



**HAL**  
open science

**Radiothérapie conformationnelle des carcinomes  
bronchiques non à petites cellules : étude rétrospective à  
propos de 80 patients traités au centre Alexis Vautrin  
perspectives**

Antoine Bruna

► **To cite this version:**

Antoine Bruna. Radiothérapie conformationnelle des carcinomes bronchiques non à petites cellules : étude rétrospective à propos de 80 patients traités au centre Alexis Vautrin perspectives. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01732630

**HAL Id: hal-01732630**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732630>**

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE

167421

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N° 135

## THESE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Antoine BRUNA**

Le 17 octobre 2003



**RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE DES  
CARCINOMES BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES :**  
– ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 80 PATIENTS  
TRAITES AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN  
– PERSPECTIVES

Examineurs de la thèse :

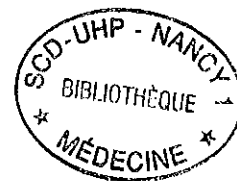
Monsieur le Professeur	P. Bey	Président
Monsieur le Professeur	Y. Martinet	Juge
Monsieur le Professeur	D. Peiffert	Juge
Madame le Docteur	V. Beckendorf	Juge
Monsieur le Docteur	P. Scheid	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 229015 7



## **THESE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Antoine BRUNA**

Le 17 octobre 2003

**RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE DES  
CARCINOMES BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES :**  
– ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 80 PATIENTS  
TRAITES AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN  
– PERSPECTIVES

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	P. Bey	Président
Monsieur le Professeur	Y. Martinet	Juge
Monsieur le Professeur	D. Peiffert	Juge
Madame le Docteur	V. Beckendorf	Juge
Monsieur le Docteur	P. Scheid	Juge

# UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1

## FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Professeur Henry COUDANE**

### **Assesseurs**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**

**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

### **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Jacques ROLAND

### **PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine NABET - Jacques BORRELLY

Michel RENARD - Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET - Maric-Claire LAXENAIRE - Adrien DUPREZ - Paul VERT

Philippe CANTON - Henri HEPNER - Bernard LEGRAS - Pierre MATHIEU - Jean-Marie POLU

Antoine RASPILLER - Gilbert THIBAUT - Michel WEBER

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

#### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENESE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

#### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> Sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie cellulaire)**

Professeur Claude BURLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIENE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTE PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIETE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge BRIANCON

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET - Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER - Professeur Eliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCEROLOGIE, GENETIQUE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY - Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JON VEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHESIOLOGIE, REANIMATION, MEDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT - Professeur Bruno LEVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et REEDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation.)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTEO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique.)**

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE  
Professeur Didier MAINARD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL -  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX - Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Gérard FIEVE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT - Professeur Luc CORMIER

**53<sup>ème</sup> Section : MEDECINE INTERNE, GERIATRIE et CHIRURGIE GENERALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Francis PENIN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54<sup>ème</sup>Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Pierre JOURNEAU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie et maladies Métaboliques)**

Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN - Professeur Bruno GUERCI

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Professeur Hubert GERARD

**55<sup>ème</sup>Section : PATHOLOGIE DE LA TETE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup>Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENESE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Jean-Pascal FYAD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

**43<sup>ème</sup>Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et Médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN



**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK - Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN - Docteur Bernard NAMOUR - Docteur Marc MERTEN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Docteur Christian BEYAERT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Didier QUILLIOT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIENE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

**46<sup>ème</sup> Section : SANTE PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIETE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur François ALLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))**

Docteur Pierre GILLOIS

**47<sup>ème</sup> Section : CANCEROLOGIE, GENETIQUE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marie-Nathalie SARDA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHESIOLOGIE, REANIMATION, MEDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

**19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DEMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN

**32<sup>ème</sup> section : CHIMIE ORGANIQUE, MINERALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MEDICAMENT**

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

**60<sup>ème</sup> section : MECANIQUE, GENIE MECANIQUE ET GENIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE**

Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ECOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

**Médecine Générale**

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Claude CHARDOT  
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT - Professeur Jean PREVOT - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT  
Professeur Philippe CANTON - Professeur Henri HEPNER - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (USA)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*institut d'Anatomie de Würzburg (RFA)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRASBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh- Ville (VIETNAM)*

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur P. Bey  
Professeur de Radiothérapie.

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Tout au long de notre internat, nous avons bénéficié et apprécié la richesse de votre expérience, la qualité de votre enseignement et la disponibilité que vous avez manifestée à notre égard.

L'étendue de vos connaissances en cancérologie et en radiothérapie, ainsi que vos qualités humaines font l'objet de notre plus grand respect.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance et de l'admiration que nous vous portons.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Y. Martinet  
Professeur de Pneumologie.

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer à travers votre présence, l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur D. Peiffert  
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous sommes sensibles à l'aide que vous nous avez apporté tout au long de notre internat, et nous vous remercions pour les conseils que vous nous avez prodigués.

Nous sommes sensibles à la confiance que vous nous avez manifestée à maintes occasions.

Veillez trouver ici, l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge,

Madame le Docteur V. Beckendorf  
Oncologue-Radiothérapeute.

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de diriger et de juger ce travail.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour votre sens clinique, votre disponibilité, votre patience et votre bonne humeur.

Nous vous remercions de nous avoir enseigné les bases de la radiothérapie thoracique, et de nous avoir toujours donné de précieux conseils.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance qu'il nous donne l'occasion de témoigner.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur P. Scheid  
Pneumologue.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions pour votre aide, votre disponibilité et votre gentillesse.

Veillez trouver ici, l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A tout ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat

Monsieur le Professeur P. Lederlin, nous vous témoignons notre plus grand respect pour votre sens clinique. Nous avons apprécié de travailler à vos côtés.

Monsieur le Docteur P. Zuck, nous avons apprécié de débiter notre internat dans votre service. Nous vous remercions pour votre patience et votre disponibilité.

Aux médecins du service d'oncologie du Centre Alexis Vautrin, nous vous remercions de votre accueil au Centre, et nous vous témoignons notre gratitude de nous avoir transmis votre passion pour l'oncologie.

Messieurs les Docteurs Sztermer et Aubertel pour votre accueil chaleureux, et la confiance que vous nous avez accordée.

Madame le Docteur S. Hoffstetter, nous vous remercions de nous avoir enseigné les bases de la curiethérapie.

Monsieur le Docteur C. Marchal, nous avons été très touché par votre accueil et nous vous remercions du soutien que vous nous avez apporté tout au long de notre internat.

Monsieur le Docteur M. Lapeyre, nous sommes heureux de vous avoir rencontré. Nous avons apprécié votre rigueur dans le travail teintée de bonne humeur.

Madame le Docteur C. Brunaud, pour vos qualités professionnelles et humaines.

Madame le Docteur V. Bernier, pour votre sympathie.

Monsieur le Docteur C. Hulin, que nous apprécions beaucoup.

Messieurs les Docteurs N. Pourel, M. Bollet, P. Graff, et Mademoiselle le Docteur S. Racadot, avec toute notre amitié.

Messieurs P. Aletti, A. Noel, Y. Métayer et Mesdames I. Buccheit et C. Laurens, nous vous remercions pour votre disponibilité, votre enseignement de la physique et votre sympathie.

Aux médecins du Centre Alexis Vautrin.



A toutes les manipulatrices. Leur présence indispensable n'a d'égal que leur soutien.

A tout le personnel soignant du Centre Alexis Vautrin, particulièrement des services du premier étage à Droite et à Gauche, du service d'Hématologie du CHU de Nancy, du service de pneumologie de l'hôpital Bon-Secours de Metz, du service de radiothérapie de l'hôpital Jean Monnet d'Epinal.

A toutes les secrétaires.

A tout ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail,

A Monsieur le Docteur E. Desandes, pour son aide à la réalisation et à la compréhension des statistiques.

A Vincent Marchesi, que nous remercions vivement pour le temps qu'il nous a accordé. Nous savons à quel point il est précieux en ces temps.

A tous mes relecteurs.

A mes grands-parents pour leurs encouragements et leur soutien.

A mes parents pour leurs conseils avisés et leur aide permanente.

A Marie, pour toujours.

A ma sœur Claire, ne change rien, tu es géniale, et à Cédric.

A toute ma famille.

A Gérard Lefort, je te dois tellement.

A Anne-Sophie, Antoine, Geoffroy, Laurent, Olivier, Olivier, Pascale, Sonia, et Malo, Quentin et Théo, par ordre alphabétique pour ne pas faire de jaloux.

A Olivier et Sandra, pour nos vacances en Grèce.

A Gilles et Patricia pour les cours de tennis.

A Frédéric pour ses conseils œnologiques.

A Séverine, Pierre, Laetitia, Alice et Anne, qui sont devenus des amis.

A Kamal et Yannick, ce fut un plaisir de travailler avec vous.

A tous mes collègues d'oncologie médicale.

A Tagada et tous ses membres pour les bons moments passés en votre compagnie.

A tous mes amis.

A tous ceux que j'aurai oublié.

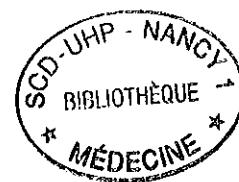
Je dédie cette thèse.

## SERMENT

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".*

## LISTE DES ABREVIATIONS



CDDP : cisplatine

CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules

CTV : Clinical Target Volume

3D RT : Radiothérapie conformationnelle

GTV : Gross Tumor Volume

HDV : Histogramme Dose-Volume

IGP : Irradiation ganglionnaire prophylactique

ITV : Internal Target Volume

N : ganglionnaire

PTV : Planning Target Volume

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

SM : set-up margins

T : tumoral

TEP : Tomodensitométrie par émission de positons

TPS : Treatment planning system

VP16 : Vépéside

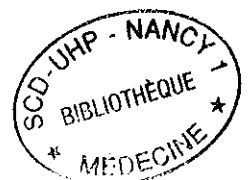
V20 : volume recevant la dose de 20 Gy



<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>22</b>
A. EPIDEMIOLOGIE.....	22
1. <i>Incidence</i> .....	22
2. <i>Survie</i> .....	23
3. <i>Facteurs de risque</i> .....	23
a) Tabac .....	23
b) Pollution .....	25
c) Radiations ionisantes naturelles .....	26
d) Carcinogènes professionnels .....	26
B. FACTEURS PRONOSTICS .....	28
1. <i>Classification TNM et stades</i> .....	28
2. <i>Opérabilité</i> .....	32
3. <i>Autres</i> .....	34
a) Tumeurs opérables .....	34
b) Tumeurs inopérables .....	35
C. MODALITES THERAPEUTIQUES .....	37
1. <i>Chirurgie</i> .....	37
a) Principes.....	37
(1) Résection .....	37
(2) Curage .....	38
b) Indications .....	39
c) Contre-indications .....	40
d) Résultats .....	41
e) Complications.....	42
2. <i>Radiothérapie</i> .....	44
a) Indications.....	44
b) Techniques .....	44
(1) RT classique .....	45
(2) RT conformationnelle en 3 dimensions .....	46
(3) RT accélérée ou hyperfractionnée.....	48
c) Contraintes de dose .....	48
d) Définition des volumes, GTV, CTV, PTV .....	49
(1) ICRU 50 / ICRU 62.....	49
(2) Détermination du GTV T .....	50
(3) Détermination du GTV N.....	51
(4) Détermination du CTV T .....	53
(5) Détermination du CTV N.....	54
(6) Détermination des PTV .....	54
e) Irradiation ganglionnaire prophylactique .....	58
f) Radiothérapie asservie à la respiration.....	62
g) Résultats .....	65
(1) RT classique .....	65
(2) RT conformationnelle en 3 dimensions .....	66
(3) RT accélérée ou hyperfractionnée.....	68
(4) Escalade de dose.....	70
3. <i>Chimiothérapie</i> .....	72
a) Principales molécules.....	72
(1) Radiosensibilisants cytotoxiques.....	72

(a)	Cisplatine.....	72
(b)	Carboplatine .....	73
(c)	Autres agents .....	74
(2)	Chimiothérapie d'induction.....	75
<b>II.</b>	<b>SERIE RETROSPECTIVE.....</b>	<b>78</b>
A.	INTRODUCTION.....	78
B.	PATIENTS ET METHODE.....	78
1.	<i>Patients</i> .....	78
a)	Caractéristiques des patients .....	78
b)	Caractéristiques tumorales .....	79
2.	<i>Traitement</i> .....	82
a)	Radiothérapie .....	82
(1)	Protocole utilisé au CAV.....	82
(2)	Evolutions de la technique .....	83
(3)	Données dosimétriques .....	84
b)	Chimiothérapie .....	85
(1)	Induction.....	85
(2)	Concomitante .....	85
(3)	Adjuvante .....	85
3.	<i>Analyse statistique</i> .....	86
C.	RESULTATS .....	87
1.	<i>Complétion du traitement</i> .....	87
2.	<i>Survie</i> .....	88
a)	Globale .....	88
b)	Sans récurrence .....	88
c)	Contrôle local .....	88
3.	<i>Complications de la radiothérapie</i> .....	91
a)	Aigues.....	91
b)	Pneumopathie radique .....	92
c)	Tardives.....	93
4.	<i>Analyse en sous groupe</i> .....	94
D.	DISCUSSION.....	97
E.	CONCLUSION .....	104
<b>III.</b>	<b>RADIOTHERAPIE PAR MODULATION D'INTENSITE .....</b>	<b>105</b>
A.	BUT DE L'ETUDE.....	105
B.	MATERIEL UTILISE ET PROTOCOLE .....	105
1.	<i>Acquisition des données anatomiques</i> .....	105
2.	<i>Matériel informatique</i> .....	106
3.	<i>Description du protocole</i> .....	106
a)	Contours et marges .....	106
b)	Contraintes .....	107
4.	<i>Balistiques</i> .....	108
C.	CAS CLINIQUES.....	109
1.	<i>Cas clinique n°1</i> .....	109
a)	Histoire de la maladie.....	109
b)	Balistiques utilisées .....	109
c)	Comparaison des histogrammes dose-volumes.....	113
(1)	Volume cible .....	113

(2)	Organes à risque .....	115
(a)	Poumon.....	115
(b)	Œsophage .....	116
(c)	Moelle.....	117
(3)	Modulation des faisceaux.....	119
2.	<i>Cas clinique n°2</i> .....	120
a)	Histoire de la maladie.....	120
b)	Balistiques utilisées .....	120
c)	Comparaison des histogrammes dose-volumes.....	123
(1)	Volume cible .....	123
(2)	Organes à risque .....	125
(a)	Poumon.....	125
(b)	Œsophage .....	126
(c)	Moelle.....	127
(3)	Modulation des faisceaux.....	128
3.	<i>Cas clinique n°3</i> .....	129
a)	Histoire de la maladie.....	129
b)	Balistiques utilisées .....	129
c)	Comparaison des histogrammes dose-volumes.....	132
(1)	Volume cible .....	132
(2)	Organes à risque .....	133
(a)	Poumon.....	133
(b)	Œsophage .....	134
(c)	Moelle.....	135
(3)	Modulation des faisceaux.....	136
4.	<i>Cas clinique n°4</i> .....	137
a)	Histoire de la maladie.....	137
b)	Balistiques utilisées .....	137
c)	Comparaison des histogrammes dose-volumes.....	140
(1)	Volume cible .....	140
(2)	Organes à risque .....	142
(a)	Poumon.....	142
(b)	Œsophage .....	143
(c)	Moelle.....	143
(3)	Modulation des faisceaux.....	145
D.	DISCUSSION.....	146
E.	CONCLUSION.....	149
<b>IV.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>150</b>
<b>V.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>151</b>



# I. Introduction

## A. Epidémiologie

Le cancer bronchique est de loin la première cause de décès par cancer en France, avec 27 000 décès par an, soit environ le double des décès attribuables aux cancers colorectaux qui représentent la deuxième cause de décès (15 000) par cancer en France[1].

Le cancer bronchique primitif était très rare au début du siècle. En 1950, il représentait 5 % de tous les décès par cancer. Chez l'homme, l'évolution de la mortalité montre une augmentation constante depuis 1950. Chez la femme, la mortalité par cancer bronchique primitif reste stable jusqu'aux années 70 où elle commence à augmenter [2]. De 1975 à 1995, le taux standardisé sur l'âge de la mortalité par cancer bronchique primitif passe de 53/100 000 à 69,4/100 000 chez l'homme et de 5,3/100 000 à 9,4/100 000 chez la femme [3]. L'évolution de la mortalité montre une surmortalité masculine avec un rapport du taux standardisé de mortalité homme/femme de 3,4 en 1950 à 8,7 en 1990 [2].

### 1. Incidence

Les données les plus récentes estiment à 28 000 le nombre de nouveaux cas en 2000. Le cancer du poumon serait responsable de 27 000 décès par an. Plus de 80% de ces cancers surviennent chez l'homme, cependant, l'augmentation de l'incidence et de la mortalité est plus importante chez les femmes que chez les hommes (3 fois plus de cas [+ 300%] en 2000 par rapport à 1980, contre + 40%). En terme de cohorte, les femmes nées après 1950 présentent un risque trois fois supérieur à celui de la génération née avant 1950. Le cancer du poumon est désormais la troisième cause de mortalité par cancer chez la femme, et la situation devrait malheureusement s'aggraver dans les années à venir[1].

C'est le deuxième taux d'incidence après le cancer de la prostate chez l'homme. Chez la femme, il est désormais la troisième cause de mortalité par cancer[1]. L'incidence est faible



avant 40 ans, puis elle augmente jusqu'à 70-75 ans. Au delà de 75 ans, l'incidence diminue (ce qui peut s'expliquer par un effet cohorte).

La mortalité reste très faible jusqu'à 40 ans puis augmente régulièrement avec l'âge quel que soit le sexe [2]. Ainsi, durant la période 1986-1993, chez l'homme de 40 à 44 ans, le taux brut de mortalité est de 19,5/100 000, entre 65 et 69 ans, de 260,4/100 000 et au-delà de 85 ans de 334,7/100 000. Chez la femme, les taux bruts de mortalité observés pour les mêmes tranches d'âge sont les suivants : 3,2/100 000, 26,6/100 000 et 51,4/100 000 [4].

## **2. Survie**

Le taux de survie à 5 ans par cancer bronchique primitif, quel que soit le stade, reste faible [2]. Pour les deux sexes, le taux de survie observé à 5 ans est de 10 % en Europe. En France, il est de 11,5 % chez les hommes et de 16 % chez les femmes [5].

La répartition des taux de survie en fonction de l'âge [5], montre une diminution de la survie avec l'âge quel que soit le sexe. En France, le taux de survie à 5 ans passe de 18 % avant 44 ans à moins de 8 % après 65 ans.

## **3. Facteurs de risque**

### **a) Tabac**

Le rôle de la fumée de tabac dans la survenue des cancers bronchiques a été pressenti dès les années 30 et l'importance des goudrons présents dans la fumée et, en particulier du benzo[a]pyrène, a été suggérée de façon spécifique dès cette période [6, 7].

Deux grandes études, conduites l'une aux Etats-Unis [8] et l'autre à partir de médecins généralistes en Grande-Bretagne [9], ont démontré l'existence d'une relation directe entre la consommation de tabac et la survenue d'un cancer bronchique avec des odds-ratio de 9,1-12,8 chez l'homme et de 2,1-4,3 chez la femme. Ces travaux ont été complétés dans les années suivantes par des études de cohortes qui ont confirmé ces premières observations.

Cette relation globale tabac/cancer bronchique a été affinée avec mise en évidence de différents points :

- consommation cumulée : une relation dose/effet existe entre la quantité totale de tabac fumée et la survenue d'un cancer bronchique [10] ; globalement, le risque de cancer bronchique est fonction du [nombre de cigarettes fumées]<sup>2</sup>.
- durée du tabagisme : il existe une relation dose/effets plus importante que la précédente entre le nombre d'années de tabagisme et la survenue d'un cancer bronchique ; globalement, le risque de cancer bronchique est fonction de la [durée du tabagisme]<sup>2</sup>.
- Age de début : le rôle de l'âge de début du tabagisme, à consommation identique en quantité et durée, dans la survenue d'un cancer bronchique n'est pas formellement démontré. Cependant, certaines observations suggèrent que, compte tenu du fait que l'arbre respiratoire n'est réellement mature qu'après la puberté, un début plus précoce du tabagisme accompagne un risque de cancer bronchique plus élevé.
- Hommes versus femmes : la comparaison des risques, à tabagisme égal, entre les hommes et les femmes, a laissé penser dans les années 50-60 que ce risque chez la femme était égal à la moitié voire au quart de celui observé chez l'homme ; en fait, les études les plus récentes suggèrent, au contraire, que le risque de survenue d'un cancer bronchique chez la femme est supérieur à celui chez l'homme avec un odd-ratio de 1,2-1,7.
- Evolution du risque après arrêt du tabac : la baisse du risque relatif de cancer bronchique suite à un sevrage est lente [11]. Quelle que soit la durée de l'arrêt du tabagisme, il persiste toujours un risque relatif supérieur chez les anciens fumeurs. L'arrêt doit donc être obtenu le plus tôt possible. Les effets bénéfiques globaux d'un arrêt précoce du tabagisme sont bien caractérisés par l'étude de Doll R. et al [12] qui concerne la survie selon un arrêt du tabagisme avant ou après l'âge de 35 ans (Figure 1).

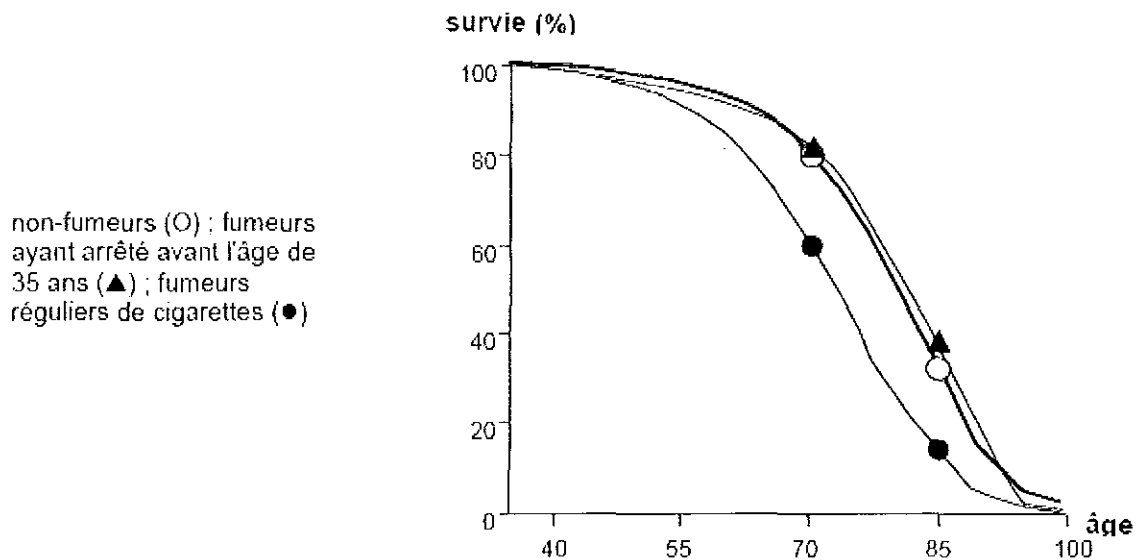


Figure 1 : Taux de survie en fonction de l'âge du sevrage tabagique

- Le tabagisme environnemental : le tabagisme environnemental, appelé aussi tabagisme passif, résulte de l'inhalation du courant latéral et du courant tertiaire de la fumée de tabac [13]. Sa quantification est difficile. A volume égal, le courant latéral est plus concentré en toxiques que le courant primaire inhalé par le fumeur. Vivre avec un fumeur correspond, environ, à la consommation active de 0,1 à 2 cigarettes/jour. A ce niveau relativement faible d'exposition, l'importance du rôle de la durée d'exposition signalée plus haut doit être rappelée. Ce tabagisme environnemental peut être familial et/ou professionnel. On estime que le risque relatif de cancer bronchique pour un non-fumeur vivant toute sa vie au contact d'un conjoint fumeur est de 1,25-1,30.

## b) Pollution

Le rôle de la pollution aérienne dans l'induction de cancers bronchiques est très vraisemblable bien que difficile à quantifier. Les observations expérimentales montrent que l'inhalation de benzopyrène (présent dans l'air pollué) induit des cancers chez l'animal. De même le dioxyde de soufre et les oxydes de fer peuvent participer à ce phénomène.

### **c) Radiations ionisantes naturelles**

Mis à part l'exposition aux rayons cosmiques, tout sujet est exposé à des radiations d'origine terrestre liées à la présence de radio-isotopes naturels. Le risque principal, en ce qui concerne le cancer du poumon, réside dans la présence d'uranium qui, au cours de sa désintégration, émet du radium 226 et surtout du gaz radon 222. D'autres isotopes sont aussi des émetteurs importants tels les poloniums 218, 214 et 210.

Tous ces isotopes émetteurs proviennent des sols, des roches et parfois même des matériaux de construction. Compte tenu de l'état gazeux du radon, celui-ci pénètre particulièrement bien dans les voies aériennes où il peut entraîner des lésions de l'ADN au niveau des cellules bordant l'épithélium bronchique.

Les études épidémiologiques concernant le cancer du poumon chez les mineurs d'uranium démontrent une relation dose/effet caractéristique [14]. L'appréciation du risque correspondant à des contaminations faibles est délicate. Toutefois, il est possible que ces radiations soient responsables d'un pourcentage non négligeable de cancers bronchiques dans des zones géographiques particulières telle que la Bretagne [15].

### **d) Carcinogènes professionnels**

De nombreuses molécules utilisées dans l'industrie sont reconnues par le législateur comme augmentant le risque de cancer du poumon. Pour la plupart d'entre-elles, il existe une durée d'exposition minimale ainsi qu'un délai de prise en charge, ou des types de travaux considérant comme entraînant une exposition. La consommation associée de tabac augmente souvent le risque par un facteur multiplicatif.

Nous ne ferons ici que lister les principales d'entre-elles.

- Les rayonnements ionisants,
- L'acide chromique, les chromates et les bichromates alcalins ou alcalinoterreux et le chromate de zinc,

- Les goudrons de houille, les huiles de houille, les brais de houille et les suies de combustion de charbon,
- Les poussières ou vapeurs arsenicales,
- Les poussières et vapeurs renfermant des arsénopyrites aurifères,
- L'amiante,
- Opérations de grillage des mattes de nickel,
- Poussières ou fumées d'oxyde de fer,
- Le cobalt,
- Le bis-(chlorométhyle) éther,

L'exposition à d'autres substances augmente vraisemblablement le risque de cancer du poumon, mais n'est pas reconnue par le législateur. Une déclaration auprès du Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles peut permettre dans certains cas bien documentés une prise en charge en maladie professionnelle. Les produits actuellement reconnus comme pouvant augmenter le risque de cancer du poumon sont :

- Le gaz moutarde,
- Le béryllium,
- Le cadmium,
- La silice,
- Les échappements de moteurs diesels,

Enfin, certaines professions exposent à des substances multiples dont les effets éventuels peuvent être additifs ou multiplicatifs, sans qu'il soit possible de discerner de manière précise, le ou les toxique(s) impliqué(s). C'est le cas pour les employés travaillant dans les mines de fer ou dans des fonderies, lieux où les carcinogènes potentiels sont variés : silice, fumées de différents métaux, formaldéhyde, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) etc. Une remarque similaire peut être faite à propos des soudeurs [16] qui sont exposés à différentes fumées de métaux, à l'amiante, etc. Un tel risque est évoqué pour les employés de l'industrie du caoutchouc, ceux travaillant dans la manufacture de chaussures, les peintres, les bouchers, etc.

## ***B. Facteurs pronostics***

### **1. Classification TNM et stades**

L'un des principaux facteurs pronostics reconnu est la classification TNM définie par l'American Joint Committee on Cancer qui permet de définir l'opérabilité des tumeurs. La première version date de 1973 et la dernière révision a été publiée en août 1997 par Mountain [17]. Elle est obtenue par une combinaison des 3 variables suivantes :

- T : statut de la tumeur primaire (catégorisé de T1 à T4),
- N : statut de l'extension ganglionnaire (catégorisé de N0 à N3),
- M : statut de l'envahissement métastatique (catégorisé en M0 ou M1).

