionnel PTV [52].

Les principaux organes à risque pour l'irradiation pulmonaire comprennent les deux poumons, le coeur, l'oesophage, le plexus, les vertèbres, et la moelle épinière. Les niveaux de dose délivrés par radiothérapie en conditions stéréotaxiques doivent tenir compte des maladies associées et des traitements associés du patient et les objectifs de dose dans les organes à risque doivent être adaptées et interprétées avec prudence. Une attention particulière est nécessaire compte tenu des doses délivrées quand les volumes cibles sont situés près des organes à risque, notamment les organes creux comme les bronches, la trachée et l'oesophage [57].

b. Prescription de dose :

La prescription de dose est très variable d'une étude à l'autre, mais il est recommandé de prescrire sur une isodose incluant le PTV ou sur D99-95% du PTV, avec l'utilisation d'inhomogénéités de doses dans le PTV.

La dose totale, nécessaire à l'obtention d'un taux de stérilisation élevé, en respectant une tolérance optimale des tissus sains, est difficile à définir. Onishi et al ont démontré l'importance de délivrer une dose élevée, avec une BED 10 Gy (biological effective dose avec un rapport alpha/Beta de 10 Gy) de plus de 100 Gy, ce niveau de BED semble être la dose minimale à délivrer pour obtenir un contrôle tumoral optimal: le taux de contrôle local était de 91,9 % pour une BED \geq 100 Gy. Pour les BED < 100

Gy, le taux de contrôle local était plus faible.

Concernant la dose par fraction, depuis les travaux initiaux de Timmerman en 2003, de nombreux schémas thérapeutiques ont été proposés et évalués et il s'est avéré que les schémas optimaux indiqués pour les tumeurs périphériques ne s'appliquaient pas aux lésions centrales et ultra centrales. Chaque de ces localisations nécessite une dose totale et une dose par fraction spécifique pour un rapport efficacité/tolérance optimisé.

Pour les tumeurs périphériques, trois à quatre fractions de 12 à 18 Gy ont été évaluées. L'analyse de l'efficacité et de la tolérance permet de proposer un schéma optimal de trois fractions de 15 Gy, correspondant à une dose équivalente de 113 Gy (BED 10). Pour les tumeurs au contact de la paroi thoracique, trois à cinq fractions de 9 à 17 Gy ont été analysées avec une efficacité prouvée du schéma de quatre fractions de 12 Gy correspondant à une BED 10 de 107 Gy. Concernant les tumeurs centrales, 5 à 11 fractions de 5 à 11 Gy ont été étudiées, l'analyse de l'efficacité et de la tolérance permet de proposer un schéma optimal de huit fractions de 7,5 Gy correspondant à une dose équivalente de 105 Gy (BED10). Pour les tumeurs ultra centrales, 12 fractions de 5 Gy, correspondant à une dose équivalente de 90 Gy (BED 10) sont un bon compromis entre efficacité et tolérance [53].

c. Balistique et validation du plan de traitement:

Idéalement, le traitement doit être planifié en VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) plutôt qu'avec des faisceaux fixes et l'utilisation de faisceaux non-coplanaires est optionnelle [52].

En effet, initialement l'irradiation en conditions stéréotaxiques était délivrée en utilisant plusieurs faisceaux fixes (jusqu'à 10), mais se posait alors la question du temps de traitement et donc du mouvement pendant la séance, puis l'irradiation avec

Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie (VMAT) a montré une meilleure conformation à la cible et des temps de traitement réduits par rapport aux traitements conformationnels avec faisceaux fixes [58].

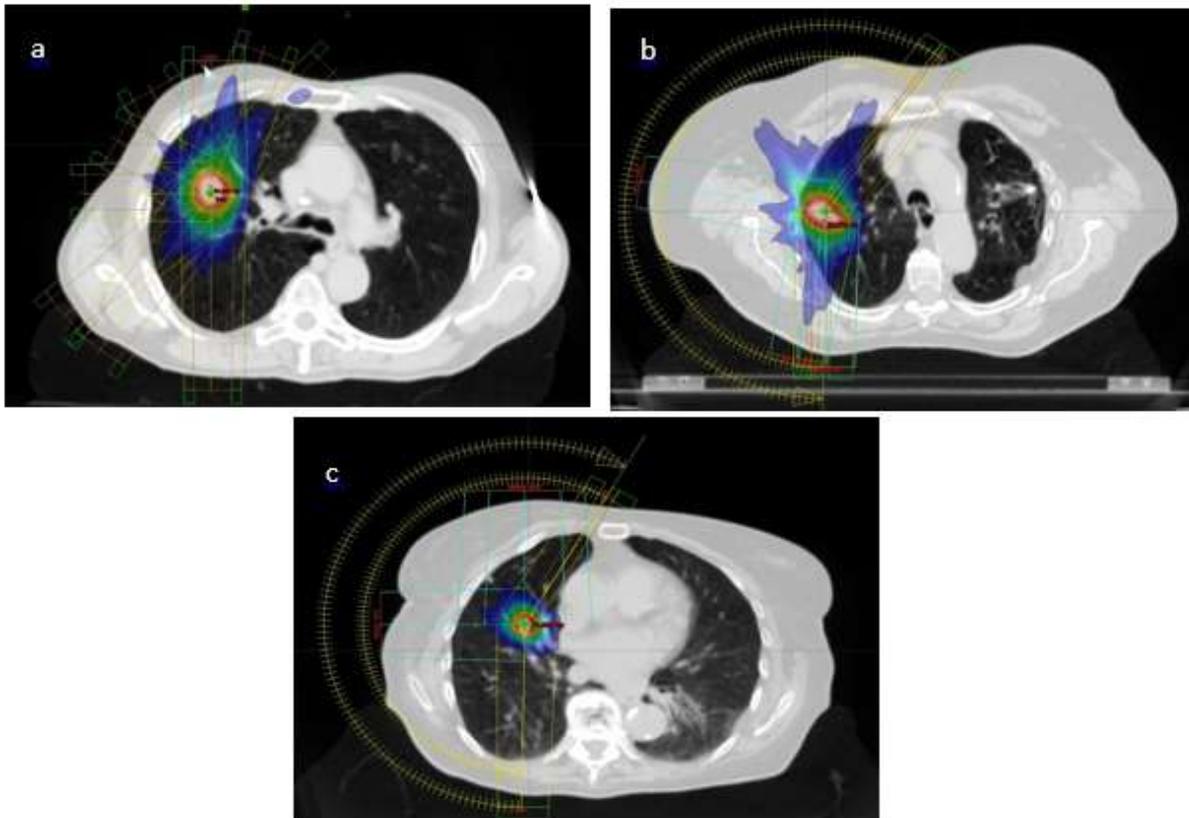


Image 6 : Planifications de traitement en faisceaux fixes (a), Rapid'Arc® simple (b) et Rapid'Arc® FFF (c) avec une échelle de dose allant de 20 Gy (bleu) à 70 Gy (rouge)

Les contraintes de dose aux organes à risque ne sont pas consensuelles et la plupart des institutions utilisent des normes définies localement [52].

A l'ICM, nous utilisons les recommandations de l'AAPM (69) et celles de Timmerman (University of Texas Southwestern) pour les schémas à 3 et 5 fractions, et celles utilisées dans le RTOG 0915 pour les schémas à 4 fractions [59].

		3 fractions	4 fractions	5 fractions
Poumons total	D1000cc	12,4 / 11,4	12,4	13,5
	D1500cc	11,6 / 10,5	11,6	12,5
	V20Gy	10%		
	V16Gy	20%		
Moelle	Dmax	21,9 / 18	26	30
	D0,35cc	18	20,8	23
	D1,2cc	12,3 / 11,1	13,6	14,5
	D0,25cc	18		22,5
	D0,5cc			13,5
Œsophage	Dmax	25,2 / 27	30	35
	D5cc	17,7 / 21	18,8	19,5 / 27,5
Plexus brachial	Dmax	24	27,2	30,5 / 32
	D3cc	20,4 / 22,5	23,6	27 / 30
Trachée et bronches	Dmax	30	34,8	40
	D4cc	15	15,6	16 / 18
Cœur	Dmax	30	34	38
	D15cc	24	28	32
Gros vaisseaux	Dmax	45	49	53
	D10cc	39	43	47
Côtes	Dmax	36,9	40	43
	D1cc	28,8	32	35
	D30cc	30		

Figure 11 : Tableau récapitulatif des contraintes de doses utilisées à l'ICM pour les
RTST

d. Machines de traitement :

Les appareils utilisés pour délivrer les traitements de RTST doivent être des accélérateurs linéaires avec IGRT (Image-Guided Radiation Therapy) et possédant des MLC (Multi-Leaf Collimator) < 10 mm. Il est recommandé d'utiliser des appareils dédiés (CyberKnife®, TomoTherapy®, Vero®, Novalis Truebeam Stx®, ...) [52].



Novalis Truebeam Stx®



Accélérateur robotisé Cyberknife (Accuray)



Appareil de tomothérapie (Hi-Art) (Accuray)

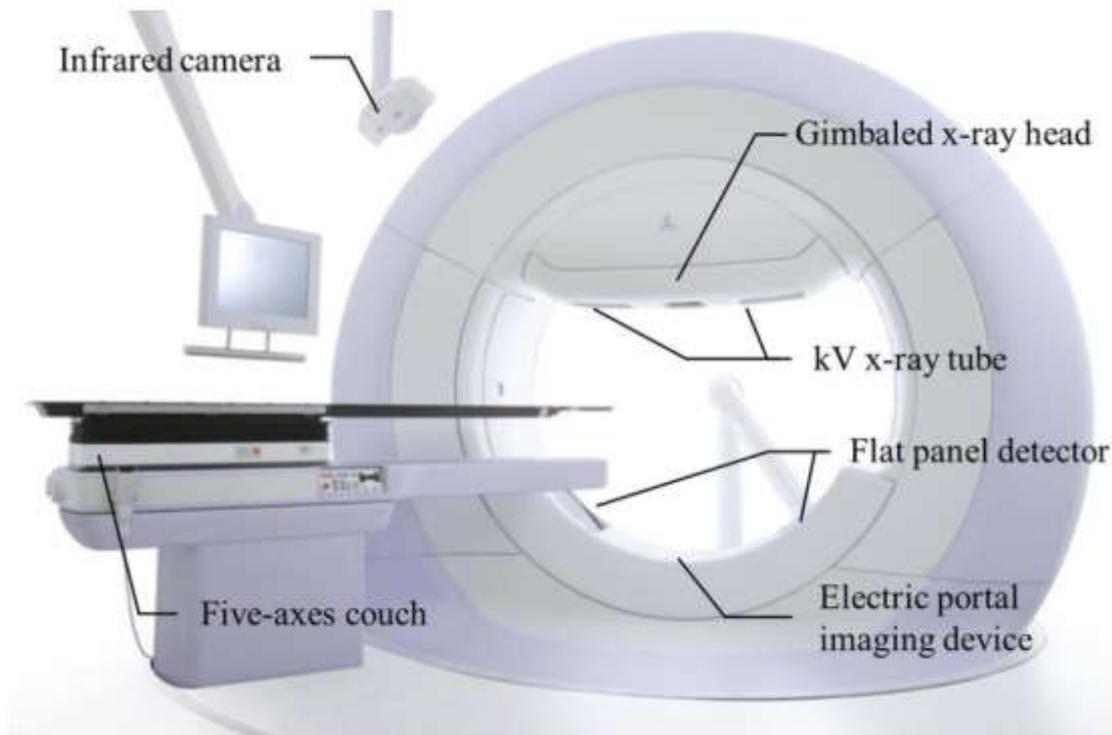


Schéma du Vero@ (Brainlab/Mitsubishi)

A l'ICM la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire se fait par l'accélérateur linéaire **Novalis Truebeam Stx®** .

On peut utiliser un faisceau avec un mode haute intensité, FFF (Flattening Filter Free), dont le principe est d'enlever le cône égalisateur habituellement placé à l'émergence du faisceau de photons primaires, ce qui permet d'obtenir un débit de dose 4 fois plus élevé (1400 UM/min vs 600 UM/min pour des faisceaux de 6 MeV). En effet, du fait d'une dose par fraction élevée et d'une préparation longue (mise en place, asservissement à la respiration, imageries de vérification), les temps de traitement peuvent aller jusqu'à 90 minutes, ce qui augmente le risque de mouvement intra-fraction.

Une méta-analyse de 2017 [60], retrouvait une couverture des PTV et des OAR (Organs At Risk) comparable, et une diminution du temps de traitement en faveur de la technique FFF versus FB (Flattened Beam).

e. Control du positionnement au court du traitement :

Le jour du traitement, on réalise une acquisition du signal respiratoire de référence (mouvement externe de la peau au niveau de l'abdomen), puis un CBCT (Cone Beam Computed Tomography), pour s'assurer de la concordance entre l'ITV (Internal Target Volume) planifié et l'ITV du jour. On réalise ensuite une imagerie kV (kilo Volt) en expiration maximale puis en inspiration maximale, puis on vérifie que l'ITV est bien compris dans les positions extrêmes. Si c'est le cas, le traitement est délivré lorsque l'amplitude respiratoire se situe entre le maximum et le minimum défini.

Etant donné la durée d'une séance d'irradiation, une imagerie kV intra-fraction est réalisée pour s'assurer du bon positionnement de la tumeur. Si la tumeur n'est pas visible en kV, on peut réaliser un nouveau CBCT au milieu de la séance, aucune technique d'imagerie intra-fraction n'étant consensuelle [52].