#### **Classification TNM UICC AJCC 1998 :**

##### **➤ T : Tumeur primitive**

- Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée ou tumeur prouvée par la présence de cellules dans les sécrétions broncho-pulmonaires ou de lavage alvéolaire, mais non visible aux examens radiographiques et endoscopiques
- T0 : Absence de tumeur
- TIS : Carcinome in situ
- T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée de poumon ou de la plèvre viscérale, sans envahissement plus proximal de la bronche lobaire (i.e. pas de tumeur dans la bronche souche)
- T2 : Tumeur avec n'importe lequel des caractères suivants de dimension ou d'extension :
  - plus de 3 cm dans sa plus grande dimension
  - envahissant la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
  - envahissant la plèvre viscérale

Associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive qui s'étend à la région hilare mais qui n'atteint pas le poumon en totalité.

- T3 : Tumeur de n'importe quelle taille qui envahit, soit :

- la paroi thoracique ( y compris les tumeurs du sommet)
- le diaphragme
- la plèvre médiastinale

ou tumeur de la bronche principale à moins de 2 cm de la carène mais sans l'envahir, ou tumeur associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive du poumon en totalité.

- T4 : Tumeur de n'importe quelle taille qui envahit, soit :
  - le médiastin
  - le cœur
  - les gros vaisseaux
  - la trachée
  - l'œsophage
  - la carène
  - les corps vertébraux

ou tumeur associée à un épanchement pleural malin ou à un épanchement péricardique ou avec un ou plusieurs nodule(s) satellite(s) dans le lobe homo latéral siège de la tumeur pulmonaire primitive.

#### ➤ **N : Ganglions régionaux**

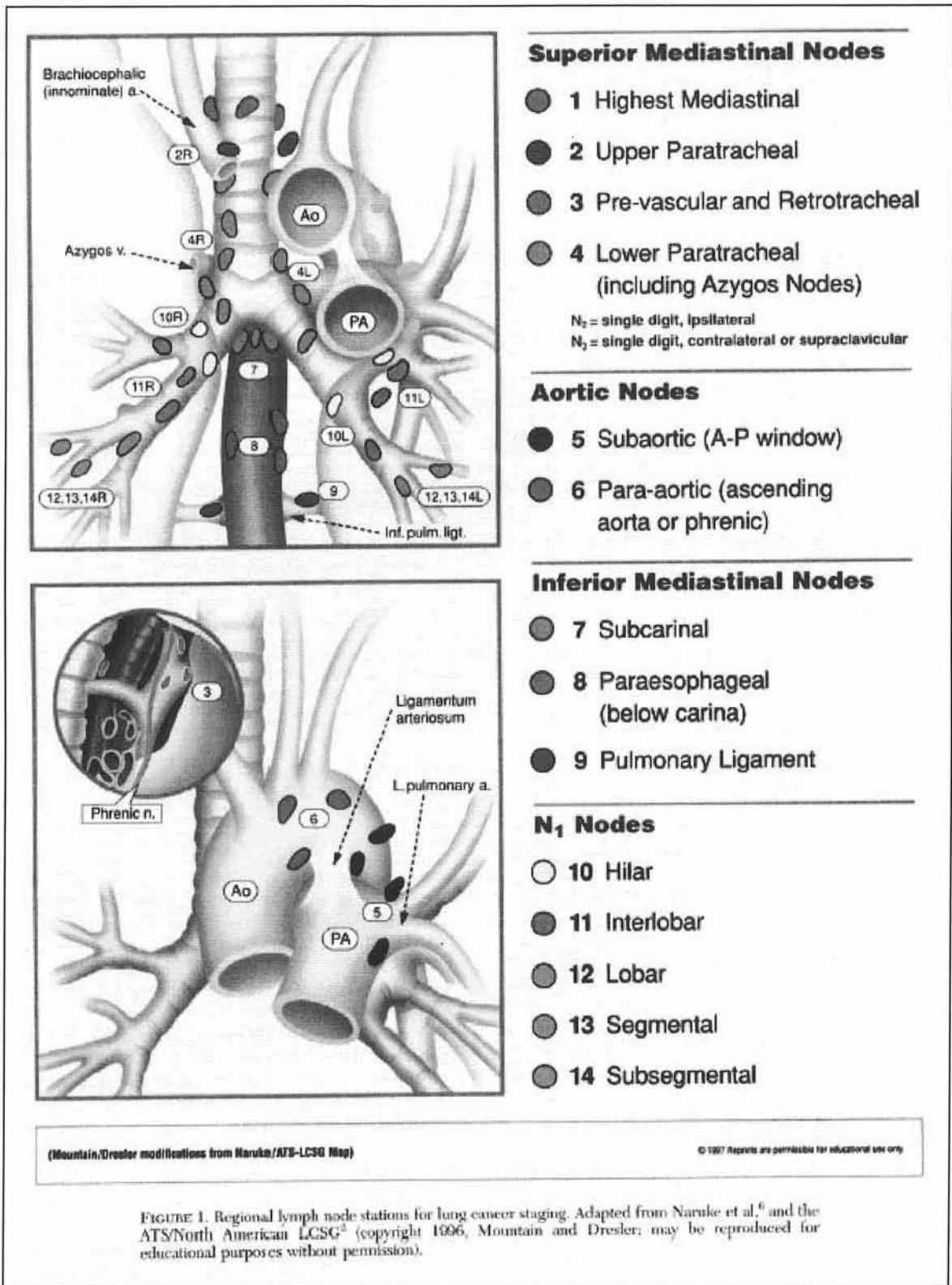
- NX : Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
- N0 : Absence de métastase au niveau des ganglions régionaux
- N1 : Métastase dans les ganglions péri bronchiques ou/et hilaires homo latéraux, y compris une extension directe.
- N2 : Métastase au niveau de ganglion(s) du médiastin homolatéral ou/et sous-carénaire.
- N3 : Métastase au niveau de ganglion(s) médiastinal, hilare controlatéral, scalénique homo ou controlatéral ou sus-claviculaire.

Les ganglions médiastinaux ont été répartis en plusieurs groupes en fonction de leur localisation dans le thorax. Cette classification a été élaborée par l'ATS (Figure 2, Figure 3) et elle constitue actuellement la référence en terme de classification radiologique.

<b>Ganglions N2- Tous les ganglions à l'intérieur de la plèvre médiastinale</b>	
1. Ganglions médiastinaux les plus haut situés	Ganglions qui siègent au dessus d'une ligne horizontale au bord supérieur de la veine brachiocéphalique (innominée gauche) à l'endroit où elle monte vers la gauche, croisant la trachée en son milieu.
2. Ganglions paratrachéaux supérieurs	Ganglions situés au dessus d'une ligne horizontale tracée tangentiellement au bord supérieur de la crosse de l'aorte et en dessous des ganglions du groupe 1.
3. Ganglions prévasculaire et rétrotrachéaux	Les ganglions en avant du plan vasculaire et les ganglions rétrotrachéaux sont classés 3A et B, les ganglions médians sont considérés comme étant homolatéraux.
4. Ganglions paratrachéaux inférieurs	<p>Les ganglions paratrachéaux inférieurs à droite sont situés à droite de la ligne médiane de la trachée entre une ligne horizontale tangente au bord supérieur de la crosse de l'aorte et une ligne croisant la bronche principale droite à la limite de la bronche lobaire supérieure et contenus dans la plèvre médiastinale. Les ganglions paratrachéaux inférieurs gauches siègent à gauche de la ligne médiane de la trachée entre une ligne horizontale tangente au bord supérieur de la crosse de l'aorte et une ligne croisant la bronche principale gauche à la limite de la bronche lobaire supérieure gauche coupant au milieu le ligament artériel et contenus dans la plèvre médiastinale.</p> <p>On peut dans un but de recherche désigner les ganglions paratrachéaux inférieurs N4s (supérieur) et N4i (inférieur). Les N4s sont définis par une ligne horizontale croisant la trachée et tracée tangentiellement au bord supérieur de la veine azygos ; Les N4i sont définis par les limites inférieures des N4s.</p>
5. Ganglions sous aortiques (fenêtre aortopulmonaire)	Les ganglions sous aortiques sont latéraux aux ligaments artériels à l'aorte ou à l'artère pulmonaire et situés avant la 1 <sup>re</sup> branche de l'artère pulmonaire gauche et contenus dans la plèvre médiastinale.
6. Ganglions para-aortiques (aorte ascendante ou phrénique)	Ganglions qui siègent en avant et latéralement de l'aorte ascendante et de la crosse de l'aorte ou de l'artère innominée, sous une ligne tangente au bord supérieur de la crosse de l'aorte.
7. Ganglions sous carénaires	Ganglions situés sous la carène mais non associés aux bronches lobaires inférieurs ni aux artères situés dans le poumon.
8. Ganglions paracesophagiens (sous carénaires)	Ganglions adjacents à l'oesophage à droite et à gauche de la ligne médiane, à l'exclusion des ganglions sous carénaires.
9. Ganglions des ligaments pulmonaires	Ganglions situés dans le ligament pulmonaire incluant ceux du mur postérieur et ceux de la portion inférieure de la veine pulmonaire.
<b>N1- Tous les ganglions siégeant à distance de la réflexion de la plèvre médiastinale et à l'intérieur de la plèvre viscérale</b>	
10. Ganglions hilaires	Les ganglions lobaires proximaux, à distance de la reflexion pleurale médiastinale et les ganglions adjacents à la bronche intermédiaire droite ; radiologiquement, l'ombre hilare est due à l'élargissement des hiles et des ganglions interlobaires.
11. Ganglions interlobaires	Ganglions siégeant entre les bronches lobaires.
12. Ganglions lobaires	Ganglions adjacents aux bronches lobaires distales.
13. Ganglions segmentaires	Ganglions adjacents aux bronches segmentaires.
14. Ganglions sous segmentaires	Ganglions adjacents aux bronches sous segmentaires.

**Figure 2 : Définitions des groupes ganglionnaires selon l'ATS**





**Figure 3: Groupes ganglionnaires (ATS)**

### ➤ M : métastases

- MX Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 Pas de signe de métastases à distance
- M1 Présence de métastases à distance, y compris nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un lobe différent (homolatéral ou controlatéral).

La classification actuelle comporte 7 stades (I -IA ou IB-, II -IIA ou IIB, III -IIIA ou IIIB-, IV), les 5 premiers étant potentiellement opérables.

**Tableau 1 : Définition des stades**

Stades			
Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T1	N1	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stade IIIB	Tous T	N3	M0
	T4	Tous N	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

## 2. Opérabilité

La chirurgie reste à l'heure actuelle le traitement de référence des carcinomes bronchiques non à petites cellules localisés. Cependant, sa faisabilité est limitée par de nombreux facteurs.

Le premier d'entre eux est le stade de la maladie. Longtemps la chirurgie a été limitée aux stades localisés (stade < IIIB).

Actuellement, les indications sont moins restrictives, du fait des progrès réalisés. Certains T4N0 peuvent faire l'objet d'une résection complète et ne sont donc plus une contre-indication absolue. La résection est alors complète dans environ 20% des cas [18], et permet d'obtenir des survies à 5 ans de l'ordre de 25% malgré un risque opératoire majeur [19].

L'état général du patient est également un facteur limitant. De nombreuses études associent un score pré-opératoire supérieur ou égal à III dans la classification de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) à une morbidité post-opératoire importante.

Un âge supérieur à 60 puis 70 ans a longtemps été considéré comme une contre-indication à la chirurgie. Cette contre-indication n'est plus que relative sous réserve d'une sélection rigoureuse.

L'obtention d'un sevrage tabagique avant l'intervention est une nécessité. Outre le risque de seconde néoplasie des voies aéro-digestives supérieures liée à la poursuite de l'intoxication tabagique estimé entre 1 et 3% par an selon les études [20, 21] et le problème médico-économique posé par la réalisation d'un traitement curateur à un patient continuant à s'exposer « volontairement » au principal facteur de risque, il a été montré depuis longtemps que la poursuite du tabagisme augmentait le risque de complications post-opératoires [22-24].

Enfin, l'état respiratoire du patient doit permettre la réalisation de la pneumonectomie ou de la lobectomie envisagée. Il est généralement admis que le VEMS résiduel devrait rester supérieur à 800-1000 ml (ou 15 ml/kg) pour éviter l'apparition d'une insuffisance respiratoire restrictive sévère.

### 3. Autres

Outre l'opérabilité, de nombreux facteurs pronostics ont été mis en évidence.

#### a) Tumeurs opérables

Dans le sous-groupe des tumeurs opérables, on peut distinguer plusieurs facteurs, mais seul le stade tumoral est retrouvé de façon constante.

**La classification en stades** (I, II ou III) est certainement le facteur pronostique prépondérant et dont la reproductibilité est tout à fait satisfaisante, les scissions des stades I et II ont été validées par une étude japonaise portant sur 1 310 patients [25]. Il n'est pas exceptionnel que le stade soit le seul facteur sélectionné en analyse multivariée.

**Le type histologique** est une des variables fréquemment analysées. Les épithéliomas épidermoïdes ont été associés à une meilleure survie que les adénocarcinomes et les tumeurs à grandes cellules en analyse multivariée [26] (n = 392) [27] (n = 173). La littérature n'est cependant pas unanime, certains auteurs ne trouvent pas de valeur pronostique (indépendante ou non) à l'histologie.

Dans le sous-groupe des adénocarcinomes, les tumeurs bronchiolo-alvéolaires ont été identifiées comme ayant un meilleur pronostic que les carcinomes solides avec formation de mucus [28](n = 137).

D'autres éléments anatomopathologiques sont cités comme pronostiques en analyse multivariée comme le nombre de niveaux d'envahissement ganglionnaire [29] (n = 140) ou le site de cet envahissement [30] (n = 391). le volume tumoral [31] (n = 669), un grade de différenciation [32](n = 151), [33] (n = 272), [34] (n = 271), l'angiogénèse [35](n = 106), [36] (n = 101), [37] (n = 96), [38] (n = 195), [39] (n = 227), l'activité de prolifération de la tumeur mesurée par un niveau de thymidine [40] (n = 89), l'envahissement de vaisseaux sanguins [41] (n = 289), [42] (n = 66), [43] (n = 593) ou lymphatiques [44] (n = 96).

**Le sexe et l'âge** ont également des rôles pronostiques plus controversés, leur reproductibilité étant faible. Le sexe féminin a pourtant été identifié comme facteur pronostique indépendant favorable [45] (n = 495) ainsi qu'un âge inférieur à 60 ans [45] (n = 495), [46] (n = 260). L'effet de l'âge pourrait toutefois disparaître si on ajuste son effet en fonction de la mortalité naturelle [47] (n = 156).

L'indice de performance de Karnofsky beaucoup moins étudié que dans les tumeurs inopérables aurait une valeur pronostique reproductible maintenue en analyse multivariée [26], [48] (n = 219). La présence de symptômes bien que rarement étudiée a aussi été retenue comme facteur pronostique [41].

Pour l'ACE, l'étude de Gail et al. [26] a montré avec une analyse unie et multivariée, qu'un taux initial élevé était corrélé au risque de récurrence des CBNPC de stade I opérés. Moro et al. [49] trouvent également une valeur pronostique pour l'ACE.

Le Cyfra-21-1 possède de façon certaine une valeur pronostique indépendante [49-53].

## **b) Tumeurs inopérables**

**L'état général** est un facteur pronostique majeur mis en évidence dans toutes les études multivariées incluant cette variable qu'elles soient anciennes [54] [55-58] [59, 60] ou récentes [61-65] et ce, quelle que soit l'échelle de mesure choisie.

**L'amaigrissement**, étudié à plusieurs reprises, n'est apparu comme un facteur pronostique indépendant que dans 4 études [56, 65-67] : cela s'explique probablement par la corrélation importante qui existe entre l'amaigrissement et l'état général.

**L'âge et le sexe** ont un rôle plus controversé. Néanmoins, un âge supérieur ou égal à 70 ans [54, 56, 62] est parfois identifié comme facteur pronostique indépendant alors que dans d'autres études [55] [58-60] la survie n'est absolument pas corrélée à l'âge.

Le sexe féminin est un facteur pronostique indépendant favorable retrouvé dans plusieurs études [55, 56, 59, 61, 63, 66, 68]. Il faut noter à ce sujet que compte tenu d'un pourcentage de femmes parmi les patients ayant un CBNPC restant aux environs de 10 % en

Europe [63, 69], le rôle pronostique éventuellement favorable du sexe féminin ne peut guère y être mis en évidence.

**L'influence de l'ethnie** n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études. Néanmoins, le pronostic chez les Noirs-Américains semble beaucoup plus mauvais que chez les Blancs dans certaines études [69, 70] alors que ce facteur ne joue pas dans l'étude du Southwest Oncology Group (SWOG) [62]. Il n'est pas impossible que le niveau socio-économique joue un rôle confondant [71].

**L'extension de la maladie** à l'intérieur des formes inopérables est un facteur pronostique presque constamment retrouvé [54-56, 58, 60].

**L'histologie** a un rôle pronostique controversé [57, 72] qui apparaît de toute façon faible. La différenciation neuro-endocrine au sein de certains CBNPC semble associée à une meilleure chimiosensibilité [73] et à une meilleure survie [74].

Le rôle pronostique défavorable indépendant de certaines **variables biologiques** comme un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) [58, 60, 62] ou une hyperleucocytose [60] ou encore une anémie [62, 65] est confirmé. L'hypoalbuminémie [62-64, 75] et l'hypercalcémie apparaissent également comme des facteurs pronostiques défavorables [62, 63].

## **C. Modalités thérapeutiques**

### **1. Chirurgie**

L'exérèse chirurgicale reste le traitement à visée curative du cancer primitif des bronches non microcellulaire. Elle ne concerne cependant que 25% des CBNPC. L'approche classique par chirurgie, complétée au besoin par une radiothérapie (N2, T3, marges de résection envahies), garantit un contrôle locorégional satisfaisant ; il n'enraie cependant pas la progression métastatique, d'autant plus probable que le stade N est plus avancé. La progression métastatique représente la principale cause de décès à moyen terme, y compris dans les stratégies associant une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante.

#### **a) Principes**

L'exérèse carcinologique radicale et complète d'un cancer bronchique repose sur 2 principes : l'exérèse anatomique lobaire ou pulmonaire, associée à un curage ganglionnaire médiastinal homolatéral complet.

##### ***(1) Résection***

L'exérèse d'un territoire anatomique bien défini, c'est-à-dire d'un lobe pulmonaire par lobectomie, ou d'un poumon entier par pneumonectomie, est rarement remise en question sous réserve d'une fonction respiratoire qui autorise le geste d'exérèse idéal. La dissection pédiculaire avec identification pour traitement séparé des différents éléments du pédicule reste la technique de référence.

La chirurgie ouverte par thoracotomie, par opposition à la thoracoscopie, chirurgie fermée, reste la voie de référence.

## *(2) Curage*

Le curage ganglionnaire a été sujet à de vives discussions, autant en ce qui concerne son indication qu'en ce qui concerne son étendue (sampling, picking, vrai curage homolatéral, curage étendu en controlatéral).

L'utilité du curage ganglionnaire n'a pas été soumise à une étude randomisée, mais repose à l'évidence sur un raisonnement de bon sens. Il est tout à fait habituel que les relais ganglionnaires de type N1 soient épargnés alors qu'il existe des adénopathies médiastinales au niveau des gîtes N2 (skip métastases). Ce phénomène est observé chez 30 à 35 % des patients avec atteinte N2 [76, 77]. Même pour de petites tumeurs classées T1, la prévalence de métastases ganglionnaires N2 est évaluée aux environs de 22 % [78-80]. Parmi les patients atteints d'une tumeur de moins de 2 cm de diamètre, l'incidence de métastases ganglionnaires macroscopiques ou microscopiques est évaluée entre 18 à 25 % [77].

Le manque de spécificité des explorations radiologiques est connu. En effet, les ganglions inférieurs à 10 mm de petit axe sont considérés comme normaux. En pratique, près de 30 % sont porteurs de micrométastases, si un curage systématique est réalisé au moment de l'intervention [81-83]. Les ganglions dont le petit axe dépasse 10 mm sont considérés comme pathologiques. Mais de nombreuses adénomégalies correspondent à de la surcharge pneumoconiotique ou à une hyperplasie inflammatoire. Ainsi, la valeur prédictive positive est au mieux de 50 % [84]. En particulier, la marge d'erreur est élevée pour des masses mesurant entre 15 et 30 mm de petit axe [85]. Une évaluation prospective comparant le stade TNM fourni par l'imagerie au pTNM après exérèse a défini comme N+ toute adénomégalie dont le petit diamètre était supérieur au centimètre [86]. La concordance entre imagerie et pathologie n'était que de 35,1 %. La sensibilité et la spécificité de l'imagerie étaient évaluées à 48,3 et 53,3 % respectivement ; les valeurs prédictives positive et négative se situaient respectivement à 40 et 61,1 %. L'atteinte N était sous évaluée chez 20,3 % et surévaluée chez 44,6 % des patients.

Ne pas faire le curage ganglionnaire équivaut à pratiquer une résection incomplète, et de surcroît méconnue, dans près d'un cas sur 4. Seul le prélèvement complet des chaînes



ganglionnaires homolatérales permet d'être affirmatif sur l'extension pTNM. Le sampling consistant à prélever quelques ganglions de façon aléatoire, est à rejeter.

Pour cette même raison, le curage ganglionnaire participe vraisemblablement au contrôle local de la maladie, puisqu'il emporte dans un certain nombre de cas des ganglions semblant macroscopiquement normaux, mais truffés de métastases microscopiques, qui seraient à l'origine d'une « récurrence locale » au cours du suivi.

Le curage usuel porte sur les chaînes ganglionnaires paraoesophagiennes (ligament triangulaire, niveaux 8 et 9 de l'American Thoracic Society (ATS) [87]) (cf. annexe 6) et l'espace sous carénaire (niveau 7 de l'ATS) quel que soit le côté opéré. Du côté droit, le curage emporte les ganglions de la crosse de l'azygos (niveau 10) et la chaîne paratrachéale (niveau 4 et 2). Du côté gauche, le curage médiastinal supérieur est ciblé sur la fenêtre aortopulmonaire (niveau 5), la chaîne phrénique (niveau 6), et la chaîne récurrentielle. Le prélèvement systématique des ganglions controlatéraux, faisable mais de réalisation complexe, est de faible rentabilité, puisque positif dans moins de 5 % des opérés ; la plupart de ces patients sont de toute façon classés N2 et classiquement soumis à une radiothérapie adjuvante [88].

## **b) Indications**

Elles ont été abordées au chapitre II-B-2.

Classiquement, les tumeurs de stade I (A ou B), II (A ou B), et de stade IIIA sont des tumeurs opérables, à condition que l'état général et fonctionnel du patient le permettent.

Cependant, l'attitude chirurgicale vis-à-vis de l'extension N2 est controversée. Globalement, les avis sont partagés entre la démarche nord-américaine inspirée de l'école de Toronto et la démarche européenne. Pearson a su convaincre ses nombreux élèves que les métastases ganglionnaires localisées au niveau du médiastin supérieur sont un élément de pronostic péjoratif [89, 90]. Ainsi, les patients avec une atteinte N2 cliniquement évidente sont considérés comme inopérables à l'état basal du fait d'un pronostic très péjoratif [91].

A l'opposé, la plupart des Européens posent l'indication opératoire si une résection complète peut être espérée.

Cette attitude paraît justifiée pour plusieurs raisons :

- l'extension exacte ne peut être connue qu'après exploration chirurgicale et curage ganglionnaire large,
- la survie est certes médiocre, mais réelle,
- la chirurgie complétée d'une radiothérapie procure un contrôle satisfaisant de la maladie sur le plan locorégional. Sur une série de 294 observations revues par Roeslin et al. [92], 14 % seulement ont développé une récurrence locorégionale. Si l'on tient compte du fait que la moitié de ces patients avaient des métastases à distance, le taux de récurrences « préjudiciables » était inférieur à 10 %.

Le pronostic serait plus favorable dans les situations suivantes (mais la controverse persiste) [78, 93]:

- atteinte N2 microscopique versus macroscopique,
- atteinte d'un seul niveau ganglionnaire versus plusieurs,
- atteinte des ganglions sous-carénaux versus médiastin supérieur.

Ainsi, actuellement, une extension macroscopique N2 ne constituerait plus une bonne indication chirurgicale. Ces cas sont à discuter en comité de concertation pluridisciplinaire.

A l'opposé, certaines tumeurs classées T4N0 peuvent faire l'objet d'une résection complète et par conséquent d'un traitement chirurgical curateur, au prix d'une morbidité opératoire augmentée. Ainsi, des extensions tumorales limitées à la carène, à la veine cave supérieure, au péricarde, ou aux gros vaisseaux hilaires sont parfois accessibles à une résection complète. Ces cas restent cependant limités, et il convient de bien poser l'indication opératoire en prenant en compte le risque opératoire.

### **c) Contre-indications**

Une extension ganglionnaire sus-claviculaire ou médiastinale controlatérale N3 reste une contre-indication chirurgicale, puisque les séries chirurgicales font état d'un taux de survie quasi nul à 5 ans [94].

Les tumeurs T4 non N0 sont également une contre-indication.

Ensuite, pour que la chirurgie puisse être réalisée, il faut que le patient présente un état général et fonctionnel pulmonaire correct.

Ainsi, un VEMS résiduel inférieur à 800-1000 ml constitue une contre-indication. Dans les cas limites, une épreuve d'effort avec détermination de la VO<sub>2</sub> maximale doit être réalisée. Une VO<sub>2</sub> maximale inférieure à 10 ml/min/kg contre-indique formellement le geste opératoire.

Un état général altéré (Karnofsky < 70, ou ASA III) ou d'importantes comorbidités associées, cardio-vasculaires notamment, sont également des facteurs qui ne permettent pas la réalisation du geste chirurgical.

Enfin, une contre-indication relative est la poursuite de l'intoxication tabagique, du fait du risque important de deuxième cancer (estimé à 1% par an) et de l'augmentation de la morbidité opératoire.

#### **d) Résultats**

Les traitements classiques (chirurgie d'exérèse, radiothérapie adjuvante pour les T3 et les N2) procurent un contrôle locorégional satisfaisant; les récurrences locales ne dépassent pas 15 %, la moitié d'entre elles étant de toutes façons associées à des métastases [95].

La survie postopératoire dépend en premier lieu du stade TNM [87]. Le taux de survie à 5 ans est de 67 % pour une tumeur T1N0, de 38 % pour une tumeur T3N0. Plus important que le stade T, l'envahissement ganglionnaire est l'élément pronostique dominant. La survie à 5 ans est de 55 % pour un stade IIA, de 23 % pour un stade IIIA.

**Tableau 2 : Survie à 5 ans selon le stade de patients traités par chirurgie exclusive**

**Tableau 24 : Survie à 5 ans selon le stade de patients traités par chirurgie exclusive\***

Stades	Survie moyenne	Extrêmes
Stade I	65 %	55-72 %
Stade II	41 %	29-51 %
Stade IIIA	15 %	5-30 %

\*d'après [ROESLIN 1987] [NESBITT 1995] [THOMAS 1992].

La variabilité du pronostic à l'intérieur d'un stade donné tient à plusieurs explications :

- Différence de pronostic faible, mais effective entre T1 et T2 : dans l'expérience de Martini, excluant les décès opératoires et pour cause non néoplasique, la survie à 5 ans était de 82 % pour les T1N0 et de 68 % pour les T2N0 [96];

- Différence de pronostic entre N2 macroscopique et microscopique : le taux de survie de 15 % des IIIA correspond à une moyenne entre les N2 cliniquement évidents (moins de 5 % à 5 ans) et des N2 microscopiques, dont la survie approche les 30 % à 5 ans [89, 97]. Cette notion n'est pas complètement acquise [78];

- Fiabilité de l'appréciation du N : l'exploration des ganglions médiastinaux par le curage médiastinal ou la médiastinoscopie n'est pas réalisée de principe. Dans les séries qui ne pratiquent pas cette exploration médiastinale, les stades I et II se trouvent contaminés par des N2 microscopiques méconnus ;

### **e) Complications**

La mortalité opératoire (30 premiers jours postopératoires ou au cours de l'hospitalisation initiale) est globalement inférieure à 5 % [98, 99]. La mortalité est aux environs de 6 % après pneumonectomie, et de 2 % après lobectomie.