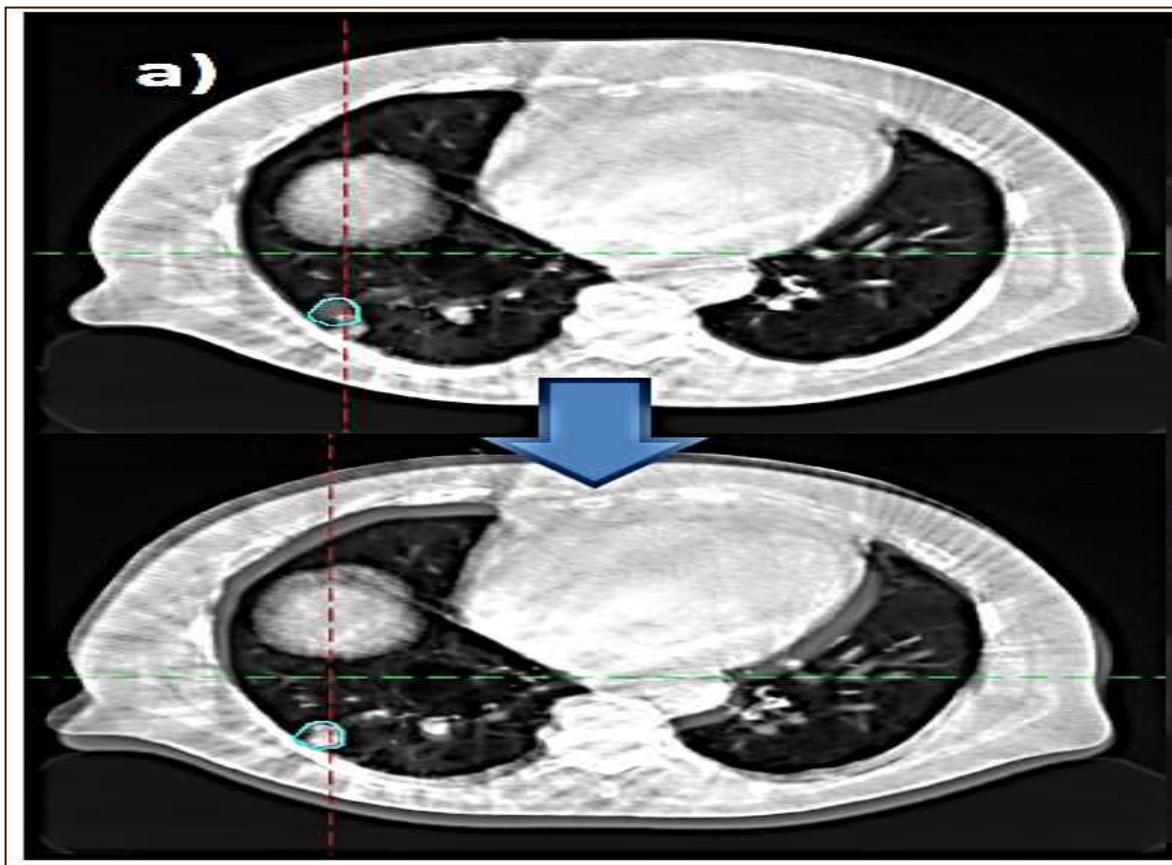


Image 7 : CBCT (Cone Beam Computed Tomography)

Suivi en temps réel des déplacements de la tumeur pendant l'irradiation (tracking) :

Cette technique consiste à appréhender en temps-réel de la localisation de la tumeur et à adapter en temps-réel le faisceau aux mouvements de cette tumeur.

Pour la localisation en temps-réel, on peut utiliser des substituts externes corrélés à la position interne de la tumeur (mouvements de la peau par exemple) mais dont la précision peut varier dans le temps, des marqueurs fiduciaires radio-opaques (facilement détectables lors d'une imagerie intra-fraction), des marqueurs non radio-opaques (émetteurs d'ondes de radiofréquence ou d'ultra-sons), un suivi direct (en cas de haute différence de contraste entre poumon sain et tumeur) [53].

IV. REVUE DE LA LITTERATURE :

1. Rationnel radio-biologique :

Le rationnel radio-biologique de la RTST reste débattu aujourd'hui, mais repose sur le fait que l'augmentation de dose par fraction et la diminution du nombre de fractions, le tout dans un intervalle de temps réduit résulte en un effet biologique majoré : inhibition de la division cellulaire et de la fonction cellulaire [61].

Le modèle LQ s'appuie sur la présomption que les lésions ADN sont le principal facteur impliqué dans la mort cellulaire après irradiation, en effet, à partir d'une dose supérieure à 10 Gy, l'effet micro vasculaire devient prédominant (le modèle LQ sous-estime certains effets biologiques de fortes doses). La mort cellulaire n'est plus due uniquement aux dommages de l'ADN mais surtout à l'apoptose de cellules endothéliales pour les doses ablatives.

L'activation du système immunitaire anti-tumoral est également une composante majeure qui pourrait entrer en jeu. En ce sens, l'association de l'immunothérapie pourrait induire une réponse immunitaire anti-tumorale, par la libération d'antigènes au cours de la mort cellulaire, associée à la production de signaux pro-inflammatoires qui dirigent le système immunitaire vers la production de lymphocytes T spécifiques à la tumeur après présentation d'antigènes par les cellules dendritiques, ainsi que l'infiltration du microenvironnement tumoral, dans l'espoir d'un contrôle de la maladie métastatique, au-delà des champs d'irradiation [62].

a. La dose en radiothérapie stéréotaxique :

➤ La BED :

L'ensemble des études portant sur la RTST pour les NSCLC de stade I et II montre une forte hétérogénéité de schémas de fractionnement et de dose délivrée.

Cependant, en utilisant la BED, une comparaison est possible, en considérant la formule de Barendsen (100) :

$$BED = n \times d \times \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

Où :

- n = nombre de fractions
- d = dose par fractions
- $\alpha/\beta = 10$ pour la tumeur et 3 pour les tissus sains

Le rapport α/β correspond à la dose (en Gy) pour laquelle la mort cellulaire est autant induite par les lésions létales d'emblée (α) que par l'accumulation de lésions sublétales (β).

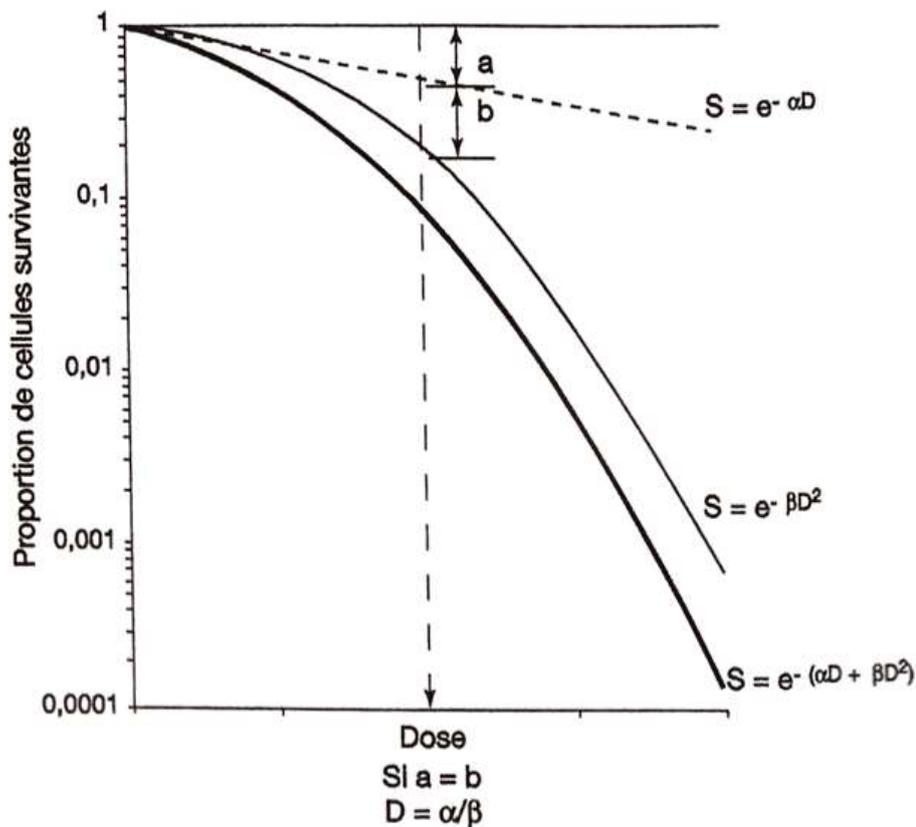
La valeur de 10 pour le rapport α/β est utilisée pour l'ensemble des tissus tumoraux, mais il semble qu'il soit très variable d'un type histologique à l'autre. Pour les CBNPC, une étude récente basée sur le taux de récurrence de 1294 RTST suggère une valeur supérieure (12–16 Gy) [63].

Cette formule de calcul de la BED est dérivée du modèle linéaire–quadratique (LQ), qui suppose, sur une échelle logarithmique, une courbe de mort cellulaire induite par une irradiation comportant une portion linéaire (proportionnelle à la dose totale D) et une portion quadratique (proportionnelle au carré de la dose totale D²), avec au total :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

Où :

- S = survie cellulaire
- D = dose totale (= n x d)
- α = pente de la portion linéaire de la courbe
- β = pente de la portion quadratique de la courbe



La validité du modèle linéaire-quadratique pour la RTST est débattue, notamment pour sa tendance théorique à surestimer les effets des fortes doses. Pour des doses par fractions au-delà de 5-6 Gy, la mort cellulaire ne serait pas correctement modélisée par la poursuite de l'inclinaison de la courbe du modèle LQ [64]. Quelques modèles alternatifs ont été proposés (modèle de courbe de survie universelle, modèle linéaire-quadratique généralisé, modèle linéaire-quadratique-linéaire), mais plusieurs études suggèrent sa bonne applicabilité en pratique quotidienne [65, 66].

On peut retenir une BED > 100 Gy, comme l'a montré Onishi et al [67], qui avait retrouvé une différence statistiquement significative en termes de récurrences locales (8,1% vs 26,4 %) et de survie globale à 3 ans (88,4 % vs 69,4 %) selon ce seuil, au cours d'une étude rétrospective sur 245 patients.

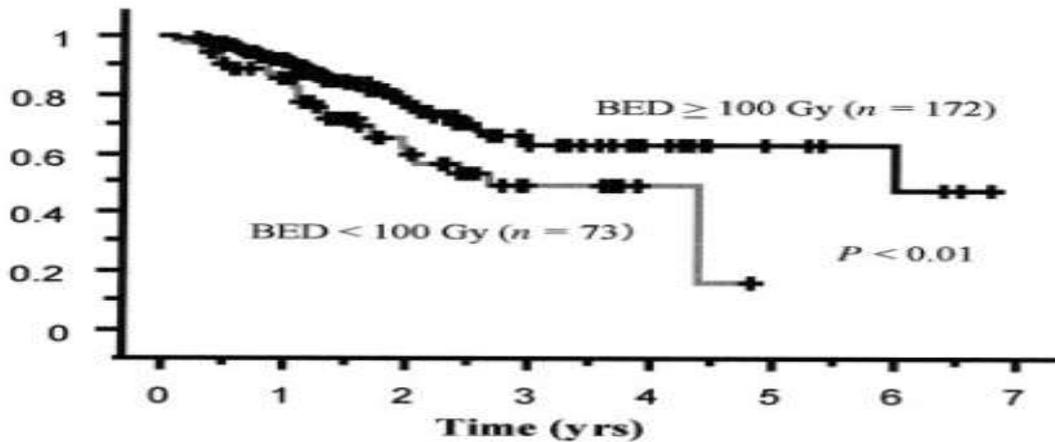


Figure 12: Survie globale selon la BED (Onishi, Cancer, 2004)

Les recommandations de l'ASTRO [68] retiennent ce seuil de BED de 100 Gy tout comme l'ESTRO (70), qui retient des schémas de 4 x 12 Gy (BED = 105,6 Gy) pour les tumeurs périphériques, 3 x 15 Gy (BED = 112,5 Gy) si contact pariétal et 3 x 18 Gy (151,2 Gy) si aucune comorbidité.

Selon l'ICRU 91, la dose doit être prescrite sur l'isodose de couverture du PTV avec une couverture d'au moins 95 % de celui-ci [69].

➤ Localisation

En cas de localisation centrale de la tumeur (dans les 2 premiers centimètres autour de l'arbre trachéo-bronchique), il est recommandé de diminuer la dose par fractions, et d'augmenter ce nombre de fractions (> 3) pour limiter les risques de toxicité [68].

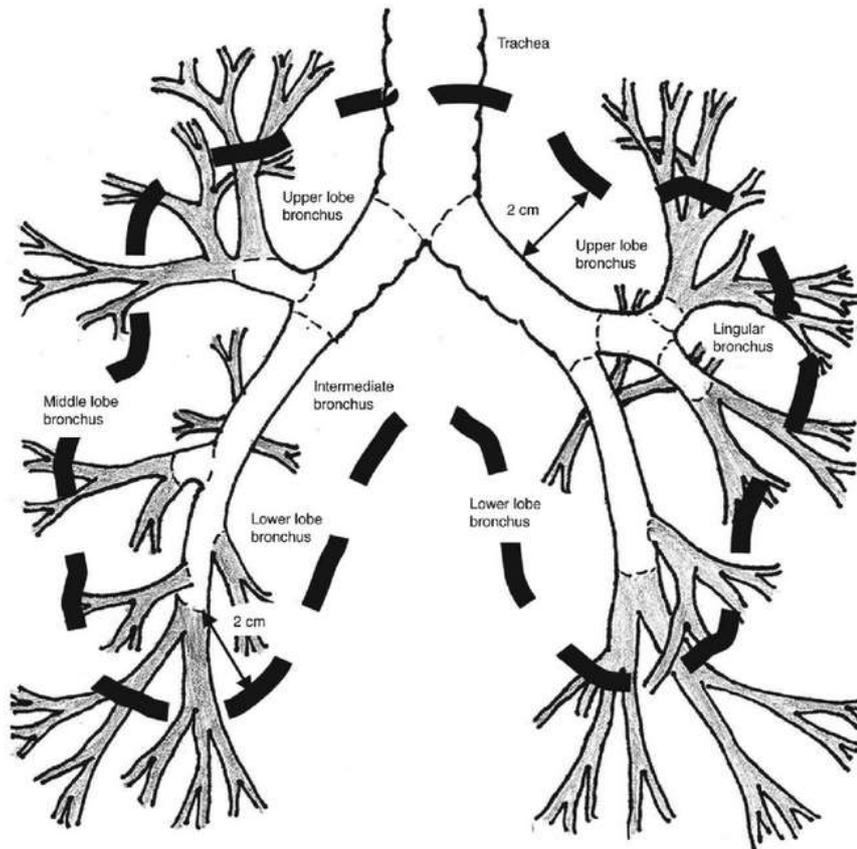


Figure 13: Zone où les tumeurs sont considérées comme « centrales » (RTOG 0813).

Cette adaptation de de dose ne dégrade pas le contrôle local, quelques soient les séries : 94 % de contrôle local à 2 ans (100% si BED > 100 Gy) avec des doses médianes de 50 Gy en 4 x 12,5 Gy, 93 % à 2 ans pour 60 Gy en 8 x 7,5 Gy [70].

L'augmentation du risque de complication pour les tumeurs centrales a été démontré en 2006 [71] avec 11 fois plus de risques de toxicités sévères (principalement hémoptysies) et en 2009 [72] avec 27% vs 10 % de toxicité de grade 3-5 pour des schémas en 3 séances.

Plusieurs études prospectives de phase I et II [73, 74] ont montré la faisabilité de schémas en 5 fractions (5 x 10 Gy, 5 x 11 Gy, 5 x 12 Gy), avec un bon contrôle local, mais des toxicités tardives plus élevées.

Roach et al. Retrouvaient un contrôle local à 2 ans de 85 %, 6 % de toxicités aiguës de grade 3–4, 27 % de toxicités tardives de grade 3, 12 % de grade 4 et 2 % de grade 5 (1 décès) pour un schéma de 5 x 11 Gy. Les principales complications étaient des pneumopathies, sténoses bronchiques et hémoptysies.

Bezjak et al. retrouvaient un contrôle local à 2 ans de 89,4 % (5 x 11,5 Gy) et 87,7 % (5 x 12,5 Gy), avec des toxicités aiguës ≥ 3 de 13 % (5 x 11,5 Gy) et 12 % (5 x 12 Gy), et des toxicités tardives ≥ 3 de 5 % (5 x 11,5 Gy) et 15 % (5 x 12,5 Gy).

Enfin, pour les tumeurs « ultra-centrales », définies comme ayant un PTV (Planning Target Volume) débordant sur la trachée ou les bronches, il est recommandé d'augmenter encore le nombre de fractions (6 à 15) [57].

Une étude de 2016 [75] retrouvait pour 47 patients consécutifs non éligibles à la chirurgie ou à la radio-chimiothérapie conventionnelle, un bon contrôle local (aucune récurrence locale), une survie médiane de 15,9 mois et une survie globale à 3 ans de 20,1 %, avec un taux augmenté de toxicités (38 % de grade 3 ou plus, dont 21 % avec un décès potentiellement en lien avec le traitement), principalement marqué par 15 % d'hémorragies fatales.