En dehors de la mortalité opératoire, il faut distinguer les complications aiguës des complications tardives.

Les complications aiguës comprennent principalement des complications pulmonaires et cardio-vasculaires.

Les complications pulmonaires sont multiples. Parmi les plus fréquentes nous pouvons citer :

- Les atélectasies,
- Les fistules bronchopleurales et fuites,
- Les complications infectieuses,
- Les détresses respiratoires aiguës,
- Les pneumothorax,
- Les hémorragies .

Au niveau cardio-vasculaire, on retrouve :

- Des arythmies,
- Des défaillances cardiaques,
- Des infarctus du myocarde,
- Des accidents vasculaires cérébraux,
- Des embolies pulmonaire.

Ces complications aiguës surviennent chez environ 40% des patients[100].

Les complications tardives sont moins fréquentes. On retrouve fréquemment des douleurs pariétales, une toux chronique, une insuffisance respiratoire modérée.

## **2. Radiothérapie**

Dans le cadre des carcinomes bronchiques non à petites cellules, la radiothérapie trouve sa place dans plusieurs situations. En post-opératoire en cas d'exérèse incomplète, ou de maladie N2 ; en situation métastatique à visée symptomatique ; ou bien seule ou en association avec la chimiothérapie comme traitement exclusif à visée curateur.

Nous ne détaillerons dans ce chapitre que cette dernière situation.

### **a) Indications**

Actuellement, la radiothérapie externe à visée curatrice est indiquée dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules non métastatiques qui ne sont pas accessibles à une chirurgie, soit du fait de leur extension locale, soit en raison de l'état général ou fonctionnel du patient.

On distingue donc deux types d'indication :

- Carcinomes bronchiques de stade I ou II chez des patients présentant une (plusieurs) contre-indication(s) à la chirurgie, ou refusant celle-ci ;
- Carcinomes bronchiques localement avancés de stade IIIA ou IIIB non accessibles à une résection complète.

### **b) Techniques**

La radiothérapie des carcinomes bronchiques a présenté de nombreuses évolutions, souvent déterminées par les progrès de l'imagerie et des appareils de radiothérapie.

Ainsi, en une dizaine d'années, depuis le début des années 1990, la radiothérapie est passée de la radiothérapie dite « classique » à la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions. Cette évolution s'est faite progressivement.

Outre les progrès réalisés dans la définition des volumes cibles, et dans la mise en place des faisceaux, suivis rapidement par des évolutions de balistiques, des modifications

dans le fractionnement sont apparues, c'est la radiothérapie accélérée, avec notamment la radiothérapie hyperfractionnée.

Enfin, la chimiothérapie a été utilisée pour son pouvoir radiosensibilisant. Nous aborderons la place de la chimiothérapie dans le chapitre II-C-3.

### *(1) RT classique*

La radiothérapie dite « classique » était la technique courante avant l'utilisation du scanner en radiothérapie. Plusieurs techniques ont été décrites, en fonction des « écoles ».

Une irradiation classique délivre typiquement une dose totale de 60 à 65 Gy dans le volume tumoral et les adénopathies de voisinage. S'y associe une irradiation à dose « prophylactique » (40 à 45 Gy) de l'ensemble du médiastin et des aires ganglionnaires sus-claviculaires.

Le traitement associe le plus souvent 2 faisceaux opposés, antéro-postérieur (AP) et postéro-antérieur (PA), puis 2 faisceaux latéraux et/ou obliques afin de protéger la moelle épinière.

Le patient est installé en décubitus dorsal, les bras le long du corps pour le traitement des champs AP et PA. Les bras sont ensuite relevés au-dessus de la tête pour le traitement des champs latéraux ou obliques.

La mise en place des faisceaux d'irradiation se fait au simulateur sous scopie et/ou à partir de clichés standards à l'aide de repères anatomiques.

Le premier temps de traitement, jusqu'à 40-45 Gy, est réalisé à partir des 2 faisceaux AP et PA. Les volumes cibles comprennent la tumeur et ses extensions, les ganglions hilaires homolatéraux à la tumeur, les ganglions médiastinaux et les ganglions sus-claviculaires bilatéraux (sauf dans le cas d'une tumeur du lobe inférieur sans atteinte des ganglions médiastinaux supérieurs). La limite supérieure de ces faisceaux est placée 4 cm au dessus du milieu des clavicules ; la limite inférieure se situe au niveau du disque intervertébral D8-D9 ; les limites latérales sont placées à la jonction des 2/3 internes et du 1/3 externe des clavicules.

Des caches pulmonaires sont ensuite mis en place sur le cliché de centrage. Le cache pulmonaire homolatéral tient compte d'une marge de sécurité de 1,5 à 2 cm par rapport à la tumeur. Le cache controlatéral se situe à environ 1 cm des corps vertébraux. La limite supérieure de ces caches est située à 1 cm au-dessous du bord inférieur des clavicules.

Le complément de dose jusqu'à 60-65 Gy se fait par 2 faisceaux latéraux orthogonaux aux premiers ou/et par 2 faisceaux obliques excluant la moelle. Le volume cible comprend la tumeur, les ganglions hilaires et médiastinaux. [101]

Cette technique expose donc de larges volumes de tissus sains à l'irradiation.

## ***(2) RT conformationnelle en 3 dimensions***

La radiothérapie conformationnelle a pour vocation d'aboutir à une irradiation de très haute précision, en intégrant dans la procédure de traitement les développements technologiques en matière de contention, d'imagerie médicale, de dosimétrie, d'appareils de traitement, et d'assurance de qualité. Ces outils sont utilisés afin d'améliorer la qualité du traitement, c'est-à-dire d'optimiser l'irradiation des volumes cibles (homogénéité de la dose, couverture extensive) pour éviter les récurrences, tout en épargnant le plus possible les tissus sains. A terme, la protection accrue des tissus sains permet d'envisager une augmentation de la dose au volume cible tumoral.

La radiothérapie conformationnelle du poumon a été développée initialement par plusieurs équipes. Les principales sont celles du Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York, du Mallinckrodt Institute of Radiology à Saint Louis. En France l'équipe Lyonnaise dirigée par Mornex et l'équipe avignonnaise de Reboul ont participé à son essor.

Cette technique se déroule en trois étapes schématiques :

- Acquisition des données décrivant le patient et la maladie, contention,
- Planification du traitement,
- Exécution du traitement.



L'objectif de la première étape d'acquisition des données est d'aboutir à la définition et à la localisation précises des volumes cibles (tumeur, extensions macroscopiques et microscopiques) et des organes sains. La position de traitement doit être définie avant l'acquisition des données. Elle s'accompagne de la définition et de la matérialisation d'un système référentiel. Certaines équipes réalisent alors une contention adaptée dont le but est d'assurer une meilleure reproductibilité de toutes les étapes de la procédure. Actuellement, nous n'utilisons pas de système de contention personnalisé pour les irradiations thoraciques, les patients étant repositionnés à l'aide du système Posirest.

L'acquisition des données anatomiques est effectuée en position de traitement par la technique d'imagerie disponible (tomodensitométrie avec mesure de densité électronique utilisable pour la dosimétrie par ordinateur, IRM, technologies de médecine nucléaire, etc.) . Nous utilisons la tomodensitométrie au Centre Alexis Vautrin. Après le transfert des données numériques, les contours des volumes cibles et des organes sains sont ensuite relevés soit manuellement soit (semi-)automatiquement.

L'étape de planification utilise la représentation virtuelle du patient pour établir les modalités d'irradiation : détermination des faisceaux (nombre, incidences, caches personnalisés, compensateurs, filtres), et des contributions relatives de chacun. La dosimétrie prévisionnelle est effectuée par ordinateur, prenant en compte les marges de sécurité et l'hétérogénéité des tissus traversés.

La démarche habituelle consiste en une adaptation pas à pas à partir d'un plan de traitement « standard ».

Au terme de cette étape, une simulation virtuelle est établie (beam eye views ou BEV, digitally reconstructed radiographs ou DRR) qui sera utilisée pour une vérification clinique soit sur un simulateur classique, soit directement pendant le traitement à partir des images de contrôle.

Au cours de la phase d'exécution, la mise en place du traitement , sa concordance avec la simulation virtuelle, et sa reproductibilité sont ensuite vérifiées de façon régulière sous la machine de traitement. Les positions de l'isocentre et des différents faisceaux sont visualisées par gammagraphie traditionnelle ou imagerie de faisceau. L'assurance de qualité suppose que soit assurée parallèlement la surveillance des différents équipements et de leur étalonnage.

### ***(3) RT accélérée ou hyperfractionnée***

Par rapport au fractionnement classique de la radiothérapie qui consiste à délivrer une fraction quotidienne de 1,8-2 Gy, 5 jours par semaine, soit une dose hebdomadaire de 10 Gy, la radiothérapie accélérée consiste à délivrer une dose hebdomadaire supérieure à 10 Gy dans le but de réduire la durée de l'irradiation. Cette radiothérapie accélérée peut également être hyperfractionnée, en administrant plusieurs séances par jour, le plus souvent avec des doses par fractions réduites.

Plusieurs essais ont été menés avec des modifications de la dose et du fractionnement, nous les détaillerons dans le chapitre I.C.2.g)(3).

#### **c) Contraintes de dose**

Nous savons depuis le début des années 1970 et les travaux de Fletcher que la dose minimale à délivrer pour stériliser un volume tumoral de 3 cm de diamètre est de 70 Gy[102]. Cependant, pendant des années, les doses délivrées dans les CBNPC étaient inférieures à 60 Gy, et ce quel que soit le volume tumoral.

Il a fallu attendre les travaux du Radiation Therapy Oncology Group rapportés par Perez et al.[103] pour définir un nouveau standard de dose, utilisé jusqu'au début des années 1990. Cette étude portait sur 481 patients et comparait trois niveaux de dose : un schéma en split-course de deux fois 20 Gy en 5 fractions sur une semaine, espacées de X semaines ; 40 Gy en 20 fractions sur 4 semaines ; 50 à 60 Gy en 25 à 30 fractions sur 5 à 6 semaines. Une différence significative de survie est ressortie pour le bras à 60 Gy, et ce nouveau schéma est devenu la référence.

Par la suite, l'avènement de la radiothérapie conformationnelle a permis d'envisager une escalade de dose. De nombreux essais ont été menés, avec un fractionnement classique, mais aussi avec des schémas hyperfractionnés et/ou accélérés. Les résultats de ces études sont détaillés aux chapitres I.C.2.g)(3) et I.C.2.g)(4).

## **d) Définition des volumes, GTV, CTV, PTV**

La radiothérapie conformationnelle impose une définition stricte des volumes cibles. Les modalités de la détermination de ces volumes cibles en radiothérapie ont été définies dans les rapports ICRU 50 et ICRU 62[104, 105].

### ***(1) ICRU 50 / ICRU 62***

Le GTV (Gross tumor volume) est le volume tumoral macroscopique (lésions tumorales mesurables cliniquement et radiologiquement par tous les moyens de l'imagerie) . Il existe un GTV T pour la tumeur et un GTV N pour les adénopathies.

Le CTV (clinical target volume) est le volume cible anatomo-clinique. Il inclut le volume tumoral macroscopique quand il existe et le volume tumoral microscopique, qu'il soit prouvé histologiquement ou déduit de l'histoire naturelle de la tumeur. Il peut exister un CTV T et un CTV N respectivement pour la tumeur et les adénopathies.

Le contourage de ces volumes (GTV et CTV) est basé sur des données cliniques, anatomiques et cancérologiques, indépendamment de toute considération thérapeutique.

Le PTV (planning target volume) est le volume cible prévisionnel. Il correspond au volume cible anatomo-clinique (CTV) augmenté d'une marge de sécurité qui tient compte de deux types d'incertitude : des incertitudes internes ou IM (internal margin) et des incertitudes externes ou SM (set-up margin).

Les marges internes (IM) visent à prendre en compte les mouvements physiologiques et les variations de taille, forme, et position du CTV au cours du traitement par rapport à un point de référence (internal reference point). Le plus souvent l'IM est asymétrique autour du CTV. Ces incertitudes peuvent être importantes dans le cadre des irradiations thoraciques, du fait des mouvements respiratoires. L'ITV (internal target volume) représente le volume incluant le CTV et l'IM.

Les incertitudes externes que sont les SM tiennent essentiellement compte des incertitudes de reproductibilité de la mise en place du patient. Elles concernent les incertitudes liées aux repositionnements du patient entre le simulateur (ou scanner) et le début du

traitement, ainsi qu'entre chaque séance d'irradiation, et enfin les incertitudes mécaniques de l'appareil de traitement. Un système de contention permet le plus souvent de réduire ces incertitudes. De même, des programmes d'assurance qualité aux différentes étapes du traitement sont indispensables pour diminuer ces incertitudes.

En réalité, le PTV ne correspond pas à l'addition de ces différentes marges au CTV, mais à la combinaison de ces marges additionnée au CTV. En effet, lors du choix des marges, le risque de sous-doser le CTV doit être mis en balance avec le risque de complication qui augmente avec le volume de tissus sains irradiés. En pratique, le PTV doit être déterminé par les physiciens et les radiothérapeutes.

Les marges utilisées doivent être clairement définies et reportées dans les différentes études afin de pouvoir rendre les résultats comparables.

La pénombre des caches, du collimateur ou des lames ne fait pas partie du PTV et doit donc être prise en compte afin d'ajuster la taille des faisceaux d'irradiation.

Le meilleur examen à l'heure actuelle pour déterminer le GTV reste le scanner dans le cadre des tumeurs thoraciques. La détermination des volumes cibles se fera à partir du scanner dosimétrique, ainsi que de l'ensemble des examens d'imagerie disponible. Il est recommandé par l'IASLC de réaliser une injection intra-veineuse de produit de contraste iodé pour la réalisation du scanner dosimétrique, en absence de scanner diagnostique injecté. Il apparaît également utile de distinguer un GTV T et un GTV N. Le réglage de la « fenêtre » scannographique a également un rôle essentiel. Ainsi il est recommandé d'utiliser un fenêtrage de l'ordre de -600/1600 Unités Hounsfield (UH) pour délimiter les volumes se trouvant dans le parenchyme pulmonaire. Pour les volumes médiastinaux, une fenêtre de +20/400 UH semble plus adaptée[106].

## ***(2) Détermination du GTV T***

Le volume tumoral macroscopique est déterminé sur le scanner dosimétrique à partir des données cliniques, endoscopiques et iconographiques, en utilisant un fenêtrage approprié cf. supra. Une collaboration avec des radiologues peut être utile.

La Tomodensitométrie par Emission de Positons (TEP) couplée au scanner peut contribuer à une meilleure définition du volume tumoral, principalement en cas d'atélectasie sous-jacente. Nestlé et al. ont rapporté une série de 34 patients traités par radiothérapie. Ces 34 patients ont bénéficié d'un examen TEP pendant la préparation du traitement. Des volumes définis à partir des informations de la TEP ont été définis secondairement et comparés aux volumes initiaux définis à partir du scanner. Des modifications de la taille des champs ont été rapportées chez 12 des 34 patients, surtout dans le sens d'une réduction (n=10) . Dix-sept des trente-quatre patients présentaient une atélectasie ou des troubles de ventilation sous-jacent. Les modifications de la taille des champs ont concerné 8 de ces 17 patients, et étaient significativement plus fréquentes que dans le groupe sans atélectasie (8/17 vs 3/17, p=0,03)[107].

### ***(3) Détermination du GTV N***

Jusqu'à présent, étaient considérés comme pathologiques des ganglions dont le plus petit diamètre au scanner était supérieur à 1 cm. L'imagerie par résonance magnétique ne permet pas d'affiner le diagnostic. Cependant, ce critère de taille à l'imagerie est imprécis. En effet, la sensibilité d'une telle méthode n'est que de 43-93% (moyenne : 60%) selon les études, et la spécificité de 42-94% (moyenne : 75%) . (Tableau 3)

Ici encore, la TEP semble permettre d'affiner le diagnostic, avec une sensibilité comprise selon les études entre 67 et 100% (moyenne :86%) et une spécificité entre 52 et 100% (moyenne :90%) [108].

**Tableau 3 : Données bibliographiques concernant le bilan d'extension des cancers broncho-pulmonaires [108]**

<i>Auteurs</i>	<i>Année</i>	<i>Effectif</i>	<i>Sensibilité TEP</i>	<i>Sensibilité TDM</i>	<i>Spécificité TEP</i>	<i>Spécificité TDM</i>
Strauss	1992	3	100			
Grimmel	1993	20	80			
Buchpiguel	1994	26	93	93	83	42
Scott	1994	62	94	80	94	80
Berlangieri	1994	22	90		100	
Wahl	1994	23	82	64	81	44
Patz	1995	42	83	43	82	85
Chin	1995	30	78	56	81	86
Nadar	1995	20	100		100	
Guhlman	1996	46	80	50	100	75
Sasaki	1996	29	76	65	98	87
Bury	1996	30	87	56	78	64
Sazon	1996	82	100		52	
Valk	1996	99	83	63	94	73
Steinert	1997	47	89	57	99	94
Hagberg	1997	18	67	56	100	100
Vansteenkiste	1998	68	93	75	95	63
Graeber	1999	66	98		94	
Saunders	1999	97	71	20	97	90
Bishop	1999	84	93		94	
Pieterman	1999	54	80	60	81	62
Percy-Val de Grâce	1999	53	73,7		88,3	
Total	22	991	86	59,9	89,6	74,6

Une étude de Vanuytsel et al. a porté sur 105 patients. Une cartographie ganglionnaire a été établie par médiastinoscopie seule chez 37 de ces patients et par médiastinoscopie puis curage chez 68 patients. Tous avaient bénéficié d'un scanner thoracique et d'un examen TEP avant le geste, permettant une comparaison de l'efficacité de ces deux techniques pour l'identification des adénopathies pathologiques. Un plan de traitement théorique de radiothérapie a été défini pour chaque patient. Un total de 988 stations ganglionnaires ont été examinées. L'examen TEP a permis de corriger l'atteinte ganglionnaire de 67 stations, 27 d'entre elles considérées comme négatives au scanner, et 40 considérées positives. L'efficacité diagnostique du scanner était de 89% (887/988) , contre 95% (943/988) pour la TEP ( $p < 0,001$ ) . L'utilisation de la TEP pour la définition du plan de traitement aurait permis

de couvrir l'ensemble des territoires ganglionnaires pathologiques chez 65 des 73 patients (89%) présentant une atteinte ganglionnaire contre 55 (75%) pour le scanner[109].

Plus récemment, Giraud et al. ont étudié la fusion d'images obtenues par  $^{18}\text{F}$ FDG(CDET) et par scanographie sur une série de 12 patients. La TEP a permis de corriger le statut ganglionnaire de 4 patients[110].

Ainsi, il conviendrait de considérer comme pathologiques des ganglions mesurant plus de 1 cm au scanner, ou fixant à la TEP.

#### ***(4) Détermination du CTV T***

Peu de données existent concernant les marges à appliquer autour du GTV pour prendre en compte les extensions microscopiques. Selon Armstrong, il serait même tout à fait justifié de ne pas prendre en compte les extensions microscopiques de la tumeur dans le but de diminuer les volumes irradiés et secondairement d'augmenter la dose au volume tumoral. Il conseille de déterminer un CTV qui ne tiendrait compte que des imprécisions de la technique d'imagerie utilisée.

Une étude récente de Giraud et al. apporte quelques précisions sur les marges à appliquer au GTV pour prendre en compte les extensions microscopiques. Trois cent cinquante quatre lames d'histologie (176 adénocarcinomes et 178 carcinomes épidermoïdes), issues de 70 pièces d'exérèse chirurgicale, ont été examinées. L'extension microscopique moyenne au delà de la marge histologique macroscopique était de 1,48 mm pour les carcinomes épidermoïdes et de 2,69 mm pour les adénocarcinomes. La taille histologique et la taille radiologique ont été comparées, et une corrélation significative a été retrouvée entre les deux ( $p < 0,001$ ). Pour conclure, il apparaît qu'une marge de 6 mm pour les carcinomes épidermoïdes et de 8 mm pour les adénocarcinomes permet de couvrir 95% des extensions microscopiques[111].

De telles marges pourraient être appliquées dans un certains cas en radiothérapie. Cependant, de telles marges aboutiraient à une extension de 21 mm autour du GTV pour atteindre le bord du champ. Cette couverture des extensions microscopiques ne doit pas se faire au dépens de la dose. La critique de cette étude est faite par Chan[112].

### ***(5) Détermination du CTV N***

La problématique du CTV N est double. En effet, le concept du CTV N regroupe à la fois les extensions microscopiques autour des adénopathies pathologiques (GTV N) et les possibles extensions microscopiques dans les relais ganglionnaires adjacents. Cette dernière problématique sera abordée dans le chapitre I.C.2.e) concernant l'irradiation ganglionnaire prophylactique.

Les données concernant l'extension microscopique au-delà des adénopathies n'existent pas. De même, il ne semble pas possible actuellement de déterminer avec certitude sur un examen scanner s'il existe ou non une effraction capsulaire.

Notre réflexion nous laisse penser que si extension microscopique il existe, il est très peu probable que celle-ci dépasse les frontières anatomiques du médiastin, à savoir la plèvre.

C'est pourquoi il nous semble qu'une extension de 5 mm autour du GTV N, en excluant l'extension au-delà de la plèvre, la trachée, les gros vaisseaux et l'œsophage est une attitude raisonnable, permettant probablement de couvrir la majorité des extensions microscopiques, sans augmenter de façon indue le volume à irradier. Des études complémentaires restent à mener pour répondre à cette question.

### ***(6) Détermination des PTV***

Une démarche conformationnelle vraie implique la définition de deux types de PTV. Les PTV 1, pour le premier temps de traitement couvrant les extensions microscopiques, et les PTV 2, pour un second temps de traitement qui correspond à une surimpression tumorale, sans prendre en compte les extensions microscopiques. Ceci est lié à la différence de dose nécessaire à la stérilisation du volume. En effet, une dose de 50 Gy environ est depuis longtemps reconnue comme suffisante pour la maladie microscopique, alors que pour une masse tumorale de 3 cm, les travaux de Fletcher nous montrent qu'une dose d'au moins 70 Gy est nécessaire[102].



Ainsi le PTV 1 correspond au CTV augmenté d'une marge pour prendre en compte les erreurs internes (internal margin) et les erreurs de repositionnement (set-up margin). Le PTV 2 correspond au GTV augmenté de cette même marge.

Plusieurs études ont été menées pour quantifier les mouvements internes des tumeurs thoraciques.

Une première étude de Ross et al. a porté sur l'étude de vingt patients à l'aide d'un scanner « cinétique ». Cette technique permet de mesurer les déplacements antéro-postérieurs et latéraux. Les mouvements crânio-caudaux ont été déduits des mouvements dans les deux autres directions. Les mesures ont été réalisées en respiration normale. Le temps d'acquisition scannographique permettant l'obtention de 10 images était de 7 secondes, ce qui correspond à environ 10 battements cardiaques et 2 ou 3 cycles respiratoires. Pour chaque patient, 80 images étaient réalisées. La magnitude des mouvements observés variait entre 0 et 22 mm pour les mouvements latéraux (moyenne :6,1 mm) , et entre 0 et 15 mm pour les mouvements antérieurs (moyenne :2,7 mm) . Les mouvements latéraux étaient plus prononcés pour les tumeurs localisées près du cœur ou de l'aorte, et les mouvements crânio-caudaux pour les tumeurs proches du diaphragme. Les mouvements des tumeurs hilaires étaient en moyenne de 9,2 mm dans la direction latérale (extrêmes :0-16 mm) , en rapport avec les mouvements cardiaques ou aortiques. Les lésions médiastinales présentaient un déplacement latéral moyen de 8,7 mm (extrêmes :4-13 mm) , avec un maximum pour un patient présentant une maladie de Hodgkin. Enfin, les lésions du lobe inférieur présentent des mouvements plus importants que les lésions du lobe supérieur (10,1 mm vs 2,2 mm dans le sens crânio-caudal en moyenne) , mais la majorité des tumeurs lobaires supérieures étaient fixées à la paroi thoracique[113].

Giraud et al. ont étudié les données acquises à partir de 20 patients. Trois scanners étaient réalisés chez chaque patient : le premier en respiration libre, puis en inspiration forcée et en expiration forcée. Les déplacements des différentes structures intra thoracique ont été mesurés dans les trois dimensions. Les déplacements les plus importants ont été observés pour le diaphragme avec une moyenne de 34,25 mm entre l'inspiration et l'expiration forcées, l'amplitude maximale étant de 67,8 mm. Les déplacements les moins importants ont été observés pour les tumeurs apicales, avec des déplacements moyens de 7 mm environ dans les trois dimensions. A noter également l'existence de déplacements de l'ordre de 10 mm pour la carène dans le sens antéro-postérieur et crânio-caudal[114].

Ekberg et al. ont étudié les mouvements respiratoires des tumeurs de 20 patients par fluoroscopie en respiration normale. Les mouvements moyens observés étaient de 2,4, 3,9 et 2,4 mm dans les 3 directions latérale, crânio-caudale et antéro-postérieure respectivement avec des amplitudes variant de 0 à 12 mm. Des mouvements importants ont également été observés pour des tumeurs proches du cœur[115].

Il apparaît que les mouvements des tumeurs sont asymétriques, plus importants dans le sens crânio-caudal, ce qui oblige à définir des marges asymétriques en fonction de la direction dans l'espace.

**Tableau 4 : Mouvements des tumeurs intra-thoraciques et respiration libre**

<i>Auteurs</i>	<i>Latéraux#</i>	<i>Crânio-caudaux#</i>	<i>Dorso-ventraux#</i>
Ross[113]	6,1 (0-22)	2,2* (0-6) / 10,1** (0-22)	2,7 (0-15)
Seppenwoolde[116]	1,8 (0,2-2,8)	2* (0,7-8,7) / 12** (0,2-24,6)	2,2 (0,2-8,2)
Ekberg[115]	2,4 (-5,0)	3,9 (-12)	2,4 (-5,0)
Erridge[117]	7,3 (3-13)	12,5 (5-34)	9,4 (5-21)

# : Moyennes en mm ; \* : Lobes supérieurs ; \*\* : Lobes inférieurs.

Concernant les erreurs de repositionnement, plusieurs études concordantes sont également à notre disposition.

Van De Steene et al. ont étudié les erreurs de repositionnement et leur possible correction en direct par imagerie portale chez 16 patients irradiés pour un cancer pulmonaire sans contention. Les erreurs mesurées étaient de 4,5 mm en longitudinal et de 5,7 mm en transversal[118].

Ekberg et al., dans la même étude que citée précédemment, retrouvent des erreurs de 4 mm en latéral, 4,6 mm en crânio-caudal et 3,6 mm en antéro-postérieur. Tous les patients de cette étude ont une contention personnalisée de type matelas mousse[115].

Essapen et al. ont étudié les erreurs de positionnement chez 24 patients en réalisant des clichés de contrôle au simulateur toutes les semaines. Aucune contention n'est utilisée. La déviation absolue moyenne observée était de 3,5 mm avec une déviation standard de 4,6 mm

dans le sens latéral ; dans le sens crânio-caudal, ces mesures étaient de 4,3 mm et 5,2 mm respectivement[119].

**Tableau 5 : Erreurs de repositionnement (exprimées en mm)**

<i>Auteurs</i>	<i>Contention</i>	<i>Latérales</i>	<i>Crânio-caudales</i>	<i>Antéro-postérieures</i>	<i>Transversales</i>
Ekberg[115]	Matelas mousse	3,1	3,6	2,9	2,9
Van de Steene[118]	Non		4,5		5,7
Essapen[119]	Non	3,5	4,3		
Erridge[117]	Repose bras	3,3	4,4	2,2	

Enfin, Halperin et al. ont comparé deux systèmes de contention, la barre en T et le matelas mousse. Cinq patients ont été traités avec une barre en T, 5 autres avec un matelas et 6 avec les 2 systèmes. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux systèmes de contention ; les erreurs de repositionnement sont de 5,1, 3,7 et 5,1 mm dans les sens antéro-postérieurs, latéraux et longitudinaux respectivement avec la barre en T, et de 3,6, 5,3 et 5,4 mm dans les mêmes directions avec le matelas[120].

Ces erreurs de repositionnement sont cependant à définir dans chaque centre, étant le résultat d'erreurs systématiques propres à chaque procédure et d'erreurs aléatoires, et dépendant du système de contention utilisé.

Au total, il apparaît opportun de définir une marge asymétrique, plus importante dans le plan sagittal, autour du CTV pour obtenir le PTV. Ekberg et al. proposent une marge de 11 mm en transversal et de 15 mm en crânio-caudal. Essapen et al. proposent des marges plus importantes, de l'ordre de 1,5 cm dans le plan axial et de 2 cm dans le plan sagittal.

Au Centre Alexis Vautrin, nous avons retenu des marges moins grandes, de 8 mm dans le plan axial et de 1 cm dans le plan sagittal.

**Tableau 6 : marges appliquées au GTV**

<i>auteurs</i>	<i>Contention</i>	<i>CTV</i>	<i>PTV</i>	<i>Personnalisation en fonction de la mobilité</i>	<i>Total</i>
Rosenman[121]	-	GTV + IGP	0,5 à 1,5 cm	Oui	≥ 1,5 cm
Lagerwaard[122]	-	-	1 à 2 cm	NP	1 à 2 cm
Graham[123]	α cradle	IGP	0,7 à 1,0 cm	Non	-
Armstrong[124]	α cradle	-	1 cm	Non	-
Sibley[125]	α cradle	IGP	2 cm	Non	-

NP : non précisé ; IGP : irradiation ganglionnaire prophylactique ; IGP : irradiation ganglionnaire élective.

### **e) Irradiation ganglionnaire prophylactique**

La question de l'irradiation ganglionnaire prophylactique est au centre de la polémique depuis plusieurs années, avec les partisans d'une irradiation prophylactique des relais ganglionnaires adjacents aux adénopathies pathologiques et au contraire, les partisans d'une irradiation limitée aux volumes pathologiques.

Dans les années soixante-dix et quatre-vingts, il était classique d'utiliser des faisceaux d'irradiation larges, couvrant tout le médiastin, ainsi que le hile controlatéral et les creux sus-claviculaires, dans le but de stériliser l'invasion ganglionnaire microscopique. L'étude du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) des années 70 en témoigne : « irradiation de la tumeur primitive, du hile homolatéral, des adénopathies médiastinales, avec une marge minimale de 2 cm, ainsi que du médiastin controlatéral et du hile avec une marge de 1 cm ». Les creux sus-claviculaires étaient irradiés en cas de tumeur du lobe moyen ou des lobes supérieurs ou en cas d'atteinte du médiastin supérieur et/ou des creux sus-claviculaires[126].

Cette irradiation large est basée sur le concept d'un risque d'envahissement ganglionnaire diffus qui repose sur l'analyse des sites de drainage des tumeurs.

L'étude des résultats du protocole RTOG 73-01 a montré que la survie médiane des patients n'ayant pas d'adénopathies hilaires controlatérales macroscopiques était meilleure si l'irradiation avait inclus, comme prévu, le hile controlatéral dans sa totalité.

Cette constatation a été également faite dans d'autres domaines de la cancérologie, comme les tumeurs gynécologiques et ORL : l'irradiation de la tumeur et des aires

ganglionnaires a permis l'obtention du contrôle local et de la guérison dans de nombreux cas, justifiant ainsi les volumes traités.

Ces éléments sont les premiers permettant de justifier l'irradiation de grands volumes médiastino-parenchymateux.

La faible sensibilité et spécificité du scanner, qui reste à l'heure actuelle le principal examen diagnostique à notre disposition, paraît justifier également une attitude prophylactique. Nous avons déjà abordé les résultats des différentes études concernant la sensibilité et la spécificité du scanner au chapitre I.C.2.d)(3).

Enfin, des séries chirurgicales nous apprennent qu'il existe un risque d'atteinte ganglionnaire médiastinale de type N2 sans atteinte des relais situés dans le poumon ou le hile de type N1. Ce sont les skip métastases. Ainsi, Bonner et al. ont étudié les curages ganglionnaires complets de 336 patients traités par chirurgie seule. Quinze pour cent (52/336) de l'ensemble des patients présentaient des skip métastases. Cela correspond à 22% des patients présentant une atteinte ganglionnaire (52/236) . Cette atteinte était plus fréquente chez les patients avec des tumeurs classées T1 ou T2, et chez les patients présentant des ganglions médiastinaux suspects au scanner pré-opératoire. Il faut toutefois noter que 16,2% des patients ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire au scanner diagnostique présentaient des skip métastases[127].

Au contraire, les partisans d'une irradiation ganglionnaire réduite aux adénopathies suspectes pensent qu'il est préférable de réduire le volume traité pour pouvoir augmenter la dose apportée au volume tumoral tout en n'augmentant pas le risque de complications. Plusieurs études viennent corroborer cette position.

Robertson et al. ont ainsi traité 48 patients (18 stade I/II, 17 stade IIIA, 11 stade IIIB, 2 récurrence ganglionnaires après chirurgie) par radiothérapie dans un protocole d'escalade de dose (de 69,3 à 92,4 Gy) . Les ganglions de plus de 1 cm étaient considérés pathologiques. Ils n'ont observé aucune récurrence isolée au niveau du médiastin non traité. Un seul patient a présenté une récurrence ganglionnaire en dehors du PTV qui était simultanée a une récurrence métastatique[128].

Sibley et al. rapportent leur expérience dans le traitement de 156 patients avec des tumeurs de stade I inopérables traitées par radiothérapie entre 1980 et 1995, avec un suivi médian de 24 mois. L'irradiation prophylactique est progressivement abandonnée. Une récurrence ganglionnaire isolée est rapportée chez 4 patients (7%) dont 3 en territoire non irradié[129].

Cheung et al. ont traité 102 patients (T1 :33,3%, T2 :56,9%, T3 :8,8%, T4 :1% ; 5 patients N1, 97 N0) entre 1986 et 1995 sans irradiation ganglionnaire prophylactique. Une récurrence ganglionnaire isolée en premier site de récurrence ne représentait que 6,6% des récurrences[130].

Rosenzweig et al. ont traité 171 patients (14% stade I/II, 35% stade IIIA, 51% stade IIIB) entre 1991 et 1998, avec un suivi médian de 21 mois, sans irradiation prophylactique. Onze patients (6,4%) ont présenté une récurrence ganglionnaire en dehors des champs d'irradiation. Le taux actuariel de récurrence ganglionnaire en dehors des champs d'irradiation est de 9% à 2 ans. Ce même taux est de 15% chez les patients contrôlés au niveau tumoral[131].

Il faut noter que tous ces travaux ont été menés avant l'avènement de la tomodensitométrie par émission de positons qui semble augmenter la sensibilité en matière de staging ganglionnaire. (cf. chapitre I.C.2.d)(3))

**Tableau 7 : récurrence ganglionnaire en territoire non irradié**

<i>auteurs</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>stades</i>	<i>Taux de récurrence ganglionnaire (%)</i>	<i>Taux de récurrence ganglionnaire isolée (%)</i>
Krol[132]	108	I	14,8	4
Senan[133]	50	III	0	0
rosenzweig[131]	171	I à IIIB		6,4*
Sibley[129]	156	I	15	5
Cheung[130]	102	I-II	18,9	6,6
Robertson[128]	48	I à III	8,3	0

\* : en absence de rechute locale, mais des métastases sont possibles.

Enfin, un travail récent de Giraud et al. tente de préciser la probabilité d'envahissement ganglionnaire en fonction de la localisation de la tumeur primitive, de son

type histologique, du stade tumoral et du statut ganglionnaire et métastatique de la tumeur. Ce travail a été réalisé à partir des grandes séries chirurgicales publiées dans la littérature. Il s'agit actuellement d'un travail préliminaire qui a besoin d'être complété par une étude clinique[134].

**Tableau 8: Moyennes des probabilités d'envahissement ganglionnaire des 17 sites sélectionnés pour chaque localisation[134]**

	<i>LSD</i>	<i>LMD</i>	<i>LID</i>	<i>LSG</i>	<i>LIG</i>	<i>PG</i>	<i>PD</i>
1 L	0,032	0,013	0,011	0,202	0,049	0,125	0,019
1 R	0,234	0,157	0,066	0,050	0,058	0,054	0,152
2 L	0,018	0,047	0,021	0,140	0,088	0,114	0,029
2 R	0,270	0,187	0,184	0,055	0,081	0,068	0,214
4 L	0,018	0,047	0,021	0,150	0,122	0,136	0,029
4 R	0,234	0,175	0,190	0,045	0,071	0,058	0,200
5	0,000	0,000	0,000	0,095	0,070	0,082	0,000
6	0,000	0,000	0,000	0,050	0,050	0,050	0,000
7	0,153	0,153	0,290	0,166	0,246	0,206	0,199
8 L	0,000	0,000	0,000	0,005	0,030	0,017	0,000
8 R	0,005	0,005	0,005	0,000	0,000	0,000	0,005
9 L	0,000	0,000	0,000	0,005	0,005	0,005	0,000
9 R	0,005	0,005	0,020	0,000	0,000	0,000	0,010
10 L	0,000	0,000	0,000	0,150	0,120	0,135	0,000
10 R	0,137	0,105	0,087	0,012	0,031	0,022	0,109
11 L	0,000	0,000	0,000	0,500	0,595	0,548	0,000
11 R	0,410	0,455	0,550	0,000	0,000	0,000	0,472

LSD : lobe supérieur droit ; LMD : lobe moyen droit ; LID : lobe inférieur droit ; LSG : lobe supérieur gauche ; LIG : lobe inférieur gauche ; PG : poumon gauche, PD : poumon droit.

En conclusion, il nous semble que le problème actuel de la radiothérapie des carcinomes non à petites cellules bronchiques est plus au contrôle local de la maladie, et par conséquent qu'il peut être légitime d'omettre l'irradiation ganglionnaire prophylactique. Les recommandations de l'ATS [135] nous semblent prudentes : il convient d'irradier toute l'aire ganglionnaire telle que définie par l'ATS si il existe plusieurs ganglions de 1 cm ou 1 ganglion de plus de 1 cm dans l'aire considérée.

Il convient également de porter une attention particulière aux tumeurs de stade I, où une irradiation des premiers relais pourrait être envisagée.

Enfin, l'ensemble de ces considérations est toujours à mettre en balance avec les volumes de tissus sains irradiés, notamment les volumes pulmonaires, pour ne pas augmenter le risque de complications.

## **f) Radiothérapie asservie à la respiration**

L'objectif de la radiothérapie est d'apporter une dose tumoricide au volume cible tout en préservant au mieux les organes sains avoisinants. Dans la radiothérapie thoracique, cet objectif (notamment en ce qui concerne l'épargne de la fonction pulmonaire) est limité par la mobilité des organes liée à la respiration. Depuis plusieurs années des essais d'asservissement de la radiothérapie à la respiration ont été menés. Ces techniques d'asservissement visant à délivrer la radiothérapie à une phase déterminée de la respiration sont multiples : « gating, radiothérapie en inspiration bloquée, contrôle actif de la respiration, etc. ». Alors que le gating est une méthode qui consiste à délivrer l'irradiation à une période donnée du cycle respiratoire, le patient respirant librement, les autres techniques utilisent le contrôle de la respiration, soit par le patient soit par le biais d'une valve occlusive. Quelque soit la technique utilisée, l'acquisition scannographique des données nécessaires au plan de traitement doit se faire dans les mêmes conditions que le traitement. Toutes ces techniques reposent sur le postulat que la position des organes est reproductible à une phase donnée du cycle respiratoire.

Le contrôle actif de la respiration consiste à réaliser l'irradiation en apnée à l'aide d'une valve occlusive à une phase fixée de la respiration en ventilation assistée. Cette technique a été décrite par Wong et al. dans une étude de faisabilité portant sur 12 patients irradiés pour des tumeurs thoraciques ou abdominales (4 maladies de Hodgkin, 4 cancers du poumon et 4 cancers hépatiques). Pour cinq patients, plusieurs scanners ont été réalisés, en respiration libre, et à différents niveaux de blocage de la respiration. Tout d'abord, il apparaît que les données scannographiques présentent moins d'artéfacts dus aux mouvements respiratoires en apnée contrôlée. Les douze patients de l'étude n'ont pas eu de difficulté à maintenir des apnées de l'ordre de 10 à 20 secondes, temps nécessaire au traitement d'un champ dans une technique d'irradiation conformationnelle multifaisceaux. Il faut cependant noter que les patients présentant des cancers pulmonaires maintenaient des apnées plus courtes que les autres patients. L'apnée en inspiration semble préférable à l'expiration, car elle permet de réduire le volume de poumon sain irradié et de réduire la densité pulmonaire, ce qui permet une plus grande précision dans les calculs dosimétriques. Enfin, les mouvements de la tumeur sont réduits, de l'ordre de 3 à 5 mm[136].



Hanley et al. ont étudié les avantages potentiels d'une technique proche, l'apnée en inspiration profonde, en matière de réduction des mouvements et de réduction du volume pulmonaire irradié à plus de 25 Gy sur les plans de traitements réalisés sur des scanners en respiration libre, en apnée et en utilisant le gating chez 5 patients traités pour des cancers du poumon. Cette technique nécessite l'utilisation d'un spiromètre permettant de suivre en temps réel la capacité vitale du patient, relié à un ordinateur et éventuellement à des lunettes vidéo qui permettent au patient de contrôler lui-même son apnée. L'ordre de déclencher l'apnée est donné au patient. Le schéma de la manœuvre est présenté en figure X. Une phase préliminaire d'apprentissage est nécessaire. Les patients peuvent maintenir des apnées confortables de 12 à 16 secondes, et réaliser 10 à 13 apnées par séance. La reproductibilité de la position du diaphragme a été étudiée par fluoroscopie. Il apparaît que pendant l'apnée les mouvements du diaphragme étaient de 1 mm en moyenne, contre une moyenne de 26,4 mm en respiration libre. Les résultats de l'étude dosimétrique montrent que la réduction du volume pulmonaire irradié à plus de 25 Gy atteint 30% en apnée contrôlée par rapport à la respiration libre contre 18% si une technique de gating était utilisée. De même, la dose apportée au PTV en apnée ou selon la technique du gating à l'origine du même taux de pneumopathie qu'une irradiation en respiration libre à 75 Gy a été calculée selon le modèle de Lyman-Kutcher-Burman (NTCP). Le gating permettrait une augmentation de dose de 16 Gy en moyenne, jusqu'à 91 Gy environ, et l'apnée contrôlée une augmentation de 30 Gy en moyenne, jusqu'à 105 Gy environ[137].

Rosenzweig et al. rapportent les résultats préliminaires de leur expérience clinique avec la technique de l'apnée en inspiration profonde contrôlée chez 7 patients irradiés pour des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Encore une fois, la tolérance de la technique était bonne. Il est important de préciser que pendant la période de l'étude 6 autres patients n'ont pas pu bénéficier de la technique, soit en raison d'une insuffisance respiratoire ne leur permettant pas de réaliser la manœuvre, soit en raison de difficultés à comprendre la manœuvre. Le temps nécessaire à la réalisation de chaque séance est de 33 minutes en moyenne, contre 17 en respiration libre, mais ce temps décroît au fil des séances, pour atteindre une moyenne de 27 minutes pour les 5 dernières séances. L'analyse des NTCP montre une diminution du risque de complications en apnée. Cela correspond à une dose moyenne délivrable de 87,9 Gy en apnée, si la technique est appliquée tout le long du traitement, contre 69,4 Gy en respiration libre sans dépasser un NTCP de 25%[138].

Cette technique a également été décrite par Garcia et al. en France, dans une étude portant sur 5 patients dont les conclusions sont similaires[139].

Il faut tout de même relever que ces études de faisabilité ont été réalisées sur de petits effectifs, et qu'il est possible que tous les patients, notamment les gros insuffisants respiratoires, ne puissent pas en bénéficier, comme l'étude de Rosenzweig semble l'indiquer, sans toutefois donner de précisions supplémentaires.

Kim et al. ont étudié l'apnée non contrôlée chez seize patients traités pour des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Le mouvement des organes était ensuite étudié par fluoroscopie dans différentes phases du cycle respiratoire à plusieurs reprises. Parmi les critères d'inclusion de cette étude, on retrouve l'habileté du patient à maintenir une apnée dite confortable de plus de 10 secondes. Le patient réalise l'apnée à une période du cycle respiratoire déterminée et rend possible l'irradiation qui est activée par le manipulateur. Le traitement peut être interrompu soit par le patient quand il décide de ne plus maintenir l'apnée, soit par le manipulateur, soit automatiquement lorsque la dose prescrite a été délivrée. La reproductibilité de la position du diaphragme était mesurée. Celle-ci était améliorée en apnée, avec des variations compatibles avec les variations induites par les erreurs de positionnement. Par ailleurs, les mouvements du diaphragme étaient également réduits à environ 2,62 mm contre 10 à 30 selon les études[140].

Ford et al. ont étudié les mouvements de repères anatomiques mobiles avec la respiration en utilisant le gating, à l'aide d'un système commercialisé basé sur l'utilisation d'une caméra (système de management de la position en temps réel, Varian Medical Systems), chez 8 patients (4 tumeurs du poumon, 4 tumeurs hépatiques). Le système consiste en un bloc, placé sur la poitrine du patient, possédant deux marqueurs superposés réfléchissant les infra rouges émis par des diodes. Les images résultantes sont digitalisées par une caméra et sont analysées en temps réel par un logiciel dédié. L'irradiation est alors délivrée, au choix au cours de la phase inspiratoire ou expiratoire, lorsque la position du thorax, repérée par les marqueurs du bloc, le permet. L'étude des mouvements du diaphragme par fluoroscopie montre que ceux-ci sont réduits par le gating, avec une variation de la position du diaphragme de 2,6 mm +/- 1,7 mm avec le gating contre 6,9 mm +/- 2,1 mm sans gating[141].

**Tableau 9 Mouvements du diaphragme et « gating »**

Auteurs	Nombre de patients	Technique de contrôle de la respiration	Déplacements moyens du diaphragme (en mm)	
			Respiration libre	Gating
Wong[136]	12	Contrôle actif de la respiration	-	1,5
Hanley[137]	5	Apnée contrôlée en inspiration profonde	26,4	1
Kim[140]	16	Apnée non contrôlée	14,5	2,62
Ford[141]	8	Gating	6,9	2,6

L'objectif de la radiothérapie asservie à la respiration est à terme de réduire les marges autour du CTV, pour pouvoir augmenter la dose au volume cible sans augmenter les complications. Cependant, même si on n'atteint pas ce but, il semble que la radiothérapie asservie à la respiration permette de mieux irradier ce volume cible en diminuant les mouvements de celui-ci, et ainsi en faisant en sorte qu'il se trouve toujours dans le faisceau d'irradiation.

## **g) Résultats**

### ***(1) RT classique***

Pendant de nombreuses années, la radiothérapie externe seule a été le traitement de choix des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules localement évolués. Devant la complexité des volumes à irradier et la présence d'organes critiques limitant l'irradiation médiastinale, les résultats restent décevants avec une survie à 5 ans inférieure à 10 %[142]. Le taux d'échec local à 5 ans est important : environ 92 %[143].

Devant la difficulté éthique pour réaliser des essais contrôlés avec un groupe sans traitement, seuls 2 essais randomisés comparant l'irradiation versus placebo ont été publiés.

La plus ancienne des études [144] a randomisé 249 patients en quatre bras : pas de traitement (n = 63), radiothérapie 40 Gy au cobalt 60 (n = 62), chimiothérapie par moutarde azotée (n = 63) et radiothérapie plus chimiothérapie (n = 61). Aucune différence ne fut retrouvée entre chaque bras avec une survie moyenne de 8 mois.

Le second essai [145] randomisait la radiothérapie seule versus pas de traitement. Une différence non significative fut constatée en termes de survie médiane en faveur de l'irradiation. Par ailleurs, il est souligné le bénéfice des hautes énergies en terme de toxicité et la possibilité de délivrer des doses plus élevées avec les nouvelles techniques.

La critique essentielle de ces 2 essais relève de la technique d'irradiation utilisée à l'époque. En effet, l'avènement des photons de haute énergie et de la dosimétrie informatisée a nettement amélioré la tolérance et l'efficacité de l'irradiation. La définition des volumes cibles et les techniques d'irradiation des cancers bronchiques sont maintenant bien décrites[103].

## *(2) RT conformationnelle en 3 dimensions*

La radiothérapie de conformation qui rend possible une meilleure délimitation du volume cible tumoral, ainsi que des organes sensibles, est supposée pouvoir améliorer le contrôle local, parfois par le biais d'une augmentation de dose, tout en épargnant au mieux les organes sains.

Emami et al. ont les premiers utilisé les outils de la radiothérapie de conformation dans le cancer du poumon. Différents plans de traitement (étudiant des balistiques différentes, le rôle de l'énergie utilisée, l'utilisation des corrections d'hétérogénéité, etc.), réalisés à partir des scanners de deux patients ont été étudiés dans quatre institutions différentes. Trois volumes cibles étaient distingués : le « Biological Target Volume 1 » correspondant au CTV N0 avec une marge de 1 cm, le « Biological Target Volume 2 » correspondant au GTV Np également avec une marge de 1cm, et le « Biological Target Volume 3 » correspondant au GTV T avec une marge de 2 cm. La première conclusion de cette étude est que l'utilisation des corrections d'hétérogénéité est nécessaire. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice à l'utilisation d'un type d'énergie particulier. Les outils associés à la radiothérapie conformationnelle, en particulier les histogrammes dose-volume se sont révélés très utiles, notamment au moment de l'évaluation initiale des doses délivrées aux volumes, cependant le problème correspondant au manque d'information spatiale qu'ils apportent est déjà souligné. Les auteurs concluent en pointant le fait que les plans de traitement conformationnels sont probablement plus appropriés que les plans de traitement standards pour couvrir le volume

tumoral, mais qu'une meilleure épargne des tissus sains n'a pas été possible, en particulier chez un de deux patients.[146]

Par la suite, plusieurs études cliniques ont été menées.

Graham et al. ont traité 70 patients atteints de cancer du poumon (65 CBNPC, 5 CBPC, stade I :21%, stade II :8%, stade IIIA :51%, stade IIIB :20%, âge moyen :65 ans) par radiothérapie conformationnelle. Treize patients ont eu une chimiothérapie d'induction, et 12 une chimiothérapie concomitante. Le GTV comprenait toute tumeur visible (parenchymateuse et ganglionnaire). Le CTV correspondait au CTV N0. Ces volumes étaient augmentés d'une marge de 7 à 10 mm pour définir respectivement le PTV2 et le PTV1. La dose médiane délivrée à ces volumes était de 69 et 50 Gy respectivement. Ici encore, l'importance de la prise en compte des facteurs d'hétérogénéité pour le calcul des doses était soulignée. La survie globale à 1 et 2 ans dans le groupe des CBNPC était de 56% et 44% respectivement, avec une différence significative de survie pour les stades I et II. Des facteurs de risque de pneumopathie radique ont été mis en évidence :

- Un volume du PTV2 supérieur à 216 cc,
- La localisation de la tumeur au niveau des lobes inférieurs,
- Un volume pulmonaire homolatéral recevant plus de 20 Gy supérieur à 50%[123].

Sibley et al. rapportent leur expérience concernant 37 patients (stade IIIA :18, stade IIIB :19, âge moyen :63 ans) traités entre 1987 et 1992 par radiothérapie conformationnelle et chimiothérapie d'induction ou concomitante chez respectivement 3 et 2 patients. Le premier temps de traitement, jusqu'à 40-46 Gy, était réalisé à l'aide de champs antéro-postérieurs et postéro-antérieurs opposés et de champs obliques et couvrait le volume tumoral avec une marge de 2 cm, et le CTV N0 avec une marge de 1 cm. Le complément, sur le volume tumoral avec une marge de 2 cm, était apporté par des champs obliques épargnant la moelle. La survie globale était de 19,5 mois, et la survie actuarielle à 2 ans de 37%[125].

Armstrong et al. ont traité 45 patients (stade I/II :13%, stade IIIA :42%, stade IIIB :44%, âge moyen :65 ans) entre 1990 et 1993 par radiothérapie exclusive avec une dose médiane de 70.2 Gy. Quarante pour cent des patients (traités dans la période la plus récente) n'ont pas eu d'irradiation ganglionnaire prophylactique. La survie médiane était de 15,7 mois, et la survie actuarielle à 2 ans de 32%. Le volume pulmonaire irradié à plus de 25 Gy (V25) est un facteur pronostic de pneumopathie radique, avec une diminution significative des complications lorsque le V25 est inférieur à 30%[124].

D'autres études sont résumées dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : résultats cliniques de la radiothérapie conformationnelle**

Séries [ref]	n	Stade*	Dose médiane (Gy)	IGP (%)	Chimiothérapie	Survie (médiane)	SSM
Lagerwaard[122]	113	I	66 (60-72)	19,5	0	20 mois	19 mois
Sibley[125]	37	IIIA (49) IIIB (51)	66 (60-70)	100	Beaucoup	19,5 mois	15,6 mois
Hazuka[147]	88	I/II (22) IIIA (50) IIIB (28)	67,6 (60-74)	Tous stades III	0	15 mois	44% à 3 ans
Graham[123]	65	I/II (29) IIIA (51) IIIB (20)	69 (60-74)	89	35	44% à 2 ans	NC
Armstrong[124]	45	I/II (13) IIIA (42) IIIB (44)	70,2 (52-72)	60	0	15,7 mois	54% à 44 mois

IGP : irradiation ganglionnaire prophylactique ; SSM, survie sans maladie.

\* les nombres entre parenthèses sont des pourcentages.

### ***(3) RT accélérée ou hyperfractionnée***

L'hyperfractionnement permet, à condition que le délai entre 2 séances reste supérieur à 6 heures, aux tissus sains de mieux réparer les lésions radio-induites et limite ainsi la toxicité tardive de l'irradiation.

Cette technique permet, à toxicité égale, d'augmenter la dose totale et d'améliorer ainsi le contrôle local.

Il n'y a pas de consensus sur l'utilité de l'hyperfractionnement et les résultats des différents essais cliniques sont divergents.

Afin de déterminer le schéma optimal, le RTOG a conduit un essai de phase I-II [148] incluant 848 patients dans 5 bras de radiothérapie hyperfractionnée à raison de 1,2 Gy/séance et 2 séances/jour, pour les doses totales de 60 Gy, 64,8 Gy, 69,6 Gy, 74,4 Gy ou 79,2 Gy. Aucune différence ne fut notée en termes de toxicité ni en termes de survie avec toutefois une tendance, non significative, en faveur des groupes ayant reçu une dose supérieure à 69 Gy.

L'analyse rétrospective des résultats de 3 essais RTOG (8311, 8321, 8403) en 1993 [149] fait apparaître en analyse multivariée que l'hyperfractionnement est associé à une survie plus brève, notamment chez les patients de pronostic favorable (Karnofsky de 90 % à 100 %, perte de poids inférieure à 5 %, non N3).

L'essai de phase III suivant du RTOG [150] randomisant 3 bras dont un avec radiothérapie conventionnelle à 60 Gy et un avec radiothérapie hyperfractionnée à 69,6 Gy ne retrouve pas de différence en termes de survie entre les 2 modalités d'irradiation. Cet essai a été actualisé en 1998[151] et confirme l'absence de différence de survie entre les 2 modalités de radiothérapie. La toxicité aiguë post radiothérapie de grade supérieur ou égal à 3 est plus fréquente dans le groupe bifractionné. De la même manière, les séquelles postradiques tardives sont plus fréquentes dans le groupe bifractionné.