Ces observations étaient confirmées par une étude de 2019 sur 137 patients (tumeurs centrales et ultra-centrales) avec un bon contrôle local (95 % à 1 an, 81 % à 2 ans), une meilleure survie pour les tumeurs centrales (survie médiane de 57 vs 37 mois) et 7,3 % de toxicités grade 3–5 (atélectasie, sténose bronchique, infarctus myocardique et 6 décès toxiques sur pneumopathie ou infarctus myocardique) [76].

b. Les toxicités de la radiothérapie stéréotaxique :

L'un des rationnels d'utilisation de la RTST est le peu d'effets secondaires qu'elle engendre. En effet, le principal organe à risque est le poumon, et dans l'hypothèse d'un volume-cible de faible volume, le volume de poumon irradié sera faible. Or, le poumon

ayant un fonctionnement « en-parallèle », l'effet-volume du tissu irradié (« n » dans la formule de Lyman, compris entre 0 et 1) est élevé, proche de 1, dans le calcul du NTCP (Normal Tissue Complication Probability), ce qui explique que le volume irradié soit le principal facteur limitant pour l'augmentation de la dose au volume-cible. Le volume de poumon irradié est aujourd'hui limité grâce à l'amélioration des techniques d'irradiation, plus conformationnelles, permettant une réduction des marges, ce qui autorise l'augmentation de dose au volume-cible [77].

La RTST est, de manière générale, très bien tolérée, comme l'a montré Chi et al. en 2010 dans une revue systématique de la littérature [78]. Les effets secondaires aigus et tardifs étaient inférieurs à 10 %, avec une majorité de patients ne présentant aucune toxicité.

Les toxicités aiguës regroupaient pneumopathie radique, douleur thoracique - fracture, réaction cutanée pariétale, asthénie, oesophagite.

Les toxicités tardives étaient principalement composées de pneumopathie radique, douleur costale et fracture costale (ces 2 dernières étant associées aux tumeurs périphériques à proximité de la paroi thoracique).

Les facteurs associés à une majoration des effets tardifs de grade ≥ 3 étaient : dose par fraction ≥ 20 Gy, V20 poumon (volume de poumons recevant 20 Gy) > 20 %, localisation centrale.

La toxicité tardive la plus fréquente semble être la survenue de fracture costale (jusqu'à 38 % à 3 ans, qui est principalement liée à la distance de la côte à la tumeur (< 2 cm) [79].

L'incidence des fractures costales et douleurs pariétales est également corrélée à la dose à la paroi thoracique. Dans l'étude d'Andolino [80], une dose maximale (Dmax) à la paroi thoracique supérieure à 50 Gy était significativement associée à une augmentation de leur fréquence (21 % vs 4 %), tout comme un volume recevant 40 Gy supérieur à 5 cc.

Une étude récente sur la corrélation entre dosimétrie et pneumopathies radiques symptomatiques retrouve comme paramètres dosimétriques associés, la V20 et la dose moyenne au poumon, sur 193 lésions traitées par RTST dont 8,6 % avaient développé une pneumopathie radique [71].

A propos de la fonction respiratoire pré-RTST, il ne semble pas exister de seuil limite, comme l'a montré Guckenberger dans une étude rétrospective de 483 patients [82]., avec un lien entre survie globale et VEMS pré-RTST mais pas entre survie spécifique et VEMS pré-RTST. Par ailleurs le taux de pneumopathies radiques était faible (7% de grade 2 et 2 % de grade 3).

Une évaluation prospective de la fonction respiratoire a été menée en 2015 [83]. sur 127 patients recevant 48 à 60 Gy en 4 à 5 fractions avec évaluation standardisée pré et post-RTST. Même s'il était retrouvé une diminution du VEMS (-7,6 %) et de la capacité vitale (-8,9 %) à 2 ans, le taux de pneumopathies radiques était faible (3,1 % de grade 2 et 0,8 % de grade 3) et aucune prédiction de dégradation de la survie globale n'était retrouvée.

Concernant la plexopathie brachiale, celle-ci est rencontrée pour les tumeurs de l'apex avec des doses supérieures à 26 Gy en 3 ou 4 fractions [84].

Les contraintes de dose aux organes à risque ne sont pas consensuelles et la plupart des institutions utilisent des normes définies localement [52].

Dans notre institution, nous utilisons les recommandations de l'AAPM [85] et

celles de Timmerman (University of Texas Southwestern) pour les schémas à 3 et 5 fractions, et celles utilisées dans le RTOG 0915 pour les schémas à 4 fractions [59].

		3 fractions	4 fractions	5 fractions
Poumons total	D1000cc	12,4 / 11,4	12,4	13,5
	D1500cc	11,6 / 10,5	11,6	12,5
	V20Gy	10%		
	V16Gy	20%		
Moelle	Dmax	21,9 / 18	26	30
	D0,35cc	18	20,8	23
	D1,2cc	12,3 / 11,1	13,6	14,5
	D0,25cc	18		22,5
	D0,5cc			13,5
Œsophage	Dmax	25,2 / 27	30	35
	D5cc	17,7 / 21	18,8	19,5 / 27,5
Plexus brachial	Dmax	24	27,2	30,5 / 32
	D3cc	20,4 / 22,5	23,6	27 / 30
Trachée et bronches	Dmax	30	34,8	40
	D4cc	15	15,6	16 / 18
Cœur	Dmax	30	34	38
	D15cc	24	28	32
Gros vaisseaux	Dmax	45	49	53
	D10cc	39	43	47
Côtes	Dmax	36,9	40	43
	D1cc	28,8	32	35
	D30cc	30		

Figure 14 : Tableau récapitulatif des contraintes de doses utilisées à l'ICM pour les
RTST

L'ensemble de ces toxicités est gradé selon l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), dont la dernière version (v5.0) a été publiée en 2017

2. Efficacité de la radiothérapie stéréotaxique :

Comparée à l'observation, la RTST est supérieure en termes de survie médiane (29 vs 10 mois ; HR = 0,64), pour tous les groupes, même après 85 ans ou avec des comorbidités importantes selon Nanda et al. [86]. Ball et al. retrouvaient une survie globale médiane de 5 ans (RTST) contre 3 ans (radiothérapie standard) dans une étude de phase III randomisée [87].

a. Études rétrospectives

Concernant la comparaison avec la chirurgie, les premières évaluations étaient des études rétrospectives qui tendaient à montrer des données similaires entre chirurgie et RTST, dont les principales sont rapportées ci-dessous.

[Inga S Grills, Journal of Clinical Oncology, 2010 \[88\]](#)

L'étude comparait RTST vs résection atypique chez 124 patients inéligibles à la lobectomie, de stade T1-T2N0 (stade I). Le bras RTST comprenait des schémas de 48 Gy en 4 fractions de 12 Gy ou 60 Gy en 5 fractions de 12 Gy.

Avec un suivi médian de 2,5 ans, il n'était pas retrouvé de différence significative en rechute régionale, loco-régionale ou à distance, mais une survie globale moins bonne dans le bras RTST (72 % vs 87 %, p=0,01), probablement due aux comorbidités plus importantes des patients traités par radiothérapie.

La survie spécifique était superposable et après exclusion des pT4 (nodule satellite sur la résection atypique), des lésions sans preuve histologique, et des cancers primitifs synchrones, il existait un gain significatif pour le bras RTST en rechute locale et loco-régionale.

Lagerwaard, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2011 [89]

L'étude de cohorte observait les résultats de la RTST chez 177 patients « opérables » et retrouvait des résultats similaires aux séries chirurgicales.

La radiothérapie était délivrée selon différents schémas : 60 Gy en 3 fractions de 20 Gy, 60 Gy en 5 fractions de 12 Gy, 60 Gy en 8 fractions de 7,5 Gy.

Avec un suivi médian de 31,5 mois, la survie globale médiane était de 61,5 mois, avec une survie à 1 an de 94,7 % et à 3 ans de 84,7 %. Le contrôle local à 1 an était de 98 % et de 93 % à 3 ans. Il n'existait pas de mortalité post-traitement à J30.