Une méta-analyse [152] portant sur plusieurs localisations avec notamment 3 essais randomisés concernant les CBNPC indique, pour les tumeurs bronchiques, un effet favorable de l'hyperfractionnement comparé au fractionnement conventionnel : odds ratio du risque de décès 0,69, IC 95 % : 0,51-0,95,  $p = 0,02$ ). Cependant, cette méta-analyse présente des limites méthodologiques, notamment la limitation de la recherche bibliographique à 2 bases de données et l'absence de critères d'inclusion des patients.

Une autre modalité de modification du fractionnement, basée sur des données récentes de la radiobiologie, consiste à délivrer la radiothérapie de façon accélérée, hyperfractionnée et en continu (CHART). Cette étude a été menée par Saunders et al. sur 62 patients entre 1985 et 1988. Une dose 50,4 à 54 Gy était délivrée en 12 jours par fraction de 1,4 à 1,5 Gy, 3 fractions espacées de 6 heures par jour. La tolérance immédiate était médiocre, avec une oesophagite aiguë chez la plupart des patients, mais régressant après traitement. La survie à 2 ans était de 34%[153]. Cet essai a été suivi par un essai randomisé, et de nombreuses déclinaisons ont été testées (interruption le week-end :CHARTWEL, escalade de dose, association à une chimiothérapie)[154-157]. Les données les plus matures de l'essai randomisé multicentrique concernent 563 patients (81% de carcinomes épidermoïdes) traités entre 1990 et 1995 dans 13 centres. Deux cent vingt cinq patients ont été traités de façon conventionnelle, et 338 selon le CHART. La répartition entre les 2 groupes était équilibrée. La survie à 2 ans était de 30% dans le bras CHART contre 21% dans le bras conventionnel. L'amélioration de la survie dans le groupe CHART se fait au prix d'une plus grande incidence des dysphagies sévères (19 % contre 3 %)[158].

#### *(4) Escalade de dose*

En dehors des modifications du fractionnement, plusieurs études d'escalade de dose en fractionnement classique ont été menées. Il s'agit pour la plupart d'études de faisabilité visant à déterminer la dose maximale délivrable. Toutes ces études utilisent la radiothérapie de conformation.

Robertson et al. ont traité 48 patients de 65 ans d'âge moyen (stade I/II : 18 ; stade IIIA : 17 ; stade IIIB : 11 ; récurrence médiastinale après chirurgie : 2) entre 1992 et 1995. Plusieurs groupes de patients étaient définis en fonction du volume effectif de poumon irradié ( $V_{eff}$ ), et les paliers d'escalade de dose différaient d'un groupe à l'autre. Ces paliers étaient définis en fonction de risque de pneumopathie radique déterminé à partir du modèle de Lyman de probabilité de complication des tissus sains (NTCP). Les différents paliers de dose calculés sont présentés dans le Tableau 11. Une marge de 1 cm était appliquée au GTV pour prendre en compte les extensions microscopiques ainsi que les erreurs de repositionnement. Une marge supplémentaire était définie à partir de l'étude en fluoroscopie des mouvements de la tumeur. Il n'y avait pas d'irradiation ganglionnaire prophylactique. L'escalade était ensuite progressive, distincte dans chaque groupe. Si aucune pneumopathie radique n'était observée dans un délai de 6 mois après le traitement de 3 patients du même groupe, alors la dose était augmentée au palier suivant. En cas de pneumopathie radique chez 1 des 3 patients, la dose n'était pas augmentée avant que au moins 11 patients évaluable aient été traités sans complication au niveau inférieur.

Quarante et un patients ont reçu la dose prévue (1 patient est décédé en cours de traitement ; 2 ont développé des métastases pendant le traitement ; 4 ont reçu une dose inférieure en raison d'une toxicité oesophagienne).

Sur les 30 patients évalués (suivi < 6 mois chez 5 patients ; 6 patients décédés dans les 6 mois après le traitement), aucune pneumopathie radique n'est à déplorer, cependant le traitement n'en est qu'au premier palier pour la plupart des groupes[128].



**Tableau 11 : schéma d'escalade de dose**

NTCP	Lung $V_{\text{eff}}$ bins				
	<0,2	0,2-0,25	0,25-0,31	0,31-0,4	>0,4
5%	<b>80,0</b>	<b>75,6</b>	63,0	50,4	46,2
10%	92,4	84,0	<b>69,3</b>	56,7	50,4
20%	100,8	92,4	75,6	60,9	54,6
30%			81,9	<b>65,1</b>	58,8
40%				69,3	<b>63,0</b>
50%				73,5	65,1
60%					69,3

Les chiffres en gras représentent la dose initiale pour chaque groupe.

Les  $V_{\text{eff}}$  sont calculées à partir du poumon homolatéral à la lésion.

La suite des résultats de cette même étude est rapportée par Hayman et al. et concerne au total 104 patients (stade I : 24 ; stade II : 4 ; stade IIIA : 43 ; stade IIIB : 26 ; récurrence locale : 7) d'âge moyen 64 ans. Le protocole d'escalade est identique, en dehors du fait que les deux poumons ont été considérés comme un seul organe alors que dans les premières années de l'étude seul le poumon homolatéral était pris en compte pour le calcul des NTCP. La survie médiane pour l'ensemble des patients était de 18 mois, et la survie actuarielle à 2 ans de 40%. Les auteurs concluent que à l'exception des patients inclus dans le groupe avec les  $V_{\text{eff}}$  les plus élevés (>0,31-0,40) pour lesquels la dose de 65,1 Gy est la dose maximale tolérable, les autres groupes n'ont pas atteint cette dose maximale tolérable, alors qu'une dose de 102,9 Gy a été atteinte dans les 2 groupes aux  $V_{\text{eff}}$  les plus faibles (0-0,12 et 0,12-0,18). Ils ajoutent que ceci est probablement lié au fait que les NTCP ont été déterminées à l'aide de données anciennes de la littérature et qu'elles sous-estiment probablement la réalité depuis l'avènement de la radiothérapie conformationnelle et des photons de haute énergie[159].

Belderbos et al. ont traité 55 patients porteurs de CBNPC de stade I/II chez 47%, IIIA chez 33% et IIIB chez 20 des patients. La dose par fraction était de 2,25 Gy, 5 fractions par semaine, et lorsque plus de 30 fractions étaient prescrites, le traitement était réalisé de manière bifractionnée pour les fractions restantes. Les patients étaient répartis en 5 groupes en fonction de la dose moyenne pulmonaire. Dans chaque groupe, l'escalade de dose était réalisée par palier de 3 fractions (6,75 Gy). Le changement de palier de dose se faisait lorsque aucune toxicité n'était observée chez trois patients ayant été suivis pendant au moins 6 mois. La dose maximale tolérable par groupe était atteinte lorsque 2 patients sur 6 présentaient des

complications de grade 3 ou plus. Au moment de la publication, la dose maximale tolérable n'a été atteinte dans aucun groupe. Le groupe présentant la dose moyenne pulmonaire la plus faible a atteint la dose de 87,8 Gy[160].

D'autres protocoles ont été présentés dans différentes conférences, mais leurs résultats ne sont pas publiés à l'heure actuelle.

### **3. Chimiothérapie**

Les résultats modestes de la radiothérapie dans les CBNPC évolués (stade III) s'expliquent par un contrôle local insuffisant (environ 20%[161]), mais aussi par une diffusion métastatique précoce et fréquente (environ 50%). L'association précoce de la chimiothérapie est une des pistes pour l'amélioration de ces résultats. La chimioradiothérapie, est supérieure à la radiothérapie exclusive selon les résultats d'une méta-analyse[162].

#### **a) Principales molécules**

##### ***(1) Radiosensibilisants cytotoxiques***

L'adjonction de sels de platine, à faibles doses, en injections hebdomadaires ou quotidiennes, concomitantes à l'irradiation, a été testée dans plusieurs essais. Les doses utilisées étaient probablement insuffisantes pour agir sur le risque métastatique, mais c'était surtout les propriétés radiosensibilisantes des sels de platine qui étaient évaluées.

##### **(a) Cisplatine**

Plusieurs essais randomisés évaluant l'adjonction de cisplatine concomitant à l'irradiation ont été réalisés.

Le Hoosier Oncology Group [163] a conduit un essai randomisé, incluant 215 patients porteurs de CBNPC localement évolués, comparant une radiothérapie conventionnelle (60 à 65 Gy) associée ou non à une injection de 70 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine la 1<sup>ère</sup>, 4<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> semaines d'irradiation. Aucun bénéfice ne fut retrouvé ni en terme de réponse, ni en terme de survie.

L'EORTC a conduit un large essai randomisé [164] incluant 331 patients porteurs de CBNPC localement évolués, comparant une radiothérapie en Split Course (30 Gy + 25 Gy)

(groupe 1), associée ou non à une injection hebdomadaire de 30 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine (groupe 2) ou à une injection quotidienne de 6mg/m<sup>2</sup> de cisplatine (groupe 3). Les résultats retrouvent une différence significative de survie en faveur du groupe 3 (cisplatine quotidien :26% à 2 ans) comparée au groupe 1 (radiothérapie seule :13% à 2 ans) (p = 0,009). Ce bénéfice de survie du traitement combiné quotidien était dû à une augmentation significative du contrôle local (p = 0,003). La toxicité notamment digestive du cisplatine quotidien est soulignée par les auteurs et pose le problème de la tolérance de cette association avec une irradiation conventionnelle continue.

A Milan [165] fut réalisé un deuxième essai randomisé incluant 95 patients porteurs de CBNPC localement évolués, comparant une radiothérapie à la dose de 50 Gy associée ou non à une injection hebdomadaire de 15 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine. La toxicité fut modérée, aucun bénéfice ne fut retrouvé en termes de survie. En revanche, le taux de récurrence locale est plus faible dans le bras radiothérapie+cisplatine.

Le pouvoir radiosensibilisant du cisplatine a également été étudié. Ainsi, un essai randomisé, incluant 173 patients porteurs de CBNPC de stade III, comparant une radiothérapie à faible dose (45 Gy) associée ou non à une injection quotidienne de 6 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine ne retrouve pas de différence significative entre les 2 bras [166].

### **(b) Carboplatine**

Le carboplatine a été évalué dans une étude de phase II en tant que radiosensibilisant : 40 patients atteints de CBNPC de stade IIIB traités par une chimiothérapie d'induction comportant deux cycles de 350 mg/m<sup>2</sup> de carboplatine à J1 et de 100 mg/m<sup>2</sup> d'étoposide de J1 à J3, suivis d'une irradiation classique de 60 Gy en 6 semaines, avec 15 mg/m<sup>2</sup> de carboplatine quotidiennement. Le taux de réponse était faible, 11%, avec cependant une durée médiane de survie de 10 mois et un taux de survie à 2 ans de 15%[167].

Kunitoh et al. ont traité 31 patients inopérables pour raison médicale par radiothérapie bifractionnée à la dose de 60 Gy en 4 semaines et une chimiothérapie quotidienne par carboplatine à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup>. La survie médiane était de 10 mois et le taux de survie à 2 ans de 20%. Sept oesophagites de grade 3 ou plus (/31) ont été rapportées[168].

Dans l'étude publiée par Jeremic, une perfusion quotidienne de carboplatine à faible dose (50 mg) et étoposide (50 mg) était ou non associée à une radiothérapie de 69,6 Gy. La survie globale était significativement prolongée pour le bras traitement (à 2 ans : 43 % versus 26 % ;  $p = 0,02$ ). Les taux de toxicité grade 3-4 rapportés n'étaient pas différents entre les 2 bras[169].

Une étude randomisée à 4 bras a évalué l'intérêt de l'adjonction de carboplatine (70 mg/m<sup>2</sup>/J1-5 et 29-34) à une radiothérapie de 60 Gy réalisée soit de manière conventionnelle en 6 semaines soit sous forme accélérée sous forme de 2 fractions par jour durant 3 semaines. Deux cent huit patients ont été randomisés et 204 analysés. Les taux de réponse objective étaient respectivement de 53 % dans le bras radiothérapie standard, 61 % dans le bras radiothérapie accélérée, 61 % radiothérapie standard et carboplatine et 59 % radiothérapie accélérée et carboplatine. Il n'est pas observé de différence de survie entre les 4 groupes de patients. Les oesophagites sévères étaient plus fréquentes chez les patients traités par radiothérapie accélérée, il n'y avait pas de majoration de la fréquence des oesophagites par l'adjonction de carboplatine[170].

### **(c) Autres agents**

D'autres molécules, comme les taxanes, ont des capacités radiosensibilisantes au laboratoire[171]. Leur efficacité potentielle commence à être étudiée dans des essais de phase I-II, mais les résultats sont préliminaires. Il en est de même pour l'irinotécan.

Il faut noter que la gemcitabine a été associée à l'irradiation d'emblée à dose forte. Elle est en fait responsable, à fortes doses (800 mg/m<sup>2</sup> ou plus), d'un taux élevé et inacceptable de toxicité de grade 3 à 5. Elle a été interdite d'usage concomitant ou proche de la radiothérapie par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en dehors d'essais cliniques. Dans les nouveaux schémas protocolaires, les doses délivrées à visée cytotoxique sont plus faibles (300 mg/m<sup>2</sup>) et celles délivrées à visée radiosensibilisante encore plus faibles (50 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois/sem) ; elles semblent bien tolérées et d'efficacité encourageante.

## **(2) Chimiothérapie d'induction**

Après les essais randomisés négatifs du début des années 1980, détaillés par Mirimanoff[172], plusieurs études ont permis de démontrer, en termes de survie, la supériorité de l'association chimiothérapie d'induction puis radiothérapie sur la radiothérapie seule.

Ce sont les essais rapportés par Dillman et al.[173, 174], Arriagada et al., Le Chevalier et al.[161, 175], Sause et al. pour le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)[150], comparant une radiothérapie exclusive à une chimiothérapie d'induction suivie par une radiothérapie (Tableau 12)

Plusieurs essais randomisés comparant une radiothérapie seule versus une association séquentielle d'une poly chimiothérapie avec cisplatine suivie d'irradiation ont été publiés.

Un essai ne montre pas de différence entre les 2 groupes [176]. Un autre essai a échoué par défaut de recrutement mais l'efficacité en termes de réponse de l'association cisplatine-vindésine est soulignée [177]. Un troisième essai montre une amélioration en termes de survie médiane et à 2 ans mais non significative sur cette faible population [178].

Les résultats à 5 ans de l'essai du RTOG-ECOG 8808 [150], incluant 452 patients randomisés en 3 bras comparant une irradiation conventionnelle (60 Gy) à une irradiation hyperfractionnée (69,6 Gy à raison de 2 séances de 1,2 Gy par jour) et à une association séquentielle de chimiothérapie comprenant cisplatine et vinblastine suivie d'une irradiation conventionnelle (60 Gy), montrent une différence significative en survie en faveur de l'association CT-RT chez des patients présentant des facteurs de bon pronostic. Le plus grand bénéfice étant observé pour les patients jeunes et les groupes histologiques autres qu'épidermoïdes.

Le Cancer and Leukemia Group B (CALGB) [173] a conduit une étude randomisée évaluant une chimiothérapie d'induction associant cisplatine et vinblastine suivie d'une radiothérapie conventionnelle (60 Gy) versus radiothérapie seule. Les patients porteurs de facteurs de mauvais pronostic (adénopathies sus claviculaires évoluées et/ou Performance Status 2 et/ou perte de poids de plus de 5 % les 3 derniers mois) n'étaient pas éligibles. Les 2 bras étaient équilibrés en termes d'âge, d'histologie et de stade. Les auteurs concluent que la chimiothérapie d'induction associant CDDP + VLB augmente la survie médiane de manière significative et double le nombre de survivants à long terme.

La plus large étude [179] a inclus 353 patients porteurs de CBNPC de stade IIIB dans un essai randomisé comparant une radiothérapie conventionnelle à haute dose (65 Gy) à une association séquentielle de la même irradiation avec une chimiothérapie associant cisplatine, vindésine, cyclophosphamide et lomustine à raison de 3 cures avant l'irradiation et 3 cures après l'irradiation pour les patients non progresseurs à la chimiothérapie d'induction. Contrairement à l'essai du CALGB, cet essai incluait les patients porteurs d'adénopathies sus-claviculaires envahies et des patients avec un Performance Status égal à 2. Les auteurs concluent à une amélioration significative de la survie en faveur de l'association CT + RT, et ce, par une diminution significative du taux de métastases pour les patients ayant reçu la chimiothérapie. En revanche, les auteurs soulignent le problème du contrôle local qui reste de 17 % dans le bras RT et de 15 % dans le bras CT + RT.

Un essai randomisé [180] a comparé à propos de 302 patients une chimiothérapie associant 3 cures de cisplatine et étoposide avant une radiothérapie à la dose de 56 Gy et une radiothérapie seule. Aucune différence significative n'a été notée en termes de survie. Néanmoins, l'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie semblait exercer un effet sur la survie dans un modèle de Cox ( $p = 0,04$ ).

Un essai randomisé [181] a comparé à propos de 162 patients une chimiothérapie associant cisplatine et étoposide versus carboplatine et étoposide. Aucune différence n'a été notée en termes de survie. L'association carboplatine-étoposide donne un plus faible taux de réponse mais avec une moindre toxicité.

La Méta-analyse du Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group [162] a été réalisée avec la participation de l'Institut Gustave Roussy et du British Medical Research Council Cancer Trials Office à partir des données individuelles de 9 387 patients inclus dans 52 essais réalisés entre 1961 et 1991. Dans ces essais, 22 comparaient la combinaison chimiothérapie + radiothérapie versus radiothérapie seule. Pour 11 de ces essais, la chimiothérapie comprenait du cisplatine, regroupant 1 780 patients parmi lesquels 1 696 sont décédés. Les résultats montrent globalement un bénéfice significatif en faveur de la chimiothérapie avec une diminution du risque de décès de 10 % soit un bénéfice absolu de 3 % à 2 ans et 2 % à 5 ans. L'effet de la chimiothérapie est plus évident si celle-ci contient du cisplatine avec une diminution du risque de décès de 13 %, soit un bénéfice absolu de 4 % à 2 ans et de 2 % à 5 ans.

Furuse et al. apportent les premières réponses en terme de séquence thérapeutique, en comparant chimiothérapie suivie de radiothérapie et une chimioradiothérapie concomitante. Cette étude comparait chez 293 patients, une chimiothérapie d'induction de deux cycles de

MVP (mitomycine 8 mg/m<sup>2</sup> et cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> à J1 et vindésine 3 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8) suivie d'une radiothérapie de 56 Gy avec une interruption médiane de 10 jours, à une chimioradiothérapie concomitante reprenant la même chimiothérapie et la même radiothérapie. L'analyse des résultats a montré un meilleur taux de réponse avec la chimioradiothérapie (p=0,0002). La durée médiane de survie était de 13,3 mois avec le schéma séquentiel, contre 16,5 mois avec le schéma concomitant (p=0,04) et le taux de survie à deux ans de 27,4% et 34,6% respectivement.[182]

Ces études montrent l'impact de la chimiothérapie d'induction sur la diffusion métastatique. Le contrôle local, toutefois, reste insuffisant, ce qui illustre la nécessité d'intensifier la radiothérapie.

**Tableau 12 : Chimioradiothérapie (concomitante) exclusive. Essais randomisés de phase III des années 1990**

Auteurs	Traitement	n.	Durée médiane de survie	Taux de survie à 2 ans
EORTC*[164]	CDDP (6mg/m <sup>2</sup> /j) et RT (55 Gy, split)	102	12	26%
	CDDP (30 mg/m <sup>2</sup> /sem) et RT (55 Gy, split)	108	12	19%
	RT (55 Gy, split)	108	12	13%
Jeremic et al.*[169, 183]	CBDCA (50 mg/j), VP16 (50 mg/j), RT (69,6 Gy)	65	22	43%
	RT (69,6 Gy, bifractionnée)	65	14	26%
NTCCTG[184]	CDDP (30 mg/m <sup>2</sup> ), VP16 (100 mg/m <sup>2</sup> ), J1-J3 et RT (bifractionnée)	32	11,6	25%
	RT (60 Gy, monofractionnée, split)	34	8,6	18%
	RT (60 Gy, bifractionnée, split)	33	11,6	25%
Ball et al.[185]	CBDCA (350 mg/m <sup>2</sup> /sem 1 et 5), RT (60 Gy)	24	17**	33%**
	RT (60 Gy/6sem)	23		
	CBDCA (350 mg/m <sup>2</sup> /sem 1), RT (60 Gy accélérée)	23		
	RT (60 Gy/3 sem :accélérée bifractionnée)	26		
Furuse et al.[182]	MVP puis RT (56 Gy)	145	13,3	27,4%
	MVP et RT (56 Gy)	148	16,5	34,6%

\* Taux de survie : différence significative ; \*\* chiffres concernant la totalité du groupe de 96 patients.

RT : radiothérapie ; CDDP : cisplatine ; MVP : mitomycine-vindésine-cisplatine ; CBDCA : carboplatine.

## **II. Série rétrospective**

### ***A. Introduction***

Le but de cette étude rétrospective est d'évaluer les résultats de la radiothérapie conformationnelle des carcinomes bronchiques non à petites cellules mise en place dans notre service depuis 1998 en terme de survie, globale et sans récurrence, et en terme de complications, ainsi que d'évaluer l'impact de l'évolution de la technique sur ces mêmes résultats.

Une étude des histogrammes dose-volume tentera de retrouver des corrélations entre les volumes de tissus sains irradiés et la survenue de complications telles qu'elles ont pu être décrites dans la littérature.

La radiothérapie conformationnelle semble améliorer les résultats de la radiothérapie thoracique, jusqu'ici considérée comme palliative, et offrir une alternative potentiellement curatrice aux patients inopérables en raison de l'extension de la maladie ou d'une insuffisance respiratoire pré-existante.

### ***B. Patients et méthode***

De juin 1998 à juin 2002, 79 patients atteints de carcinomes bronchiques non à petites cellules, correspondant à 80 tumeurs, ont été traités par radiothérapie selon une technique conformationnelle à des doses supérieures à 60 Gy.

#### **1. Patients**

##### **a) Caractéristiques des patients**

L'âge moyen de la population étudiée est de 61 ans [37-76 ans], avec un sexe ratio de 5,7 hommes pour une femme. Tous les patients sauf un étaient fumeurs. La moyenne de la consommation tabagique est de 46 paquets/année [extrêmes : 0-100]. Une exposition



professionnelle avec déclaration de maladie professionnelle a été retrouvée chez 13 patients. Il s'agissait principalement d'une exposition à l'amiante, ou d'anciens mineurs.

Nous avons utilisé l'indice de comorbidité de Charlson (Annexe 1) pour évaluer les comorbidités de la population. Ainsi, la moyenne de cet indice dans la population est de 1,5 (extrêmes : 0-9), ce qui correspond à une population sans antécédents majeurs. Trente deux patients présentaient des antécédents significatifs, principalement cardio-vasculaires, pulmonaires ou néoplasiques, avec un indice de Charlson  $\geq 2$ . Dix-neuf patients étaient porteurs d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive. Des antécédents néoplasiques sont retrouvés chez 10 patients. Ce sont principalement des antécédents de tumeurs liées au tabagisme, tumeurs des voies aéro-digestives supérieures (ORL, œsophage) , tumeurs de vessie, mais aussi des néoplasies fréquentes telles que les tumeurs colo-rectales. Ces tumeurs étaient considérées guéries au diagnostic de cancer pulmonaire chez 8 patients. Le diagnostic de tumeur synchrone a été porté chez 4 patients (œsophage : 2 ; poumon : 1 ; ORL : 1). Les caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 14.

## **b) Caractéristiques tumorales**

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan d'extension comprenant au minimum un scanner thoracique et abdominal supérieur, pour explorer le foie et les surrénales, un scanner cérébral, et une scintigraphie osseuse. Ces patients ont été traités avant l'installation de la tomographie par émission de positons et n'ont par conséquent pas bénéficié de cet examen.

Les tumeurs ont été classées d'après la classification TNM élaborée par l'UICC en 1987. Il s'agissait surtout de tumeurs de stade IIIA (16 pts), IIIB (49 pts) inopérables de part leur extension. Douze patients étaient porteurs de tumeurs de stade I/II, inopérables en raison d'une insuffisance respiratoire ou d'un état général altéré. Deux patients avec des tumeurs de stade IIB et IIIA avaient refusé l'intervention. Un patient a été classé stade IV en raison d'un doute sur l'existence de métastases surrénaliennes, dont l'évolution nous a confirmé la nature secondaire. (Tableau 13)

**Tableau 13 : répartition TNM et en stades**

	T1	T2	T3	T4	TX
N0	6	3	3	<b>3</b>	0
N1	0	2	<b>0</b>	<b>2</b>	0
N2	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	1
N3	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>2</b>

L'histologie a pu être confirmée par biopsie au cours d'une fibroscopie ou d'une biopsie trans-thoracique chez 75 patients. Cinq patients ont été traités sans preuve histologique sur des données d'évolution ou d'extension tumorale très évocatrices de carcinomes bronchiques après décision pluridisciplinaire en comité de décision. Ces patients n'ont pu bénéficier de biopsies en raison d'une tumeur non accessible à la fibroscopie sur un terrain d'insuffisance respiratoire ou du fait d'une localisation tumorale contre-indiquant la réalisation d'une biopsie trans-thoracique. Il s'agissait principalement de carcinomes épidermoïdes (52 pts). Les autres histologies regroupaient des adénocarcinomes (11 pts), des carcinomes à grandes cellules (6 pts), et des carcinomes indifférenciés (6 pts).

**Tableau 14 : caractéristiques de la population**

Age médian [extrêmes]	61,7 ans [37-76]	TX	3 (4%)
< 70 ans	60 (75%)	N0	15 (19%)
≥ 70 ans	20 (25%)	N1	4 (5%)
Sexe ratio H/F	5,7/1	N2	37 (46%)
Type histologique		N3	24 (30%)
Epidermoïde	52 (65%)	M1	1
<i>Différencié</i>	18	Stade	
<i>Moyennement</i>	13	IA	6 (8%)
<i>différencié</i>		IB	3 (4%)
<i>Peu différencié</i>	13	IIB	4 (5%)
<i>Non précisé</i>	8	IIIA	16 (20%)
Adénocarcinome	11 (14%)	IIIB	49 (61%)
<i>Moyennement</i>	5	IV	1 (1%)
<i>différencié</i>		Symptômes au diagnostic*	
<i>Peu différencié</i>	3	Toux	17
<i>Non précisé</i>	3	Hémoptysie	19
Carcinome à grande	6 (7,5%)	Altération de l'état général	13
cellule		Dyspnée	5
Carcinome indifférencié	6 (7,5%)	Pneumopathies récurrentes	10
Non précisée	5 (6%)	Dysphonie	4
Classification TNM		Dysphagie	2
T1	9 (11%)	Syndrome cave supérieur	3
T2	23 (29%)	Aucun (bilan systématique)	20
T3	12 (15%)		
T4	33 (41%)		

\* : plusieurs symptômes possibles

## 2. Traitement

### a) Radiothérapie

#### *(1) Protocole utilisé au CAV*

Le patient est aussi souvent que possible installé en décubitus dorsal, avec une barre en T, un coussin sous les genoux. Les scanners de simulation virtuelle sont réalisés à l'aide d'une acquisition hélicoïdale du larynx à la vertèbre L1 (la totalité du volume pulmonaire doit être incluse), avec une épaisseur de coupe de 4 mm. Les scanners sont en règle réalisés sans injection, sauf en cas d'absence d'imagerie récente.

Les volumes cibles sont déterminés en fenêtre parenchymateuse et médiastinale et comprennent le CTV T, le CTV Np et le CTV N0. Un PTV1 est obtenu en appliquant une marge de 5 mm autour du CTV N0 et de 8 mm autour du CTV T et Np. Le PTV 2 correspond au CTV T et Np avec une marge de 8 mm. Cette marge permet de couvrir une mobilité de 5 à 6 mm, ce qui suffit dans la majorité des cas. La marge sera portée à 10 mm en cas de tumeur proche du cœur ou du diaphragme, en raison d'une mobilité plus importante. La moelle, l'œsophage et les deux poumons seront également dessinés. Le CTV est à soustraire du volume pulmonaire.