[Palma, Radiotherapy and Oncology, 2011 \[90\]](#)

Il s'agissait de 120 patients âgés (79 ans d'âge médian), traités par RTST ou chirurgie de 2005 à 2007.

Avec un suivi médian de 43 mois, il n'existait pas de différence en survie globale à 1 an (75 % chirurgie vs 87 % RTST) ou à 3 ans (60 % vs 42 %).

La mortalité post-opératoire était plus importante dans le bras chirurgie (8,3 % vs 1,7 %).

[Zheng, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2014 \[91\]](#)

Une méta-analyse de 23 essais chirurgicaux et 40 essais de RTST a été publiée par Zheng et al. en 2014.

Elle comparait RTST, lobectomie et résection sublobaire, chez un total de 11 921 patients (4850 pour RTST et 7071 pour chirurgie).

Les données brutes retrouvaient des survies globales à 1, 3 et 5 ans de 83,4 %, 56,6 % et 41,2% pour la RTST, 92,5 %, 77,9 % et 66,1 % pour la lobectomie et 93,2 %, 80,7 % et 71,7 % pour la résection sublobaire. Cependant les patients traités par RTST étaient significativement plus âgés et moins opérables.

Après ajustement sur la proportion de patients opérables, les paramètres de survies n'étaient pas statistiquement différents entre RTST et chirurgie. Les résultats

selon leur modèle de régression ajusté retrouvaient une survie globale à 5 ans estimée de 82 %, 66 % et 68 % pour la RTST, la résection sublobaire et la lobectomie.

[Chen, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2018 \[92\]](#)

Il s'agissait d'une méta-analyse d'études de scores de propension, regroupant 15 études pour un total de 19 882 patients et comparant RTST et chirurgie.

La survie globale était en faveur de la chirurgie (HR= 1,48), mais la survie spécifique liée au cancer du poumon n'était pas différente.

La sur-stadification ganglionnaire était de 15,6 % après chirurgie.

[Scotti, Clinical Lung Cancer, 2019 \[93\]](#)

Il s'agissait d'une étude rétrospective bicentrique italienne portant sur 187 patients traités par chirurgie ou RTST de 2008 à 2015.

Si l'analyse univariée montrait une différence significative en SG à 3 ans en faveur de la chirurgie (73,4 % vs 65,2 %), aucune différence n'était retrouvée si l'on ne prenait en compte que les patients opérables, avec un suivi médian de 23 mois.

[Khakwani, Lung cancer, 2019 \[94\]](#)

Cette étude britannique rétrospective (2373 patients, dont 476 ayant reçu RTST) retrouvait une survie similaire entre RTST et chirurgie à 90 jours et à 6 mois, mais un avantage significatif pour la chirurgie à 1 et 2 ans (OR = 2,12), et ce, même après analyse seulement sur les patients < 80 ans, PS 0 ou 1 et stade IA. En effet, comme pour la plupart des études rétrospectives, les 2 populations comparées étaient différentes en termes d'âge et de comorbidités. Par ailleurs, il était également retrouvé une différence significative de délai de mise en traitement (17 jours pour chirurgie vs 73 jours pour RTST). Aucune donnée n'était disponible concernant la mortalité spécifique et les techniques et doses de RTST n'étaient pas détaillées (\geq 50 Gy en 3-8 fractions).

b. Etudes prospectives

2 études prospectives ont été initiées, visant à comparer chirurgie et RTST (STARS : NCT00840749 et ROSEL : NCT00687986) mais ont été fermées prématurément par manque d'inclusions. Une étude poolée de ces deux essais randomisés a été menée en 2015 [46].

58 patients de stades T1-2a (< 4 cm) NOM0 opérables étaient inclus et assignés aléatoirement dans un bras RTST ou lobectomie avec curage ganglionnaire (ou échantillonnage ganglionnaire).

Avec un suivi médian de 40,2 mois, la survie globale à 3 ans était de 95 % dans le bras RTST contre 79 % dans le bras chirurgie ($p = 0,037$) et la survie sans progression à 3 ans de 86 % vs 80 % ($p = 0,54$)

Les toxicités de grade 3-4 étaient plus importantes dans le bras chirurgie (44 % vs 10 %), tout comme celles de grade 5 (1 décès lié à des complications opératoires vs aucun décès).

L'essai SABRTooth (NCT02629458) qui visait à comparer RTST et chirurgie a également été fermé prématurément, faute d'inclusions [95].

Par la suite, une étude prospective de cohorte a été publiée par Timmerman et al. En 2018 [96] chez des patients opérables, traités par RTST (54 Gy en 3 fractions de 18 Gy), retrouvant une SG à 2 ans de 84,4 % pour une SSP de 65,4 %.

Il n'existe donc pas à ce jour d'étude prospective randomisée comparant chirurgie et RTST.

Auteur	Année	Comparaison	Nombre de patients traités par SBRT	Type	Schéma SBRT	Suivi médian (mois)	Survie médiane (mois)	Survie globale (SBRT vs chirurgie)	Survie sans progression	Survie sans progression locale
Grills	2010	SBRT vs résection atypique	58	Rétrospectif	4 x 12 Gy ou 5 x 12 Gy	30	72 vs 87* à 30 mois	77 vs 65 %	4 vs 20 %	
Lagerwaard	2011	SBRT (cohorte)	177	Rétrospectif	3 x 20 Gy ou 5 x 12 Gy ou 8 x 7,5 Gy	31,5	61,5	94,7 % à 1 an 84,7 % à 3 ans	98 % à 1 an 93 % à 3 ans	
Palma	2011	SBRT vs chirurgie	60	Rétrospectif	3 x 20 Gy ou 5 x 12 Gy ou 8 x 7,5 Gy ou 3 x 18 Gy ou 2 x 16 Gy	43	29 vs 33	87 vs 75 % à 1 an 42 vs 60 % à 3 ans		
Scotti	2019	SBRT vs chirurgie	93	Rétrospectif	BED > 100 Gy	23		65,2 vs 73,4* (univarié)		
Khakwani	2019	SBRT vs chirurgie	476	Rétrospectif	≥ 50 Gy en 3-8 fractions	25,7		OR = 2,12 à 1 an*		
Zheng	2014	SBRT vs chirurgie	4850	Méta-analyse	BED ≥ 100 Gy	27,3 (SBRT) vs 41,6 (chirurgie)		83,4 vs 92,5 % à 1 an 56,6 vs 77,9 % à 3 ans (non ajustés) 82 vs 66 % à 5 ans (ajustés)	87,1 vs 93,5 % à 1 an 65,8 vs 82,9 % à 3 ans 87,8 vs 85,0 % à 3 ans	
Chen	2018	SBRT vs chirurgie	11076	Méta-analyse	BED ≥ 100 Gy			HR = 1,48*		
Chang	2015	SBRT vs chirurgie	31	Prospectif	3 x 18 Gy ou 4 x 12,5 Gy ou 5 x 12 Gy	40,2	Non atteinte	100 vs 88 % à 1 an* 95 vs 79 % à 3 ans*	86 vs 80 % à 3 ans*	96 vs 100 % à 3 ans
Timerman	2018	SBRT (cohorte)	26	Prospectif	3 x 18 Gy	48,1		100 % à 1 an 73,1 % à 3 ans	92,3 % à 1 an 61,5 % à 3 ans	

* : différence significative

Figure 11 - Résumé des principales études comparant SBRT et chirurgie

V. CONCLUSION

La RTST reste le traitement standard des CBNPC de stade I et II non opérables, la chirurgie étant privilégiée en première intention.