Enfin, les faisceaux et les caches sont déterminés autour des PTV en considérant une pénombre de 7 mm pour des rayons X de 10 MV, énergie habituellement utilisée. Cinq patients ont été traités au début de l'étude avec des rayons X de 25 MV.

La dose prescrite sur le CTV T et Np est habituellement de 66 Gy en 33 fractions, avec une réduction à 46 Gy en 23 fractions sur le CTV N0. Cependant la dose est adaptée à chaque patient, notamment en fonction du volume pulmonaire irradié.

## *(2) Evolutions de la technique*

Soixante et un patients de cette période ont eu une irradiation ganglionnaire prophylactique (IGP), ce qui correspondait à l'attitude habituelle à l'époque. Parmi les 19 patients n'ayant pas eu d'irradiation médiastinale prophylactique, la cause était un volume pulmonaire irradié chez 12 patients (V20 proche de 37%). Deux patients n'ont pas eu d'IGP en raison de l'irradiation simultanée d'une deuxième tumeur (un cancer ORL, et le patient présentant 2 tumeurs pulmonaires synchrones), un autre patient était considéré métastatique. Les quatre derniers patients étaient des patients insuffisants respiratoires chez lesquels une augmentation du volume pulmonaire irradié pouvait être délétère. Deux d'entre eux étaient des stades IA, les deux autres étant classés T1N2 et T2N2 respectivement.

Dans la première période de l'étude, 41 patients ont été traités par une technique associant dans un premier temps, jusqu'à 40-50 Gy, 2 faisceaux opposés antéro-postérieur (AP) et postéro-antérieur (PA) et 2 faisceaux obliques opposés. Le complément de dose, jusqu'à 52-66 Gy, était apporté par 2 faisceaux obliques opposés épargnant la moelle. Deux patients ont reçu une dose inférieure à 60 Gy, 52 et 58 Gy, en raison de la réalisation d'une curiethérapie endo-bronchique à haut débit de dose (3 et 1 fractions respectivement), pour des tumeurs de stade IIIB, chez des patients insuffisants respiratoires.

Trois autres patients traités durant la même période ont été traités par quatre faisceaux orthogonaux pour le premier temps, le complément étant apporté par deux faisceaux obliques opposés excluant la moelle.

Dans la deuxième période de l'étude, la technique a évolué vers une technique à 5 faisceaux homolatéraux à la lésion distribués sur environ 200-220° dont un faisceau antérieur, le nombre de faisceaux variant en fonction du volume tumoral et de poumon irradié entre 3 et 5. Trente six patients ont été traités selon cette technique avec des doses comprises entre 60 et 70 Gy.

Le protocole utilisé est présenté en Annexe 2

Les caractéristiques des patients dans chaque groupe sont présentées dans le Tableau 15.

**Tableau 15 : Caractéristiques des patients selon la technique de radiothérapie utilisée**

	Période 1	Période 2	Différence
Age	60 ans	62 ans	
Sexe ratio H/F	4,5/1	8/1	p=0,3
Antécédent de cancer	7 (15,9%)	3 (8,3%)	p=0,25
Antécédent de BPCO	9 (20,5%)	10 (27,8%)	p=0,3
Histologie			
Carcinome épidermoïde	31 (70,5%)	21 (58,3%)	p=0,185
Autres	13 (29,5%)	15 (41,7%)	
Localisation tumorale			
Lobe supérieur et moyen	25 (58,1%)	17 (47,2%)	P=0,229
Lobe inférieur	18 (41,9%)	19 (52,8%)	
Stade			
≤IIIA	11 (25,6%)	18 (50,0%)	p=0,022*
≥IIIB	32 (74,4%)	18 (50,0%)	
Dose RTE			
<66Gy	18 (40,9%)	16 (44,4%)	P=0,463
≥66 Gy	26 (59,1%)	20 (55,6%)	

\* : différence significative.

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive ; RTE : radiothérapie.

### **(3) Données dosimétriques**

En dehors des données concernant les poumons, retrouvées chez 69 patients, les autres données sont plus fragmentaires. Les données concernant le volume tumoral (CTV) sont disponibles chez 59 patients. Les données sur l'œsophage et la moelle étaient consignées chez 16 et 45 patients respectivement.

Le volume tumoral (CTV) moyen était de 176,7 cm<sup>3</sup> [30,75-1060,24], avec une médiane à 140 cm<sup>3</sup>.

Le volume pulmonaire moyen était de 4026,8 cm<sup>3</sup> [2144,62-6324,67], avec une médiane de 3841,09 cm<sup>3</sup>.

## **b) Chimiothérapie**

### ***(1) Induction***

Cinquante et un patients ont reçu une moyenne de 3 cures (extrêmes : 1-7) de chimiothérapie d'induction. Le principal protocole utilisé est à base de sels de platine (cisplatine, carboplatine) associés à de la navelbine. Tableau 16

### ***(2) Concomitante***

Soixante deux patients ont reçu une chimiothérapie concomitante. Cette chimiothérapie comprenait toujours un sel de platine, seul ou en association. Elle pouvait être quotidienne, avec une médiane de 27 injections (extrêmes : 15-33) ou séquentielle avec deux cycles de cisplatine-VP16. Un patient a reçu une cure de cisplatine-5FU en raison d'un cancer de l'œsophage synchrone, interrompue à cause d'une mauvaise tolérance digestive. Un autre patient a reçu 3 cures de cisplatine secondairement remplacé par du carboplatine en raison de l'apparition d'une toxicité neurologique de grade 2. Ce patient présentait un carcinome ORL synchrone et était en état général médiocre. Tableau 16

### ***(3) Adjuvante***

Six patients ont terminé leur séquence thérapeutique par une chimiothérapie adjuvante comprenant trois cycles de Taxotère\*. Il n'y a pas eu d'interruption chez ces patients. Ces six patients ont été traités dans la deuxième partie de l'étude. Tableau 16

**Tableau 16 : chimiothérapie en fonction de la méthode de radiothérapie utilisée**

	Période 1	Période 2	Différence
Chimiothérapie d'induction	32 (72,7%)	19 (52,8%)	p=0,101
CDDP ou CBA/NVB	21 (47,7%)	13 (36,1%)	
NIP	4 (9,1%)	2 (5,6%)	
CBA/Taxol	5 (11,3%)	4 (11,1%)	p=0,123
Autres	2 (4,6%)	0	
Chimiothérapie concomitante	32 (72,7%)	30 (83,3%)	p=0,195
CDDP quotidien	24 (54,5%)	17 (47,2%)	
CBA quotidien	6 (13,6%)	5 (13,9%)	
CDDP/VP16	0	7 (19,4%)	P=0,050**
Autres	2 (4,6%)	1 (2,8%)	
Chimiothérapie adjuvante (Taxotère, 3 cycles)	0	6 (16,7%)	P=0,006*

\* :significatif ; \*\* : à la limite de la significativité.

CDDP : cisplatine ; CBA : carboplatine ; NVB : navelbine ; VP16 : vépéside ; NIP : CDDP+NVB+Holoxan.

### 3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à partir du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 9.0. Chertsey, SPSS Inc., 1998). Les courbes de survies ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meyer, et les tests logistiques ont utilisé la méthode de régression de Cox.



## **C. Résultats**

### **1. Complétion du traitement**

Tous les patients sauf un ont reçu l'ensemble du traitement de radiothérapie. Le traitement a été interrompu chez un patient en raison de l'apparition de métastases cérébrales en cours de traitement. Ce patient avait une tumeur classée T4N3, et a reçu une dose de 54 Gy.

La durée moyenne d'irradiation était de 48,7 jours [38-75], 18 patients ayant eu une durée d'irradiation supérieure à 52 jours. Les causes de protraction au delà de 52 jours sont chez 11 patients une interruption liée à des jours fériés, une panne ou une maintenance de l'accélérateur en absence de concentration du traitement. La protraction est liée à la réalisation d'une nouvelle dosimétrie chez 4 patients (dont un après la réalisation d'un bilan d'évaluation), à une mauvaise tolérance pour 2 patients, et à la réalisation d'une séance de curiethérapie à haut débit de dose (HDD) pour un dernier patient. La radiothérapie a été reprise chez ce patient après un arrêt de 24 jours à cause de la survenue d'un pneumothorax dans les suites immédiates de la curiethérapie, contre-indiquant la réalisation des 2 autres séances de curiethérapie programmées. Ce patient a finalement reçu une dose de 60 Gy en 27 fractions et 70 jours, et une séance de curiethérapie HDD délivrant 5 Gy à 10 mm de l'applicateur sur la même période. Ce patient est toujours vivant et en rémission complète après 20,5 mois.

Cinq patients ont été traités avec des photons d'énergie de 25 MV, à l'initiation de la technique, tous les autres (75 pts) ont été traités avec des photons X de 10 MV.

Dix-neufs patients ont eu une interruption de leur chimiothérapie en raison de complications. Celles-ci étaient hématologiques de grade 3 ou 4 chez 10 patients, rénales de grade 2 chez 4 patients, digestives de grade 2 à 4 chez 4 patients, et neurologique de grade 2 pour 1 patient. L'âge n'est pas un facteur prédictif d'interruption de la chimiothérapie.

## **2. Survie**

### **a) Globale**

Avec un suivi médian de 21,7 mois [3-60], la médiane de survie globale de l'étude est de 13,6 mois. Cinquante trois patients sont décédés. La principale cause de décès est une évolution métastatique chez 24 patients (30%) . Dix sept patients (21,3%) sont décédés des suites de l'évolution tumorale locale. Huit patients (10%) sont décédés de maladies intercurrentes, principalement cardio-vasculaires. Un décès est secondaire à une pneumopathie radique, et 3 décès sont de cause inconnue.

La médiane de survie spécifique est de 14,3 mois.

### **b) Sans récurrence**

La survie médiane sans récurrence est de 10,2 mois. Cinquante quatre patients ont récidivé.

Le site de première récurrence est métastatique pour 36 patients. Les métastases sont principalement cérébrales (19 pts), puis osseuses (12 pts) et pulmonaires (8 pts). Les autres sites métastatiques sont plus rares, il s'agit de métastases hépatiques (4 pts), surrenaliennes (3 pts), sous-cutanées (3 pts), pleurales (2 pts), méningées (1 pt) et péricardiques (1 pt). Les sites métastatiques peuvent être multiples au diagnostic d'évolution d'où une somme supérieure à 36.

Une récurrence locale est le site de première récurrence chez 18 patients.

### **c) Contrôle local**

Une réponse complète tumorale et ganglionnaire scannographique a été obtenue chez 14 patients. Ces patients ont été traités avec une dose moyenne de 63,9 Gy [60-66 Gy], la dose médiane étant de 66 Gy. Vingt un autres patients ont une réponse supérieure à 50%, et 12 une réponse supérieure à 20%. Une progression ou une stabilité des lésions a été observée chez 13 patients. Enfin treize autres patients n'ont pas eu de scanner d'évaluation, ne permettant pas l'évaluation de la réponse tumorale. Trois de ces patients sont perdus de vue,

alors que 7 autres sont décédés dans les quatre mois suivant la complétion du traitement, dont 4 de maladies intercurrentes, 1 de pneumopathie radique, 1 d'évolution métastatique et 1 d'hémoptysie massive. Les trois derniers patients sont suivis dans un hôpital périphérique où le bilan d'évaluation ne comporte qu'une radiographie pulmonaire, et sont vivants à 8, 15 et 25 mois respectivement, le premier ayant développé des métastases cérébrales au dernier bilan. (Tableau 17, Tableau 18, Tableau 19)

**Tableau 17 : réponse et dose reçue**

	< 66 Gy	≥ 66 Gy	Dose moyenne (en Gy)	Dose médiane (en Gy)
Réponse complète	6	8	63,9 (60-66)	66
Réponse objective ≥ 80%	1	1	65 (64-66)	65
Réponse objective ≥ 50%	7	14	65 (60-70)	66
Réponse objective ≥ 20%	3	9	64,2 (52*-66)	66
Stabilité ou progression	9	9	64,7 (60-70)	65,5
Non évalués	8	5	63,2 (58**-66)	64

\* : patient arrêté pour progression métastatique ; \*\* : le patient a reçu une séance de curiethérapie HDD délivrant 5 Gy à 10 mm de l'applicateur.

**Tableau 18 : réponse et type de radiothérapie**

	Période 1		Période 2		Période 1		Période 2	
	< 66 Gy	≥ 66 Gy	< 66 Gy	≥ 66 Gy	Dose moyenne (en Gy)	Dose médiane (en Gy)	Dose moyenne (en Gy)	Dose médiane (en Gy)
Réponse complète	3	6	3	2	64	66	63,8	65
Réponse objective ≥ 80%	0	1	1	0	66	66	64	64
Réponse objective ≥ 50%	3	9	4	5	65	66	65,1	66
Réponse objective ≥ 20%	3	4	0	5	62,9	66	66	66
Stabilité ou progression	3	5	6	4	65,4	66	64,3	64
Non évalués	6	1	2	4	61,4	60	65,3	66
Total					64	66	64,8	66

**Tableau 19 : réponse et chimiothérapie**

	Période 1				Période 2			
	CI	CC	CI+CC	CC+CA	CI	CC	CI+CC	CC+CA
Réponse complète	1	2	6	0	0	1	4	0
Réponse objective $\geq 80\%$	0	1	1	0	0	0	1	
Réponse objective $\geq 50\%$	2	3	7	0	2	3	2	1
Réponse objective $\geq 20\%$	5	1	1	0	0	1	4	
Stabilité ou progression	2	2	3	0	3	1	2	4
Non évalués	1	3	3	0	0	4	1	1

**Tableau 20 : réponse et type de chimiothérapie concomitante**

	Période 1			Période 2		
	Pas de CT concomitante	Platine quotidien	Autre	Pas de CT concomitante	Platine quotidien	CDDP-VP16
Réponse complète	1	7	1*	0	5	0
Réponse objective $\geq 80\%$	0	1	0	0	1	0
Réponse objective $\geq 50\%$	2	10	0	3	4	2
Réponse objective $\geq 20\%$	5	2	0	0	5	0
Stabilité ou progression	3	5	0	3	3	4
Non évalués	1	5	1	0	5	1

CT : Chimiothérapie ; CDDP-VP16 : cisplatine-vépéside.

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la dose reçue et la réponse tumorale.

### 3. Complications de la radiothérapie

#### a) Aïgues

La surveillance en cours de radiothérapie comportait une visite hebdomadaire au minimum pour tous les patients. Les complications sont cotées à l'aide de l'échelle de complication aiguë du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Quarante sept patients ont présenté des complications aiguës, toutes à type d'œsophagite radique, de grade 1 à 3. La plupart de ces complications (44) étaient de grade 1-2 et ont régressé avec un traitement associant un inhibiteur de la pompe à proton et des pansements gastriques. Trois patients ont présenté une dysphagie de grade 3 nécessitant la pose d'une sonde naso-gastrique transitoire. Ces trois patients avaient une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, deux selon un protocole de cisplatine quotidien et le troisième avec un protocole associant du cisplatine et du vépéside. Les deux patients ayant une chimioradiothérapie à base de cisplatine quotidien avaient reçu une chimiothérapie d'induction selon un protocole associant cisplatine et navelbine pour l'un et carboplatine et taxol pour l'autre.

Aucune autre complication aiguë n'était à déplorer.

Les données dosimétriques ne sont disponibles que chez 16 patients sur l'ensemble de la population en ce qui concerne l'œsophage, ce qui ne permet pas de retrouver de corrélation entre les doses reçues par l'œsophage et les complications. Les données sont disponibles chez 5 patients ayant présentés une dysphagie de grade 1 et montrent que les valeurs moyennes des V45, V50, V60 sont de 39% (14-66%), 35% (9-60%) et de 29% (6-47%) et les valeurs médianes de 40%, 35% et 28% respectivement. Les doses maximales, moyennes et médianes au niveau de l'œsophage pour ces mêmes patients sont de 69 Gy (66-74 Gy) et 68 Gy respectivement. En ce qui concerne les patients avec une dysphagie de grade 2, les données sont également disponibles pour 5 d'entre eux, et montrent des valeurs moyennes des V45, V50 et V60 de 48% (44-50%), 42% (37-48%) et de 30% (28-34%) respectivement et des médianes pour les mêmes volumes de 50%, 40% et 29%. Les doses maximales pour ces 5 patients sont de 69 Gy (67-71 Gy) en moyenne, avec une médiane à 68 Gy.

Aucune donnée n'est disponible pour les autres patients ayant présenté une dysphagie, en particulier pour les patients ayant présenté une complication de grade 3.

## **b) Pneumopathie radique**

La pneumopathie radique est à distinguer des complications aiguës, car son délai d'apparition est habituellement de 2 à 6 mois après la fin de la radiothérapie.

Vingt cinq patients ont présenté une pneumopathie radique de grade 1 à 5 selon les critères du Lent Soma.

Treize patients ont présenté une dyspnée modérée d'effort (stade I) associée à des images radiologiques évocatrices de pneumopathie radique qui n'a pas nécessité de traitement. Cela correspond au grade 1 de l'échelle Lent Soma. Les données dosimétriques pulmonaires sont disponibles chez 10 de ces 13 patients et sont présentées dans le Tableau 21.

Cinq patients ont présenté une dyspnée plus invalidante qui a régressé sous corticothérapie (grade 2 de l'échelle Lent Soma). Les données dosimétriques sont disponibles chez 4 de ces patients et sont présentées dans le Tableau 21.

Six autres patients ont présenté une pneumopathie de grade 3 nécessitant la mise en place d'une oxygénothérapie associée à la corticothérapie. Les données dosimétriques sont disponibles pour l'ensemble de ces patients, et présentées dans le Tableau 21.

Enfin, un patient est décédé des suites d'une pneumopathie radique de grade 5. Les données dosimétriques de ce patient sont présentées dans le Tableau 21.

Nous n'avons pas retrouvé de seuil prédictif de la survenue de pneumopathie radique.

**Tableau 21 : pneumopathies radiques et dosimétrie**

	Volume pulmonaire V20 total (cm <sup>3</sup> )	V20	V25	V30
<b>Grade 1</b>				
Moyenne	3932,97	32% (14-42%)	27% (12-34%)	24% (10-31%)
Médiane	3743,25	34%	27,5%	24,5%
Nombre de patients avec valeurs $\geq$ recommandations		4*/13	4*/13	1**/13
<b>Grade 2</b>				
Moyenne	4474	30% (23-40%)	26% (18-34%)	22% (13-31%)
Médiane	4370,13	29%	25,5%	22%
Nombre de patients avec valeurs $\geq$ recommandations		1*/5	1*/5	1*/5
<b>Grade 3</b>				
Moyenne	4615,31	33% (23-51%)	29% (18-42%)	26% (13-31%)
Médiane	4775,66	33%	30%	25%
Nombre de patients avec valeurs $\geq$ recommandations		1*/6	4***/6	1*/6
<b>Grade 5</b>				
	3311,06	39%	34%	31%

\* : les patients sont les mêmes ; \*\* : inclus dans le groupe précédent ; \*\*\* : dont 3 patients avec V25=30%.

### c) Tardives

La dysphagie aiguë a persisté chez un patient au delà de 6 mois. Il s'agissait d'une dysphagie de grade 2, qui a été résolutive sous traitement au bout d'un an. Ce patient avait eu 4 cures de chimiothérapie d'induction associant le cisplatine et la navelbine, et une chimiothérapie concomitante à base de cisplatine quotidien. Ce patient avait été traité à 66 Gy, et le V45, le V50 et le V60 au niveau oesophagien étaient respectivement à 50%, 48% et 33%.

Aucune autre complication tardive relative à la radiothérapie n'a été observée.

#### 4. Analyse en sous groupe

Deux groupes distincts sont présents dans cette étude, en fonction du type de technique de radiothérapie utilisée. Les caractéristiques de ces deux groupes ont été détaillées précédemment. Le groupe 1 désignera l'ensemble des patients traités par la technique de radiothérapie la plus ancienne (2 faisceaux AP-PA et 2 faisceaux obliques opposés) alors que le groupe 2 désignera l'ensemble des patients traités par la technique actuellement utilisée dans le service (5 faisceaux homolatéraux).

Avec un suivi médian de 24,9 mois, la médiane de survie globale est de 12,2 mois, et la survie globale actuarielle à 2 ans de 15% dans le groupe 1. Pour le groupe 2, le suivi médian est de 21,8 mois, la médiane de survie globale est de 25 mois et la survie actuarielle à 2 ans de 51%. La différence de survie est significative ( $p=0,0005$ ). Cette survie est également influencée par le stade ; la médiane de survie globale est de 21,8 mois avec un taux de survie actuarielle à 2 ans de 45% pour les stades  $\leq$  IIIA contre 13,3 mois et 24% pour les stades IIIB ( $p=0,017$ ). Cependant, en analyse multivariée, la technique de radiothérapie et le stade ( $\leq$  IIIA vs IIIB) sont des facteurs indépendants.

La survie spécifique est également meilleure de façon significative dans le groupe 2, avec un taux de survie spécifique actuarielle à 2 ans de 51% contre 19% dans le groupe 1 ( $p=0,0009$ ),

( Figure 4), la médiane de survie n'a pas été atteinte dans le groupe 2, elle est de 12,42 mois dans le groupe 1. Le stade influence également la survie spécifique, le taux de survie spécifique actuarielle à 2 ans étant de 53% pour les stades  $\leq$  IIIA et de 24% pour les stades IIIB ( $p=0,0049$ ), la médiane de survie n'a pas été atteinte dans le groupe 2, elle est de 13,4 mois dans le groupe 1, (

Figure 5) . L'adjonction d'une chimiothérapie concomitante influence également la survie spécifique, avec une médiane de survie de 19,5 mois dans le sous groupe ayant eu une chimiothérapie concomitante contre 11,5 dans le groupe sans chimiothérapie ( $p=0,005$ ) (Figure 6), avec un taux de survie actuarielle à 2 ans de 41 et 11% respectivement. Nous n'avons pas pu étudier l'influence d'un type particulier de chimiothérapie en raison d'effectifs trop faibles dans chaque groupe. En analyse multivariée, ces trois facteurs sont des facteurs indépendants influençant la survie spécifique.



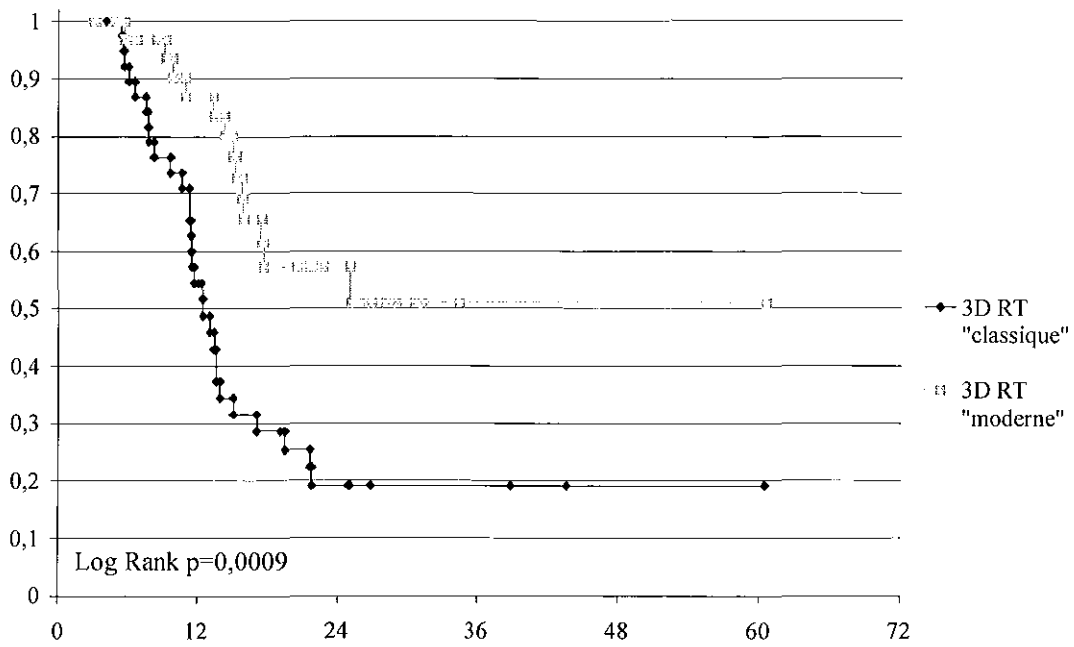


Figure 4 : survie spécifique en fonction de la technique de radiothérapie

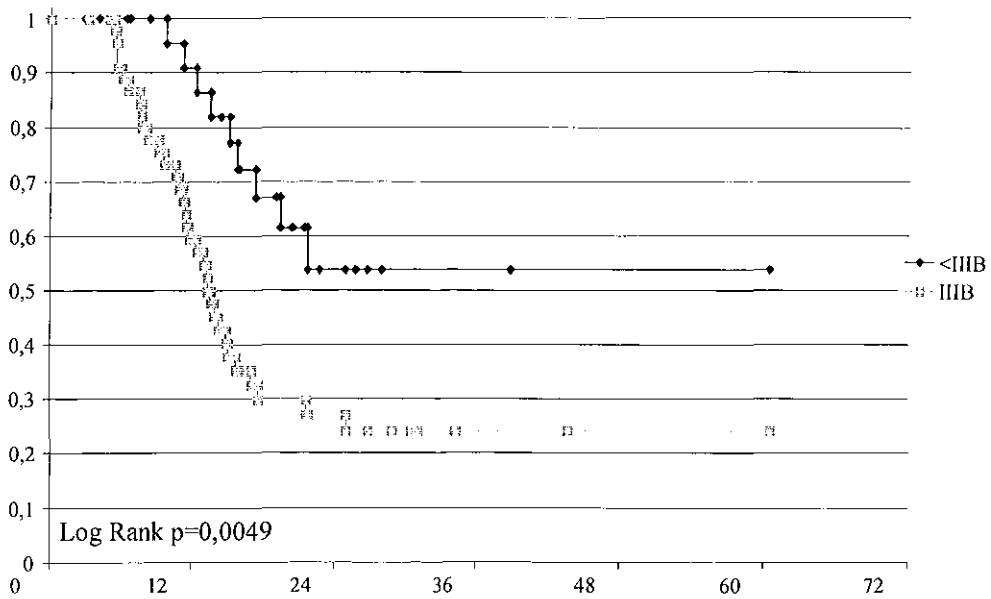


Figure 5 : survie spécifique par stade

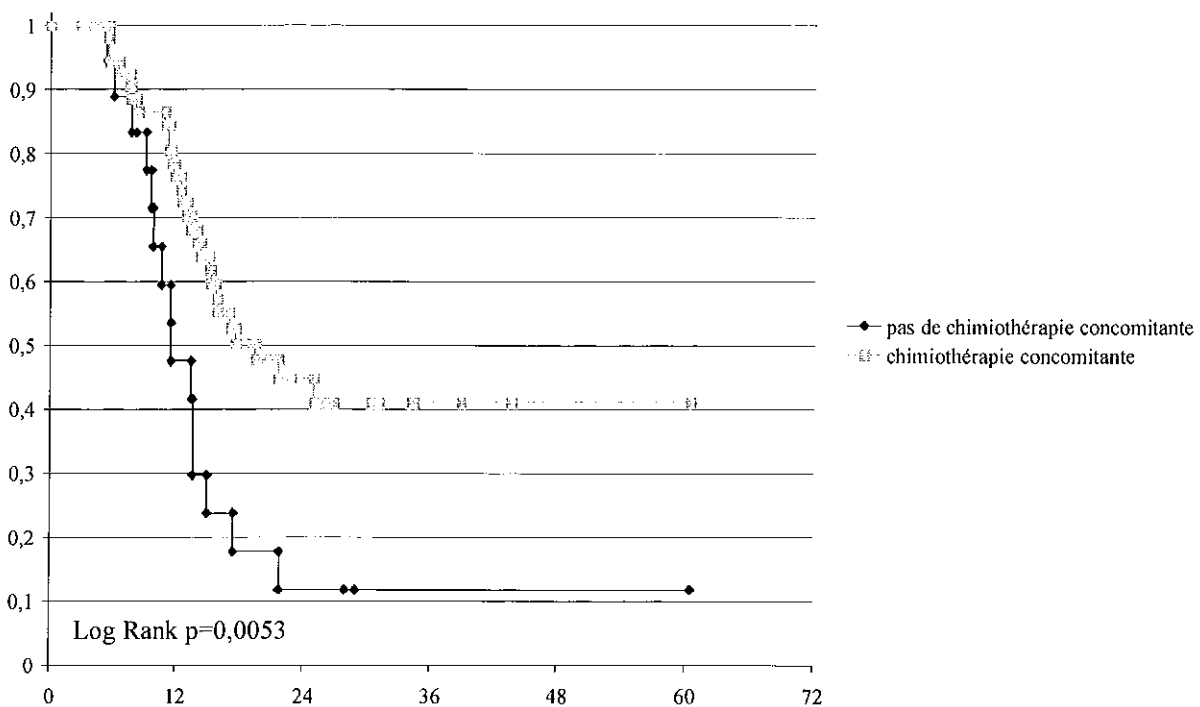


Figure 6 : survie spécifique et chimiothérapie concomitante

Par ailleurs, le taux de complication était identique dans les deux bras de traitement.

## ***D. Discussion***

La radiothérapie conformationnelle est une évolution importante en matière de radiothérapie thoracique. En effet, elle permet de mieux définir les volumes cibles et de réduire le volume de tissus sains irradiés. De plus, l'utilisation des Histogrammes Dose-Volume (HDV) permet de voir rapidement la répartition de dose au sein d'un volume, même si cet outil ne donne pas de renseignement sur la répartition spatiale de dose. A terme, une augmentation de la dose délivrée au volume tumoral est à envisager, notamment avec les nouveaux outils de la radiothérapie conformationnelle que sont l'asservissement à la respiration, permettant probablement de réduire les marges de la radiothérapie, ou la modulation d'intensité qui offre la possibilité de mieux couvrir le volume cible tout en réduisant la dose aux organes sains environnants.

Nos résultats indiquent que sur une population non sélectionnée, une radiothérapie conformationnelle moderne permet d'améliorer les résultats carcinologiques par rapport à une technique classique et même par rapport à une radiothérapie conformationnelle dérivée de la radiothérapie classique.

Les patients traités dans la première période de l'étude (jusque mi-1999) ont une médiane de survie globale de 12,2 mois. Trente deux patients (72,7%) de ce groupe ont des tumeurs classées IIIB, ce qui peut expliquer en partie le faible taux de survie. Par ailleurs, la séquence thérapeutique utilisée à l'époque comprenait souvent (32 pts) une chimiothérapie d'induction principalement à base de sels de platine et navelbine, avec un nombre de cure variant de 1 à 7, ce qui retardait l'initiation du traitement local. D'ailleurs, huit patients (18%) ont présenté une évolution métastatique en cours de radiothérapie ou dans le mois qui suivait. Cependant, la survie observée dans ce groupe de patients est comparable aux données de l'époque concernant la chimioradiothérapie séquentielle ou concomitante à base de sels de platine seuls.

En effet, Dillman et al. rapportent une série de 155 patients avec des tumeurs de stade III traités soit par radiothérapie seule à la dose de 60 Gy en 30 fractions soit par le même schéma de radiothérapie précédé d'une chimiothérapie à base de cisplatine (J1-J29) et de vinblastine (J1-J8-J15-J22-J29). La médiane de survie est de 13,7 mois dans le bras

chimioradiothérapie séquentielle et est significativement meilleure que dans le bras radiothérapie[174].

Le Chevalier et al. ont traité 353 patients inopérables par radiothérapie seule à la dose de 65 Gy ou par une chimiothérapie associant du cisplatine, de la vindésine, du cyclophosphamide et de la lomustine suivie d'une radiothérapie à la dose de 65 Gy. La survie médiane dans le groupe chimioradiothérapie était de 12 mois[179].

Komaki et al. ont traité 458 patients avec des CBNPC de stade II ou III par radiothérapie standard à la dose de 60 Gy en 30 fractions sur 6 semaines ou par chimiothérapie associant cisplatine (J1-J29) et vinblastine (J1-J8-J15-J22-J29) puis radiothérapie standard ou enfin par radiothérapie bifractionnée à la dose de 69,6 Gy en 58 fractions sur 6 semaines. Le bras chimioradiothérapie donnait les meilleurs résultats avec une survie médiane de 13,6 mois.[186]

En ce qui concerne la chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine seuls, les données sont identiques.

Schaake-Koning et al. ont traité 318 patients inopérables soit par radiothérapie en split-course à la dose de 55 Gy, soit par la même radiothérapie à laquelle était adjointe une chimiothérapie concomitante à base de cisplatine soit de façon hebdomadaire soit de façon quotidienne. La survie était de 26% à 2 ans dans le bras comportant du cisplatine quotidien[164].

Bardet et al. ont traité 40 patients avec des tumeurs classées IIIB par 2 cycles de chimiothérapie d'induction à base de carboplatine (J1) et d'étoposide (J1 à J3) puis par chimioradiothérapie concomitante. La chimiothérapie consistait en une injection quotidienne de carboplatine, et la radiothérapie était faite à la dose de 66 Gy en 33 fractions. La médiane de survie était de 9 mois[167].

La survie médiane de 25 mois dans le groupe ayant bénéficié d'une radiothérapie « moderne » est significativement meilleure ( $p=0,0005$ ). Plusieurs facteurs expliquent cette différence. Tout d'abord, le stade tumoral, qui est un facteur pronostic majeur, dans ce groupe de patients est significativement plus faible que dans le groupe précédent. En effet, 50% de cette population est de stade  $\leq$  au stade IIIA, contre 25,6% dans l'autre groupe ( $p=0,022$ ). Il n'y a pas d'explication particulière à cette différence de recrutement. Peut-être les progrès de l'imagerie ont-ils permis une meilleure stadification tumorale, et par conséquent transformé des tumeurs de stade IIIB en stade IV relevant alors d'une chimiothérapie exclusive.

Cependant, les patients traités à cette période ne bénéficiaient pas encore de l'apport de la tomomodensitométrie par émission de positons.

La chimiothérapie a également évolué à cette période. Une proportion moins importante de patients a été traitée par chimiothérapie d'induction, 52,8% contre 72,7% (NS). Les protocoles de chimiothérapie d'induction étaient similaires dans les deux bras. Au contraire plus de patients ont bénéficié d'une chimiothérapie concomitante, 83,3% contre 72,7% (NS). De plus, de nouvelles associations ont été utilisées dans ces chimiothérapies concomitantes. C'est ainsi que l'on retient l'apparition d'un protocole associant du cisplatine et du vépéside, en plus des protocoles classiques à base de sels de platine quotidiens. Ce nouveau protocole fait que la différence de répartition des chimiothérapies concomitantes est à la limite de la significativité ( $p=0,05$ ). En raison des faibles effectifs nous n'avons pas pu mettre en évidence de bénéfice en faveur d'un type de chimiothérapie. Malgré tout, la survie est significativement meilleure dans le groupe de patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante (19,5 vs 11,5 mois,  $p=0,005$ ). La chimiothérapie concomitante est un facteur indépendant du stade pour la survie. Enfin, six patients de ce groupe ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante à base de taxotère contre aucun dans la période précédente ( $p=0,006$ ). L'adjonction de la chimiothérapie adjuvante n'augmente cependant pas la survie de façon significative dans notre étude, probablement en raison des faibles effectifs.

Plusieurs études de poly-chimioradiothérapie concomitante retrouvent des survies équivalentes.

Tout d'abord, Jeremic et al. ont étudié l'association de carboplatine et d'étoposide, selon deux modalités d'administration différentes, concomitamment à la radiothérapie bifractionnée. Cent soixante neuf patients avec des CBNPC de stade III ont été randomisés en trois bras : radiothérapie seule ; radiothérapie et chimiothérapie (carboplatine 100 mg à J1 et J2, VP16 100 mg de J1 à J3, hebdomadaire) ; radiothérapie et chimiothérapie (carboplatine 200 mg à J1 et J2, VP16 100 mg de J1 à J5, S1-S3-S5). La médiane de survie était de 18 mois dans le bras chimiothérapie hebdomadaire, significativement augmentée par rapport au bras radiothérapie seule ( $p=0,0027$ )[169].

La même équipe a ensuite comparé la radiothérapie bifractionnée à la chimioradiothérapie concomitante à base de carboplatine (50 mg) et d'étoposide (50 mg) administrés quotidiennement. La survie était de 22 mois dans le bras chimioradiothérapie ( $p=0,021$ )[183].

Quelques études de phase II rapportent les résultats obtenus avec de nouvelles associations. Ainsi Vokes et al. obtiennent une survie de 17 mois avec des associations de

gemcitabine, de vinorelbine ou de paclitaxel au cisplatine[187]. De même, Gandara et al. obtiennent une survie de 26 mois avec une chimiothérapie concomitante à base de cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>, J1-J8-J29-J36) et d'étoposide (50 mg/m<sup>2</sup>, J1 à J5 et J29 à J33) consolidée par une chimiothérapie à base de docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, 3 cycles)[188]. Cependant ces essais nécessitent une confirmation par des essais de phase III.

Le dernier facteur ayant influencé la survie dans ce groupe est la technique de radiothérapie elle-même. La technique à 5 faisceaux homolatéraux est un facteur indépendant sur la survie en analyse multivariée. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce résultat. Tout d'abord l'utilisation des histogrammes dose-volume (HDV) s'est généralisée au cours de cette deuxième période. En effet, ceux-ci sont disponibles chez 27 patients (75%) dans ce deuxième groupe contre 28 (64%) dans le premier groupe. Du fait de la généralisation des HDV, nous pouvons imaginer que la répartition de dose est plus homogène dans le volume cible.

Ensuite, nous ne pouvons pas exclure l'effet d'un apprentissage, notamment en matière de contournage des volumes cibles.

Enfin, la balistique à 5 faisceaux homolatéraux permet d'obtenir une dose plus homogène, et avec des niveaux de dose plus élevés autour du volume cible[189], ainsi, peut-être la maladie microscopique est-elle mieux traitée par cette balistique.

Malgré tout, un effet propre de la technique n'est pas à exclure. En effet, plusieurs auteurs retrouvent des résultats encourageant en appliquant une technique de radiothérapie conformationnelle. Cependant, une chimiothérapie était souvent associée, en proportions variables, à la radiothérapie.

Ainsi, Sibley et al. ont décrit une série de 37 patients avec des CBNPC de stade III, dont la plupart avaient eu de la chimiothérapie à base de cisplatine. Ces patients ont été traités à la dose de 60 Gy. Le PTV était obtenu en appliquant une marge de 2 cm sur le volume tumoral. Une irradiation ganglionnaire prophylactique était réalisée, à la dose de 40 à 46 Gy. La technique utilisée était similaire à la technique de la première période de notre étude. La médiane de survie globale était de 19,5 mois, et le taux de survie à 2 ans de 37%[125].

Graham et al. ont traité 65 patients porteurs de CBNPC de stade I à IIIB à la dose de 60 à 74 Gy au niveau du PTV2. Celui-ci correspondait au GTV avec une marge de 7 à 10 mm. Une irradiation ganglionnaire prophylactique a été réalisée chez 58 patients, avec une marge de 7 à 10 mm également autour du CTVN0, à la dose médiane de 50 Gy. Le taux de survie globale à 2 ans était de 44%[123].

Armstrong et al. ont traité 45 patients de stade I à IIIB avec une dose médiane de 70,2 Gy. Une marge de 1 cm était appliquée sur le volume tumoral et sur le CTVN0. Quarante pour cent des patients (inclus à la fin de l'étude) n'ont pas eu d'irradiation ganglionnaire prophylactique. La médiane de survie globale était de 15,7 mois et le taux de survie à 2 ans de 32%[124].

Enfin, Lagerwaard et al. ont traité une série de 113 patients de stade I à une dose de 60 Gy, sans irradiation ganglionnaire prophylactique. Le PTV correspondait au GTV avec une marge de 1 à 2 cm. La survie médiane était de 20 mois, avec un taux de survie à 3 ans de 25%[122].

Les marges utilisées au CAV sont de 7 à 10 mm autour du CTV. Elles permettent de couvrir une extension microscopique de 3 mm, une mobilité interne de 5 mm et des erreurs de positionnement de 5 mm. La marge nécessaire aux erreurs de repositionnement a été déterminée après l'analyse de ces erreurs sur un échantillon de population. Elle tient compte de l'absence de contention personnalisée, de l'utilisation de la barre en T, et de la fréquence des imageries de contrôle. Giraud et al nous indiquent que une marge de 6 mm pour les carcinomes épidermoïdes et de 8 mm pour les adénocarcinomes permet de couvrir 95% des extensions microscopiques[111]. La marge de 3 mm que nous utilisons est au-delà de la moyenne des extensions observée par Giraud et al., malgré tout, peut être est elle insuffisante. Cependant, l'étude de Giraud est la seule à donner ce genre d'informations, et d'autres études sont nécessaires avant de conclure. Toutefois, peut être devrions nous faire évoluer notre technique vers une véritable technique conformationnelle, avec un premier niveau de dose sur un PTV 1 qui prendrait en compte la maladie microscopique jusqu'à une dose de 46-50 Gy, et un second niveau, jusqu'à 66 Gy, sur un PTV 2 qui ne traiterait que la maladie macroscopique. Une telle démarche devrait nous permettre d'utiliser des marges tenant compte de l'extension microscopique plus importantes. Cependant, tout cela est toujours à mettre en balance avec les contraintes de dose sur les organes sains, et notamment les poumons.

Des marges moins importantes pourraient éventuellement être appliquées en asservissant la radiothérapie à la respiration.

L'irradiation ganglionnaire prophylactique au niveau des aires ganglionnaires de voisinage était la règle dans notre service pendant la durée de l'étude. Les aires sus-claviculaires étaient traitées uniquement en cas de tumeur apicale. Seuls les patients chez

lesquels l'irradiation ganglionnaire prophylactique entraînait une augmentation inacceptable du volume pulmonaire irradié n'en n'ont pas bénéficié. Aucune récurrence isolée en territoire non irradié n'a été observée chez ces patients. Depuis, nous ne pratiquons plus l'irradiation ganglionnaire.

Notre standard de dose est de 66 Gy, 2 Gy par fraction, 33 fractions, mais la dose est adaptée aux contraintes sur les organes sains, principalement la moelle et les poumons. Nous ne concentrons pas le traitement en cas d'interruption, car les données disponibles jusqu'alors ne nous permettaient pas de penser que cela serait sans risque. Les données les plus récentes d'essais de phase I d'escalade de dose tendent à montrer que des doses par fraction de 2,25 voire 2,5 Gy sont tolérables[128, 159, 160], ce qui pourrait modifier notre attitude vis-à-vis de la concentration du traitement dans l'avenir.

De même, ces essais d'escalade de dose, ainsi que notre attitude nouvelle de ne plus pratiquer d'irradiation ganglionnaire prophylactique nous font nous poser la question de choisir une dose plus élevée, de l'ordre de 70 Gy. Le maximum de dose apportée à la moelle est de 45 Gy, 40 en cas de chimiothérapie.

Concernant les contraintes pulmonaires, nous considérons les deux poumons comme un seul organe. Nous appliquons à la fois la contrainte sur le volume de poumon recevant plus de 20 Gy (V20) telle qu'elle a été définie par Graham et al., à savoir que le V20 doit être inférieur à 37%[190]. A cette contrainte, nous ajoutons la contrainte sur le volume de poumon recevant plus de 25 Gy (V25) définie par Armstrong et al, à savoir  $V25 \leq 30\%$ [124]. Nous tenons compte également du volume de poumon irradié à moins de 30 Gy (V30) qui doit être inférieur à 30%[191], mais de façon secondaire.

Ces contraintes de doses ont été mises en place rapidement dans notre service. Le plan de traitement du patient ayant présenté une pneumopathie radique de grade 5 ne respectait pas ces contraintes, car ce patient a été traité au début de notre étude, et la faible différence observée par rapport à ces contraintes nous paraissait acceptable alors. Depuis, nous respectons plus strictement ces valeurs, et si aucun plan de traitement ne permet d'obtenir des HDV pulmonaires corrects, même après avoir réduit la dose puis les marges, le patient est désormais considéré comme ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif.

Le respect des contraintes évoquées ci-dessus explique en partie le taux faible de pneumopathie radique (1,25%) de grade 2 ou plus dans notre étude, les complications survenant dans 50% des cas en cas de non respect de l'une de ces contraintes.



Le logiciel que nous utilisons ne permet pas d'obtenir directement la dose médiane pulmonaire[192] et par conséquent, nous n'utilisons pas cette fonction. Pour la même raison, nous n'utilisons pas les NTCP pourtant utilisées par de nombreux auteurs[124, 191, 193, 194].

D'autres facteurs sont associés à un risque de pneumopathie radique important, il s'agit du taux de TGF- $\beta$ 1[191, 195, 196], de la fonction pulmonaire avant radiothérapie, en particulier la capacité de diffusion du CO, [191]. L'absence de normalisation du taux de TGF- $\beta$ 1 en cours de traitement, lorsque celui-ci était élevé initialement, est un facteur de risque de pneumopathie radique. Nous n'utilisons pas ces paramètres dans notre service.

Nous n'appliquons pas de contrainte particulière au niveau de l'œsophage. Les données concernant ces contraintes sont détaillées au chapitre III.D.

Enfin, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'effet dose sur le contrôle local, probablement en raison de l'homogénéité de la dose sur l'ensemble de l'étude.

Nous n'avons aucune donnée dans la population étudiée concernant les contours externes, ce qui ne nous permet pas de calculer d'index de conformité, qui ne sont d'ailleurs pas cités dans la littérature.

## ***E. Conclusion***

Il apparaît qu'une technique de radiothérapie moderne, associée à une chimiothérapie à base de sels de platine donne des résultats encourageant en matière de CBNPC. Des progrès sont encore à attendre, notamment avec l'introduction de nouvelles technologies, telles que la radiothérapie asservie à la respiration qui devrait permettre, sinon de réduire les marges utilisées en matière de radiothérapie conformationnelle des CBNPC, au moins d'améliorer la précision du traitement. L'escalade de dose en cours de développement devrait également permettre, au moins pour les petites tumeurs, l'amélioration du contrôle local. Enfin, la radiothérapie avec modulation d'intensité pourrait autoriser, comme nous le verrons ci-dessous, une meilleure répartition de dose dans le volume cible, tout en augmentant l'épargne des tissus sains, et à terme une nouvelle escalade de dose.

### **III. Radiothérapie par modulation d'intensité**

#### ***A. But de l'étude***

Le but de cette étude dosimétrique menée à partir des données de quatre patients est d'évaluer le bénéfice éventuel d'une technique de radiothérapie avec modulation d'intensité à la fois sur la répartition de dose au sein du volume tumoral mais aussi en matière d'épargne des tissus sains environnants, par rapport à la technique de radiothérapie conformationnelle actuellement utilisée dans notre service. Plusieurs balistiques seront testées pour tenter de déterminer une balistique type en vue de développer la technique dans notre service. Enfin, nous tenterons de voir si la modulation d'intensité est applicable quelque soit l'extension tumorale. Aucun de ces patients n'a été traité par modulation d'intensité.

#### ***B. Matériel utilisé et protocole***

La radiothérapie par modulation d'intensité est déjà pratiquée dans notre centre pour le traitement de certains carcinomes ORL, et des carcinomes de la prostate. Elle est réalisée à l'aide d'un collimateur multilames selon un mode dynamique.

##### **1. Acquisition des données anatomiques**

Les patients sont installés en décubitus dorsal, avec un système de repositionnement Posirest, un coussin sous les genoux. L'acquisition volumique est réalisée avec le scanner-simulateur du CAV : Elscint CT Twin. Elle consiste en une acquisition hélicoïdale du larynx à la vertèbre L1 (la totalité du volume pulmonaire doit être incluse), avec une épaisseur de coupe de 4 mm. Les scanners sont réalisés sans injection.

## **2. Matériel informatique**

Les examens scannographiques sont transférés sur le réseau du CAV à l'aide du système de gestion d'images Advantage Window (General Electric). Ils sont ensuite transférés sur Dosigray.

Le TPS utilisé pour la radiothérapie conformationnelle est Dosisoft (Dosigray).

Le TPS pour la radiothérapie par modulation d'intensité est Cadplan (Varian Medical Systems). Le logiciel de planification inverse est le système Hélios (module d'optimisation de Cadplan).

## **3. Description du protocole**

### **a) Contours et marges**

L'ensemble des contours sont réalisés sur Dosigray, puis transférés sur Cadplan.

La délimitation a été réalisée avec l'aide des scanners injectés réalisés au cours du bilan pour l'ensemble des patients, et une imagerie TEP pour les patients 1, 2 et 4.

Ces contours comprennent le GTV T, le GTV Np, le CTV T, le CTV Np, le PTV 1 et le PTV 2. Les organes sains délimités comprennent les deux poumons (en excluant le GTV T), l'œsophage, la moelle et la trachée.

Le GTV T et Np correspond à l'ensemble de la maladie macroscopique tumorale et ganglionnaire.

Le CTV T est obtenu en appliquant une marge de 6 mm pour les carcinomes épidermoïdes et 8 mm pour les adénocarcinomes[111]. Le CTV Np correspond au GTV Np avec une marge de 5 mm excluant les poumons et les organes médiastinaux (trachée, œsophage). En effet, il nous semble que le risque d'atteinte microscopique au delà de la plèvre ou des parois des organes médiastinaux est négligeable.

Le PTV 1 est obtenu en appliquant une marge de 7 mm sur le CTV T et de 5 mm sur le CTV Np. Le PTV 2 correspond au GTV T et Np avec une marge de 7 et 5 mm respectivement.

## **b) Contraintes**

Pour la réalisation de la planification inverse nous avons fixé le nombre de points de calcul pour chaque volume à 2500 au minimum et à 50 000 au maximum.

Les planifications inverses ont toutes été réalisées avec des rayons X de 6 MV. Les corrections d'hétérogénéité n'ont pas été utilisées pour la planification inverse, en raison d'un manque de puissance de l'ordinateur utilisé. Par contre, le calcul de la répartition de dose a été effectué en prenant en compte les facteurs liés à la correction d'hétérogénéité.

La normalisation de l'ensemble des plans de traitement des patients n°2 à 4 a été faite de façon à ce que 95% du volume reçoivent la dose prescrite, pour permettre la comparaison des plans entre eux. La normalisation des plans de traitement du patient n°1 a été faite à l'isocentre en raison de très grandes disparités entre les plans.

Une dose de 46 Gy et de 66 Gy pour 3 patients et de 70 Gy pour le quatrième patient était délivrée au PTV 1 et au PTV 2 respectivement en respectant les règles de prescription de l'ICRU.

Ainsi, la contrainte de dose minimale à délivrer au PTV 1 était de 43,7 Gy, avec une priorité de 100%. Le maximum de dose au PTV 1 était identique à celui du PTV 2, le premier incluant toujours le second.

La contrainte de dose minimale à délivrer au PTV 2 était de 62,7 Gy, avec une priorité de 100%, et la contrainte de dose maximale était de 70,6 Gy, avec une priorité de 75%.

Concernant la moelle, la dose maximale était de 43 Gy, avec une priorité de 100%. Nous y avons adjoint une contrainte sur le volume de moelle recevant plus de 40 Gy, limité à 10%, avec une priorité de 50%, car la majorité des patients étudiés avaient une chimiothérapie concomitante.

Les volumes d'œsophage recevant plus de 45 Gy, 50 Gy, 60 Gy étaient limités à 45%, 40%, 30% respectivement, avec une priorité de 25%.

Enfin, au niveau pulmonaire, nous avons considéré que le volume de poumon homolatéral à la lésion recevant plus de 20 Gy ne devait pas excéder 50%, avec une priorité de 50%, cela correspondant plus ou moins à une lobectomie. Le volume de poumon controlatéral recevant plus de 20 Gy ne devait pas dépasser 15%, avec une priorité de 50%.

## 4. Balistiques

Plusieurs balistiques étaient testées pour chaque patient. Tout d'abord la balistique utilisée pour traiter le patient en radiothérapie conformationnelle. Puis étaient testées des balistiques à 3, 4 et 5 faisceaux homolatéraux à la lésion (Hl), avec une répartition d'angle régulière. Enfin, des balistiques à 5, 7 et 9 faisceaux équidistribués sur 360° (Eq), adaptées à 6 et 8 faisceaux pour les patients 3 et 4 présentant des tumeurs très latéralisées de manière à ne pas irradier le poumon controlatéral, ont été testées. Le détail des balistiques est présenté pour chaque patient.

## **C. Cas cliniques**

Les données anatomiques de quatre patients traités par radiothérapie conformationnelle dans notre service entre mai 2003 et juillet 2003 ont servi de matériel à cette étude. Les patients éligibles pour cette étude étaient porteurs de CBNPC relevant d'un traitement curatif à la dose de 66 Gy ou plus par radiothérapie externe.

### **1. Cas clinique n°1**

#### **a) Histoire de la maladie**

Le patient n°1 est un homme de 60 ans présentant un adénocarcinome de stade IIIB. Il s'agit d'une tumeur T2 de 35 mm de grand axe lobaire supérieur gauche, avec des adénopathies N3 au niveau des aires 4L, 10L, 7, 4R, 10 R au scanner. La tomодensitométrie par émission de positons a permis d'individualiser des adénopathies de l'aire 2L en plus des précédentes. Deux cures de cisplatine et taxotère ont été administrées en induction ne permettant pas d'obtenir de réponse objective. Une chimiothérapie de type cisplatine vépéside a été administrée concomitamment. Ce patient a été traité à la dose de 66 Gy en 33 fractions, sans irradiation ganglionnaire prophylactique.

Les volumes des GTV T, PTV1, et PTV2 étaient de 38,71, 690,54 et 351,59 cm<sup>3</sup> respectivement.

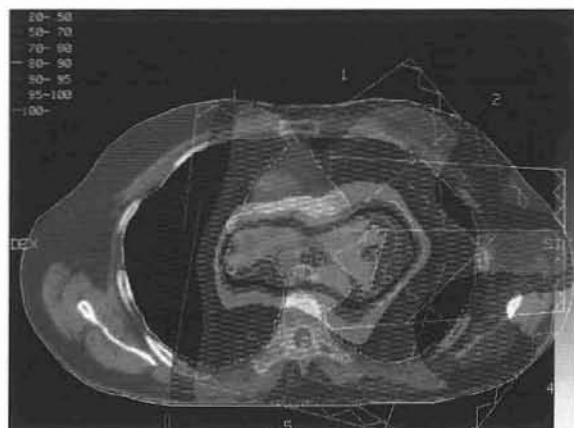
#### **b) Balistiques utilisées**

Nous avons testé sept balistiques différentes chez ce patient. La première était la balistique utilisée pour traiter le patient en radiothérapie conformationnelle (plan 1). Avec cette balistique, compte tenu du volume tumoral important, les portes d'entrées des différents faisceaux se recoupent sur un grand volume. Cette situation n'est pas idéale pour

l'optimisation. C'est pourquoi nous avons testé une deuxième balistique à 5 faisceaux homolatéraux, avec moins de recoupes des faisceaux (plan 5). Nous avons également testé des balistiques à 5 et 7 faisceaux équidistribués (plan 6 et 7). Ces balistiques irradient plus de volume pulmonaire, mais l'optimisation pourrait peut-être pallier à cette augmentation de volume. Ensuite, nous avons testé deux balistiques à 3 faisceaux homolatéraux (plan 2 et 3), permettant d'éviter les recoupes entre les faisceaux au niveau de la porte d'entrée, et pour la seconde d'exclure la moelle sur deux faisceaux. Enfin, une balistique à 4 faisceaux homolatéraux a été étudiée (plan 4). Nous n'avons pas pu tester de balistique à plus de 7 faisceaux en raison d'une limitation liée au matériel informatique qui ne permettait pas de faire l'optimisation.