La plupart des études comparant la chirurgie et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques suggère que les taux de contrôle local, de survie sans progression après radiothérapie stéréotaxique sont équivalents, si ce n'est meilleur qu'après la chirurgie. La survie globale après radiothérapie stéréotaxique est quant à elle soit équivalente soit un peu plus faible à long terme, comparée à la chirurgie, selon les caractéristiques des patients (maladies associées majeures chez les patients recevant une radiothérapie stéréotaxique). Ces résultats peuvent être expliqués par les comorbidités associées. En effet, la puissance statistique des études comparant les deux modalités demeure limitée, soit par manque d'effectif, soit par le caractère rétrospectif

Les patients sont donc, en 2021, peuvent choisir le traitement qui leur convient le mieux, selon leur âge, leurs comorbidités et leurs préférences thérapeutiques. La morbidité de la chirurgie pour les patients âgés de plus de 70 ans peut faire préférer la radiothérapie stéréotaxique.

Des essais prospectifs, de phase III sont attendus pour comparer directement la RTST à la chirurgie en première intention.

VI. RESUME :

Introduction :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des lésions pulmonaires est pratiquée très largement et est un des grands succès de la radiothérapie de ces dernières années. Elle est indiquée actuellement pour les CBNPC de stade I et II chez les patients inopérables ou refusant la chirurgie.

Méthodologie :

Dans ce travail, nous avons détailler les aspects pratiques de la radiothérapie stéréotaxique des cancers bronchiques non à petite cellules de stade précoce, en rapportant notre expérience à l'institut du cancer de Montpellier, de l'étape de la simulation, la planification du traitement, les machines ainsi que le déroulement du traitement. Ensuite, nous avons revu le rationnel radiobiologique de la stéréotaxie ainsi que les données de la littérature sur l'efficacité de cette technique (les études prospectives et rétrospectives).

Résultats :

En effet, la plupart des études comparant la chirurgie et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques suggère que les taux de contrôle local, de survie sans progression après radiothérapie stéréotaxique sont équivalents, si ce n'est meilleur qu'après la chirurgie. La survie globale après radiothérapie stéréotaxique est quant à elle soit équivalente soit un peu plus faible à long terme, comparée à la chirurgie, selon les caractéristiques des patients (maladies associées majeures chez les patients recevant une radiothérapie stéréotaxique). Ces résultats peuvent être expliqué par les comorbidités associées. En effet, la puissance statistique des études comparant les deux modalités demeure limitée, soit par manque d'effectif, soit par le caractère rétrospectif.

Conclusion :

Les patients peuvent donc choisir, en 2021, le traitement qui leur convient le mieux, selon leur âge, leurs comorbidités et leurs préférences thérapeutiques. La morbidité de la chirurgie pour les patients âgés de plus de 70 ans peut faire préférer la radiothérapie stéréotaxique.

VII. BIBLIOGRAPHIE :

- [1]. W. Waissi et al. Surveillance après radiothérapie stéréotaxique des tumeurs pulmonaires. *Cancer/Radiothérapie* 19 (2015) 566–572.
- [2]. Barriger RB, Forquer JA, Brabham JG, Andolino DL, Shapiro RH, Henderson MA, et al. A Dose–volume analysis of radiation pneumonitis in non–small cell lungcancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J RadiatOncol* 2012;82:457–62.
- [3]. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. *Cancer Radiother* 2016;20:S147–56,
- [4]. I. Barillot et al. Bases référentielles de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs ou métastases broncho pulmonaires, hépatiques, prostatiques, des voies aérodigestives supérieures, cérébrales et osseuses. *Cancer/Radiothérapie* 22 (2018) 660–681.
- [5]. Drake RL, Wayne Vogl A, Mitchell A. Gray's. Anatomie pour les étudiants. 2ème édition. 2010.
- [6]. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997;111(6):1718-23.
- [7]. Hill C. et al, *Bull Cancer*, 2004 ; 91(1) : 9–14.
- [8]. Andler R, Guignard R, Spilka S, Le Nézet O, Pasquereau A, Richard J–B, et al. Smoking and vaping in France. *Rev Mal Respir*. 2018;35(6):673-85.
- [9]. Trédaniel J, Giraud P. *Cancérologie*. Livre officiel du collège. 2017.
- [10]. Vogeltanz–Holm N, Schwartz GG. Radon and lung cancer: What does the public really know? *J Environ Radioact*. 2018;192:26-31.

- [11]. Lim SM, Syn NL, Cho BC, Soo RA. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. *Cancer Treat Rev.* 2018;65:1-10.
- [12]. Cox AD, Der CJ. Ras history: The saga continues. *Small GTPases.* 2010;1(1):2-27.
- [13]. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54.
- [14]. Shaw AT, Engelman JA. ALK in Lung Cancer: Past, Present, and Future. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1105-11.
- [15]. Roys A, Chang X, Liu Y, Xu X, Wu Y, Zuo D. Resistance mechanisms and potent-targeted therapies of ROS1-positive lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(4):679-88.
- [16]. Pasquini G, Giaccone G. C-MET inhibitors for advanced non-small cell lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(4):363-75.
- [17]. Mazières J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. Lung Cancer That Harbors an HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1997-2003.
- [18]. Couraud S, Westeel V, Ranchon F, Toffart A-C, Souquet P-J. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2019;
- [19]. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;
- [20]. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.

- [21]. Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD–L1–Positive Non–Small–Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
- [22]. Garassino MC, Cho B–C, Kim J–H, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third–line or later treatment for advanced non–small–cell lung cancer (ATLANTIC): an open–label, single–arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):521-36.
- [23]. Gregory DL, Hicks RJ, Hogg A, Binns DS, Shum PL, Milner A, et al. Effect of PET/CT on Management of Patients with Non–Small Cell Lung Cancer: Results of a Prospective Study with 5–Year Survival Data. *J Nucl Med.* 2012;53:1007-15.
- [24]. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non–small–cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(2):287-93.
- [25]. Steinert H, Hauser M, Alleman F. Non–small cell lung cancer : nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology.* 1997;
- [26]. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non–small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):137S–146S.
- [27]. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami–Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non–small–cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787-98.

- [28]. Billé A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico L, Borasio P, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non–small–cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;
- [29]. Wang J, Welch K, Wang L, Kong F–M. Negative Predictive Value of Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Stage T1–2N0 Non–Small–Cell Lung Cancer: A Meta–Analysis. *CLLC.* 2012;13(2):81-9.
- [30]. Kepka L, Socha J. PET–CT use and the occurrence of elective nodal failure in involved field radiotherapy for non–small cell lung cancer: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2015;
- [31]. NCCN clinical practice guidelines in oncology – Non small cell lung cancer – v 1.2021. 2020.
- [32]. Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer.* 2008;112(8):1827-34.
- [33]. Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* 2004;46(3):357-60.
- [34]. Balekian AA, Fisher JM, Gould MK. Brain imaging for staging of patients with clinical stage IA non–small cell lung cancer in the national lung screening trial: Adherence with recommendations from the choosing wisely campaign. *Chest.* 2016;
- [35]. Milano MT, Bates JE, Budnik J, Qiu H, Hardy S, Cummings MA, et al. Risk of brain metastases in T1–3N0 NSCLC: a population–based analysis. *Lung Cancer Manag.* 2020;9(1):LMT25.

- [36]. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo–Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence–based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S–e190S.
- [37]. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of Stage I and II Non–small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013;143(5):e278S–e313S.
- [38]. Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(4):1249-50.
- [39]. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non–small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-22; discussion 622–623.
- [40]. Port JL, Mirza FM, Lee PC, Paul S, Stiles BM, Altorki NK. Lobectomy in octogenarians with non–small cell lung cancer: ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):1951-7.
- [41]. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity–matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):366-78.
- [42]. Deslauriers J, Grégoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences. *Ann Thorac Surg*. 2004;77 (4):1152-6.

- [43]. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph Node Evaluation by Open or Video-Assisted Approaches in 11,500 Anatomic Lung Cancer Resections. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(2):347-53.
- [44]. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer Amst Neth.* 2005;49(1):25-33.
- [45]. Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, Van Raemdonck D, Decaluwe H, et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database† , ‡. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2016
- [46]. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Balter P, 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* 2015;16(6):630-7.
- [47]. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:318-28.
- [48]. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2: S94-100.

- [49]. Park S, Urm S, Cho H. Analysis of biologically equivalent dose of stereotactic body radiotherapy for primary and metastatic lung tumors. *Cancer Res Treat* 2014;46:403–10.
- [50]. C. Massabeau*, J. Khalifa. Stereotactic radiotherapy: Indication and results in early stages. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2019), 11, 255–259.
- [51]. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Body
- [52]. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, 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.* 2017;124(1):11-7.
- [53]. Giraud P, Yorke E, Jiang SB, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother* 2006;10:269–82.
- [54]. Bouilhol G, Ayadi M, Rit S, Thengumpallil S, Schaerer J, Vandemeulebroucke J, et al. Is abdominal compression useful in lung stereotactic body radiation therapy? A 4DCT and dosimetric lobe–dependent study. *Phys Med.* 2013;29(4):333-40.
- [55]. Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, et al. The deep inspiration breath–hold technique in the treatment of inoperable non–small–cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2000;48(1):81-7.

- [56]. Bradley JD, Nofal AN, El Naqa IM, Lu W, Liu J, Hubenschmidt J, et al. Comparison of helical, maximum intensity projection (MIP), and averaged intensity (AI) 4D CT imaging for stereotactic body radiation therapy (SBRT) planning in lung cancer. *Radiother Oncol.* 2006;81(3):264-8.
- [57]. H. Kaiss , F. Mornex. Radiothérapie stéréotaxique du cancer bronchique non à petites cellules de stade I. État de l'art en 2019 et recommandations : la stéréotaxie comme alternative à la chirurgie ?. *Cancer/Radiothérapie* 23 (2019) 720–731
- [58]. Verbakel WFAR, Senan S, Cuijpers JP, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Rapid delivery of stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors using volumetric intensity-modulated arcs. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2009;93(1):122-4.
- [59]. Parker W, Olivier KR, Chang JY, Schild SE, Research Co-Chair RTOG Senior Statistician Quynh–Thu Le T, Hu C. A randomized phase II study comparing 2 stereotactic body radiation therapy (SBRT) schedules for medically inoperable patients with stage I peripheral non–small cell lung cancer –RTOG 0915. 2009. Report No.: 2164449797.
- [60]. Dang TM, Peters MJ, Hickey B, Semciw A. Efficacy of flattening–filter–free beam in stereotactic body radiation therapy planning and treatment: A systematic review with meta–analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(3):379-87.
- [61]. Timmerman RD. An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of Seminars in Radiation Oncology. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):215-22.

- [62]. Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1325.
- [63]. Klement RJ, Sonke J-J, Allgäuer M, Andratschke N, Appold S, Belderbos J, et al. Estimation of the α/β ratio of non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2020;142:210-6.
- [64]. Shibamoto Y, Miyakawa A, Otsuka S, Iwata H. Radiobiology of hypofractionated stereotactic radiotherapy: what are the optimal fractionation schedules? *J Radiat Res (Tokyo).* 2016;57(S1).
- [65]. Santiago A, Barczyk S, Jelen U, Engenhardt-Cabillic R, Wittig A. Challenges in radiobiological modeling: can we decide between LQ and LQ-L models based on reviewed clinical NSCLC treatment outcome data? *Radiat Oncol.* 2016;11.
- [66]. Shuryak I, Carlson DJ, Brown JM, Brenner DJ. High-dose and fractionation effects in stereotactic radiation therapy: Analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2015;115(3):327-34.
- [67]. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.* 2004;
- [68]. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas Z, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;

- [69]. Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner TB, Combs SE, Grosu A-L, et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(3):193-8.
- [70]. Haasbeek CJA, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2011;6(12):2036-43.
- [71]. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, 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.* 2006;
- [72]. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Four-Year Results of a Prospective Phase II Study. *Int J Radiat Oncol.* 2009;75(3):677-82.
- [73]. Roach MC, Robinson CG, DeWees TA, Ganachaud J, Przybysz D, Drzymala R, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Central Early-Stage NSCLC: Results of a Prospective Phase I/II Trial. *J Thorac Oncol.* 2018;
- [74]. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Efficacy and Toxicity Analysis of NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol.* 2016;96(2):S8.

- [75]. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, De Haan P, Verbakel W, Bongers E, et al. Outcomes of hypofractionated high-dose radiotherapy in poor-risk patients with « ultracentral » non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;
- [76]. Lenglet A, Campeau M-P, Mathieu D, Bahig H, Lambert L, Vu T, et al. Risk-adapted stereotactic ablative radiotherapy for central and ultra-central lung tumours. *Radiother Oncol*. 2019;134:178-84.
- [77]. Nahum AE. The Radiobiology of Hypofractionation. *Clin Oncol*. 2015;27(5):260-9.
- [78]. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: Clinical implications. *Radiother Oncol*. 2010;
- [79]. Asai K, Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, Ohga S, Nonoshita T, et al. Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy: Risk factors and dose-volume relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;
- [80]. Andolino DL, Forquer JA, Henderson MA, Barriger RB, Shapiro RH, Brabham JG, et al. Chest wall toxicity after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;
- [81]. Ryckman JM, Baine M, Carmicheal J, Osayande F, Sleightholm R, Samson K, et al. Correlation of dosimetric factors with the development of symptomatic radiation pneumonitis in stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):33.

- [82]. Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ, Belderbos J, Werner–Wasik M, Yan D, 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.* 2012;
- [83]. Stone B, Mangona VS, Johnson MD, Ye H, Grills IS. Changes in Pulmonary Function Following Image–Guided Stereotactic Lung Radiotherapy: Neither Lower Baseline Nor Post–SBRT Pulmonary Function Are Associated with Worse Overall Survival. *J Thorac Oncol.* 2015;
- [84]. Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, Lo SS, Perkins SM, McGarry RC, et al. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early–stage NSCLC: Dose–limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol.* 2009;
- [85]. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101 Fang–Fang Yin. 2010;
- [86]. Nanda RH, Liu Y, Gillespie TW, Mikell JL, Ramalingam SS, Fernandez FG, et al. Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non–small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer.* 2015;
- [87]. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non–small–cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open–label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):494-503.
- [88]. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non–small–cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;

- [89]. Lagerwaard FJ, Verstegen NE, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, 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.* 2012;
- [90]. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of stage i NSCLC in elderly patients: A population–based matched–pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol.* 2011;
- [91]. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, Lin J, Reddy R, Ren Y, et al. Survival Outcome After Stereotactic Body Radiation Therapy and Surgery for Stage I Non–Small Cell Lung Cancer: A Meta–Analysis. *Int J Radiat Oncol.* 2014;90(3):603-11.
- [92]. Chen H, Laba JM, Boldt RG, Goodman CD, Palma DA, Senan S, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy Versus Surgery in Early Lung Cancer: A Meta–analysis of Propensity Score Studies. *Int J Radiat Oncol.* 2018;101(1):186-94.
- [93]. Scotti V, Bruni A, Francolini G, Perna M, Vasilyeva P, Loi M, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy as an Alternative to Lobectomy in Patients With Medically Operable Stage I NSCLC: A Retrospective, Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(1):53-61.
- [94]. Khakwani A, Harden S, Beckett P, Baldwin D, Navani N, West D, et al. Post–treatment survival difference between lobectomy and stereotactic ablative radiotherapy in stage I non–small cell lung cancer in England. *Thorax* [Internet]. 2019 [cité 20 janv 2020]; Disponible sur: <http://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2018-212493>

- [95]. Franks K, Mcparland L, Webster J, Baldwin D, Sebag–Montefiore D, Evison M, et al. SABRTOOTH: A Fasibility Study of SABR Versus Surgery in Patients with Peripheral Stage I NSCLC Considered to be at Higher Risk for Surgery. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):S837.
- [96]. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early–Stage Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1263-6.