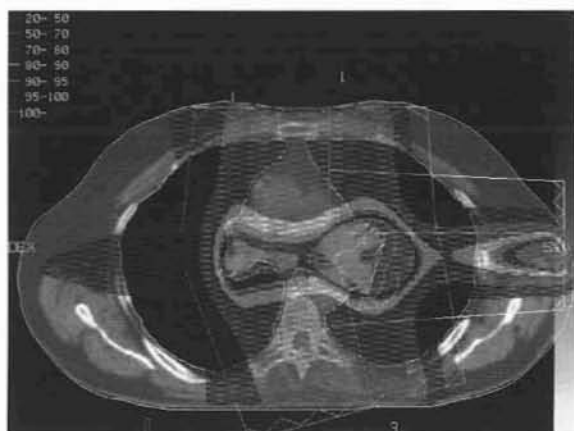
## Balistiques et répartition de dose patient n°1



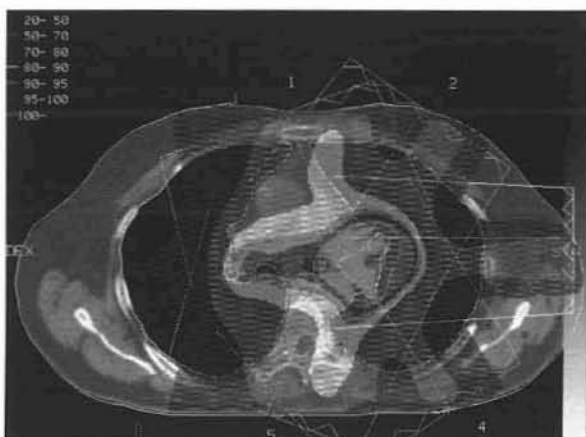
**Plan 1 : Même balistique que 3D RT, 5 Fx HI**



**Plan 4 : 4 Fx HI**



**Plan 2 : 3 Fx HI**



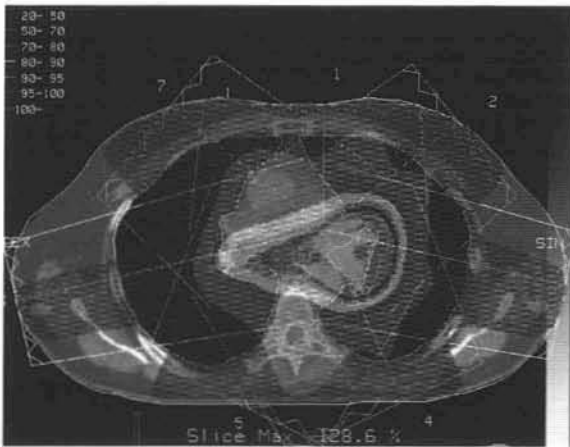
**Plan 5 : 5 Fx HI**



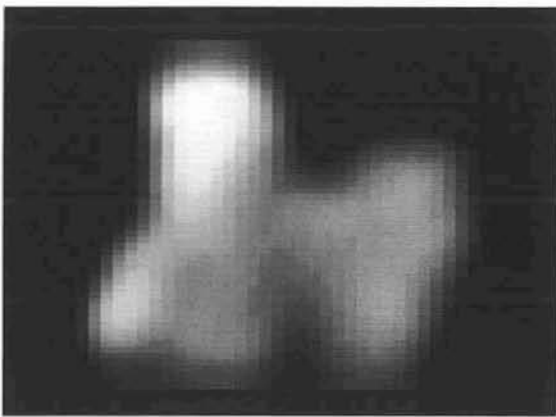
**Plan 3 : 3 Fx HI, moelle exclue 2/3**



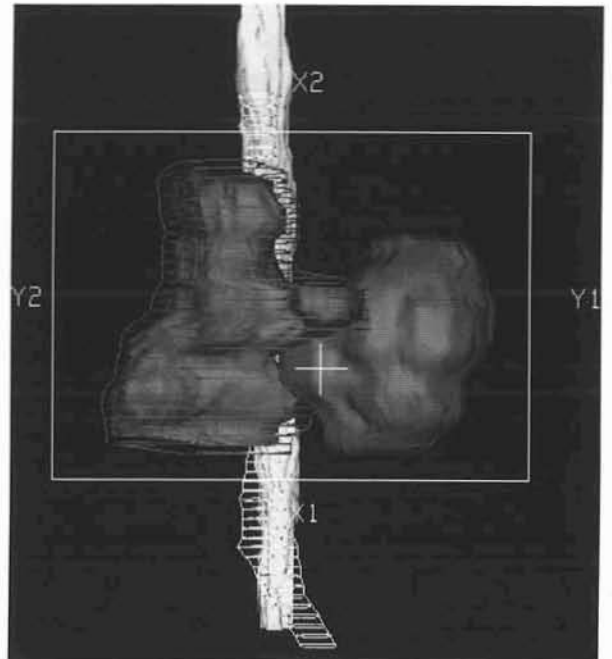
**Plan 6 : 5 Fx Eq**



**Plan 7 : 7 Fx Eq**



**Figure 7 : exemple de fluence**



**Figure 8 : Beam Eye View associé à la fluence**

## c) Comparaison des histogrammes dose-volumes

### (1) Volume cible

La RCMi permet d'obtenir une bonne couverture du GTV T, similaire à celle obtenue en 3D RT (Tableau 22). La RCMi permet dans la plupart des cas une bonne couverture du PTV 2, supérieure à celle obtenue en 3D RT, principalement du fait d'une meilleure couverture du volume ganglionnaire. On remarque cependant que les plans 6 et 7, avec 5 et 7 faisceaux équidistribués, offrent les moins bons résultats en matière de couverture du volume cible, avec un gradient de dose important. Il faut noter également les fortes doses d'entrée (100%) au niveau du faisceau 2 du plan 2. Ceci signifie que l'essentiel de la dose est apportée par ce seul faisceau, la balistique n'est donc probablement pas adaptée, les faisceaux 1 et 3 étant pratiquement opposés, et passant tous deux par la moelle.

**Tableau 22 : Doses aux volumes cibles**

	GTV T		PTV 2		D95 (en Gy)
	V66 (%)	V63 (%)	V66 (%)	V63 (%)	
3D RT	100	99	79	85	<u>28</u>
Plan 1	100	100	92	97	64
Plan 2	100	100	89	72	61
Plan 3	100	97	69	<u>38</u>	59
Plan 4	100	100	97	86	64
Plan 5	100	100	53	70	55
<b>Plan 6</b>	<u>98</u>	<u>95</u>	<u>45</u>	<u>53</u>	<u>46</u>
<b>Plan 7</b>	<u>100</u>	<u>99</u>	<u>57</u>	<u>49</u>	<u>48</u>

NB : les valeurs ne sont données qu'à titre informatif, la normalisation des faisceaux n'étant pas la même pour tous, et ne permettant pas une comparaison des valeurs.

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.

D95 : dose délivrée à 95% du PTV2

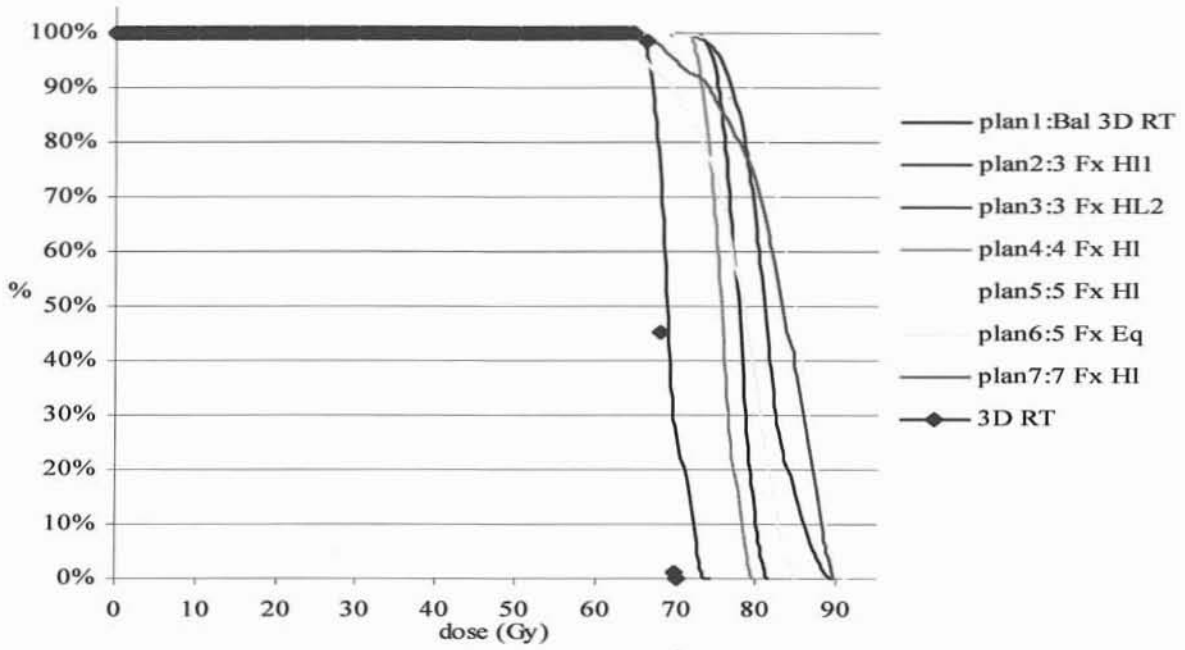


Figure 9 : HDV GTVT

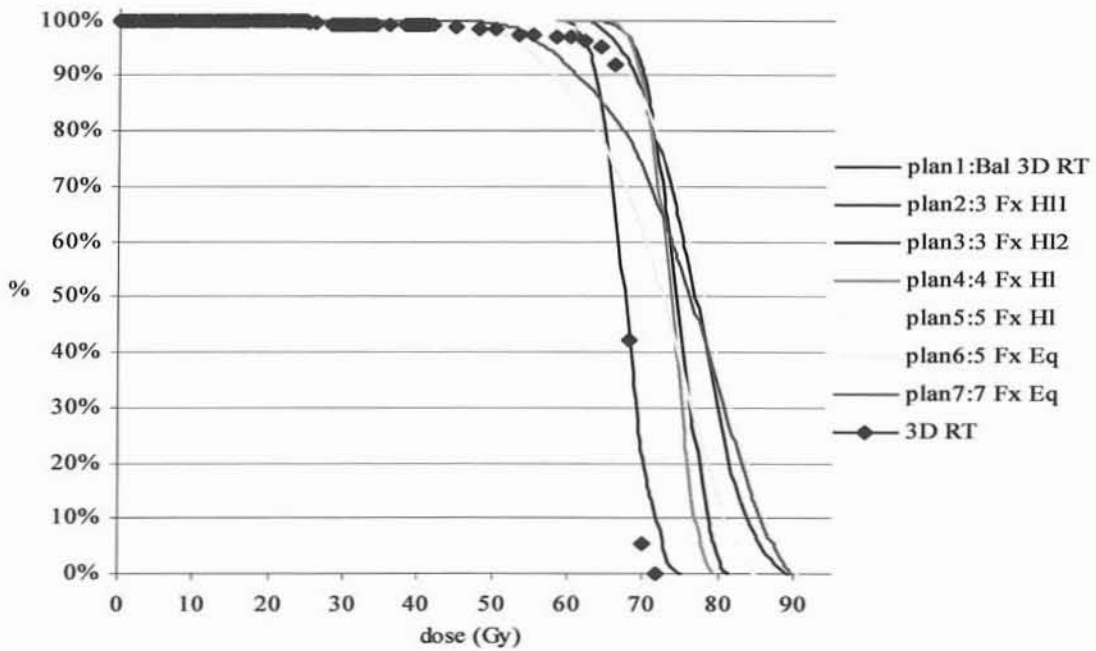


Figure 10 : HDV PTV2T

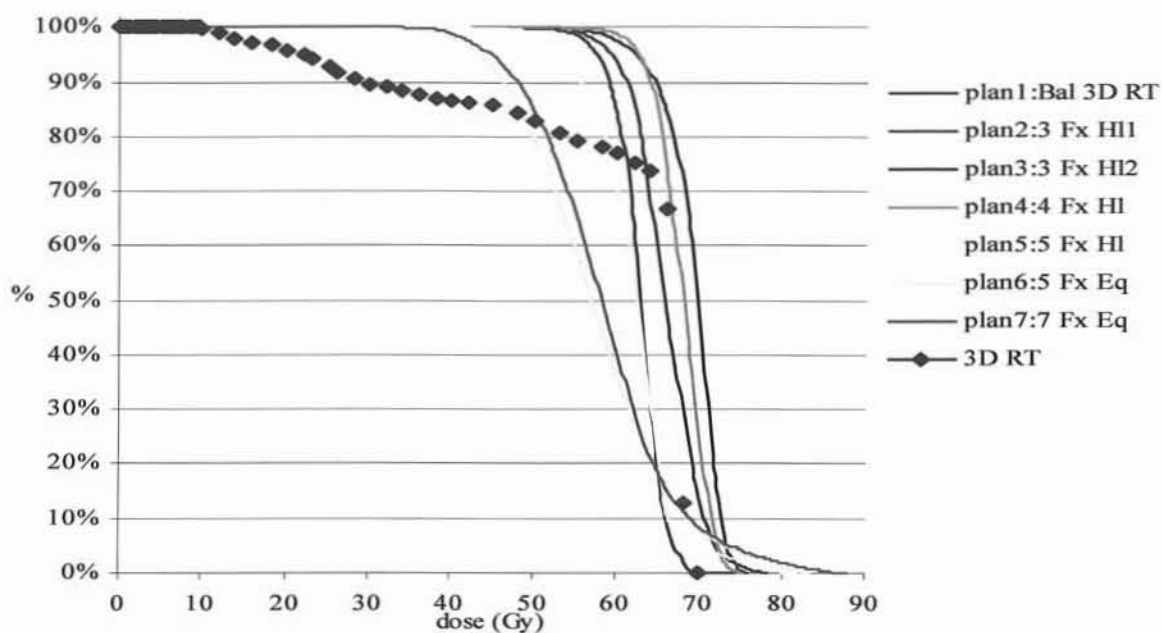


Figure 11 : HDV PTV2N

## (2) Organes à risque

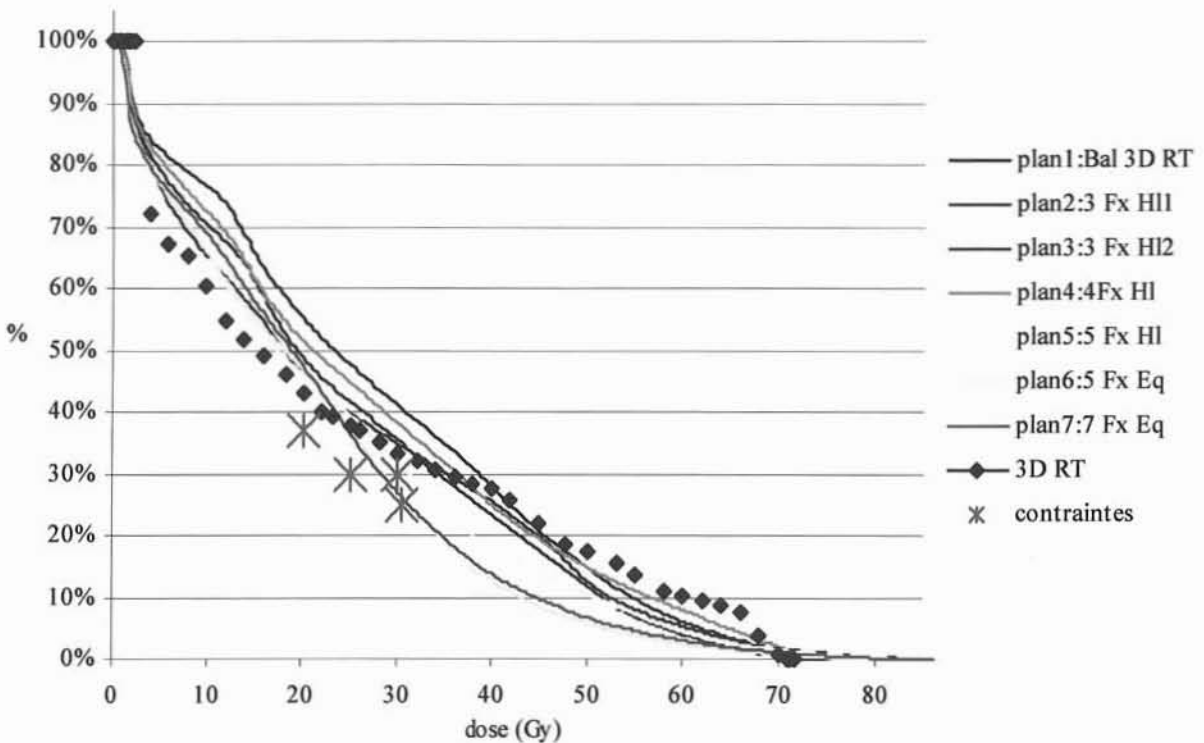
### (a) Poumon

Les profils de dose sont assez similaires entre les différents plans. On remarque toutefois que la 3D RT épargne plus de poumons jusqu'à la dose de 25 Gy que tous les autres plans. Au delà de 30 Gy, les profils de dose de la RCMi sont plus avantageux. Par ailleurs, aucun plan ne respecte les contraintes de dose imposées à 20, 25 et 30 Gy, probablement du fait d'un gros volume tumoral et d'une priorité plus importante donnée à la couverture tumorale lors de l'optimisation. (Tableau 23, Figure 12)

**Tableau 23 : Doses aux Poumons Droit et Gauche**

	V20 (%)	V25 (%)	V30 (%)
3D RT	<u>43</u>	38	33
Plan 1	<u>55</u>	<u>47</u>	<u>41</u>
Plan 2	46	40	35
Plan 3	49	42	35
Plan 4	51	45	38
Plan 5	46	39	32
<u>Plan 6</u>	<u>46</u>	<u>37</u>	<u>27</u>
<u>Plan 7</u>	<u>47</u>	<u>36</u>	<u>27</u>

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.



**Figure 12 : HDV Poumons Droit et Gauche**

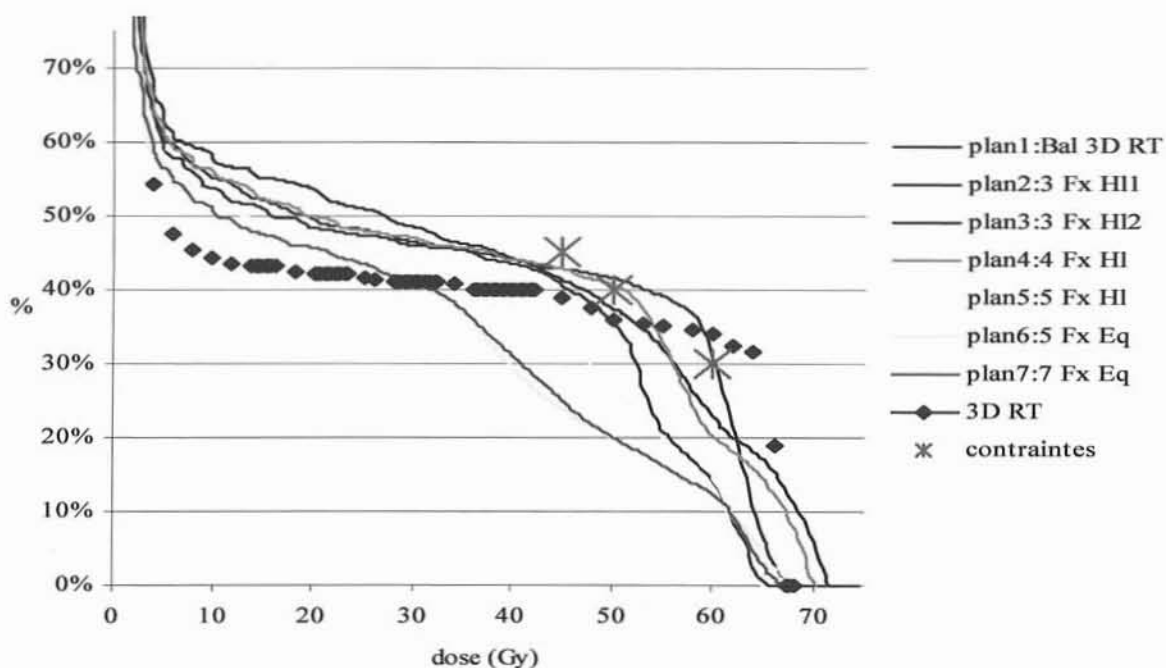
**(b) Œsophage**

L'ensemble des plans de traitement répondent aux contraintes fixées préalablement (Tableau 24) . Ainsi, la RCMi semble plus performante que la 3D RT au niveau de l'œsophage, surtout pour les niveaux de doses élevés. On peut noter que la multiplication des faisceaux et leur répartition équidistribuée permet d'obtenir les meilleurs résultats (Figure 13).

**Tableau 24 : Doses à l'Oesophage**

	V45 (%)	V50 (%)	V60 (%)	Dmax (en Gy)
3D RT	39	36	<u>34</u>	66
Plan 1	41	37	23	<u>71</u>
Plan 2	<u>43</u>	<u>41</u>	30	68
Plan 3	40	35	14	66
Plan 4	<u>43</u>	40	20	70
Plan 5	33	27	13	<u>65</u>
<b>Plan 6</b>	<b><u>24</u></b>	<b><u>20</u></b>	<b><u>12</u></b>	<b><u>68</u></b>
<b>Plan 7</b>	<b><u>25</u></b>	<b><u>20</u></b>	<b><u>12</u></b>	<b><u>68</u></b>

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.



**Figure 13 : HDV Œsophage**

**(c) Moelle**

La RCMi donne des résultats très hétérogènes selon la balistique utilisée. Ainsi, les plans 2 et 5 donnent des résultats inacceptables, avec des doses ponctuelles maximales, élevées à plus de 50 Gy, et surtout un volume important de moelle irradiée à plus de 40 Gy,

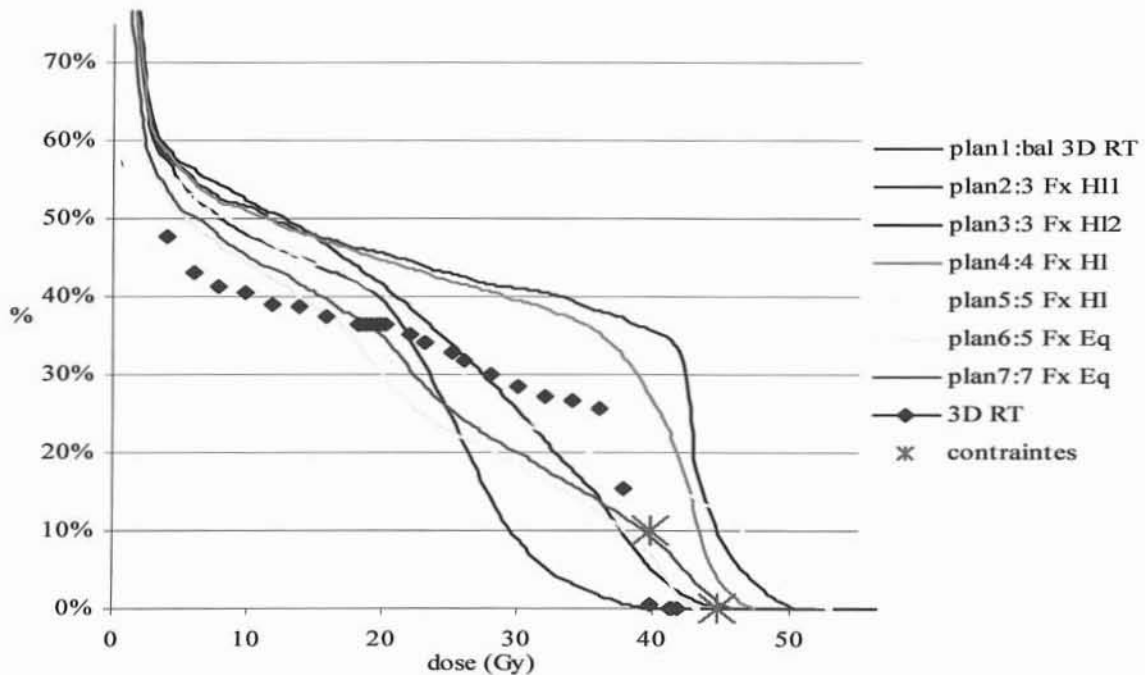
chez un patient ayant reçu une chimiothérapie concomitante. Le plan 4 est lui aussi à la limite de l'acceptable, avec une dose maximale à 48 Gy, et un volume recevant plus de 40 Gy de 27%. A l'exception de ces trois plans de traitement, les résultats obtenus avec la RCMI sont corrects. Le plan 6 donne les meilleurs résultats, supérieurs à ceux obtenus par 3D RT. (Tableau 25, Figure 14)

**Tableau 25 : Dose à la Moelle**

	Dmax* (en Gy)	V40 (%)
3D RT	<u>40</u>	<u>0</u>
Plan 1	47	5
Plan 2	51	<u>36</u>
Plan 3	<u>40</u>	<u>0</u>
Plan 4	48	27
Plan 5	<u>53</u>	17
<b>Plan 6</b>	<b><u>43</u></b>	<b><u>7</u></b>
<b>Plan 7</b>	<b><u>46</u></b>	<b><u>9</u></b>

\* : Doses ponctuelles.

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.



**Figure 14 : HDV Moelle**



### ***(3) Modulation des faisceaux***

Les faisceaux sont assez peu modulés dans l'ensemble chez ce patient. Ceci est peut être dû au volume tumoral important. Un exemple de fluence est proposé Figure 7, le Beam Eye View du faisceau correspondant étant Figure 8. Le volume tumoral est bien dessiné par la fluence, avec deux niveaux de doses correspondant respectivement au PTV 1 et au PTV 2.

En conclusion, il apparaît que la multiplication des faisceaux permet de mieux épargner les organes sensibles médiastinaux, au dépens des poumons. Au contraire, une balistique adaptée, excluant d'emblée la moelle, et avec peu de faisceaux homolatéraux à la lésion dont les portes d'entrée ne se recoupent pas permet le meilleur compromis entre la couverture tumorale et l'épargne des tissus sains (plan 3).

Finalement cette situation est assez proche de celle que nous connaissons en 3D RT.

## **2. Cas clinique n°2**

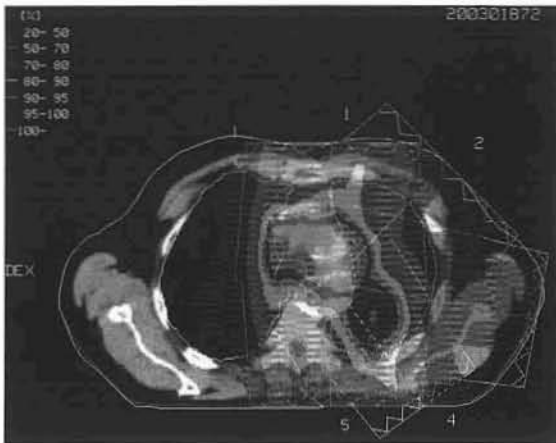
### **a) Histoire de la maladie**

Le patient n°2 est un homme de 59 ans présentant un adénocarcinome de stade IIIB. Il s'agit d'une tumeur T2 de 40 mm de grand axe lobaire supérieur gauche, avec des adénopathies N3 au niveau des aires 10L, 4L, 2L et 7 au scanner, et un doute concernant des adénopathies rétro-claviculaires. La tomodensitométrie par émission de positons a permis de confirmer la nature secondaire des adénopathies rétro claviculaires. Une chimiothérapie de type cisplatine vépéside a été administrée concomitamment. Ce patient a été traité à la dose de 66 Gy en 33 fractions, sans irradiation ganglionnaire prophylactique. Les volumes des PTV1 et PTV2 sont de 492,61 et 252,1 cm<sup>3</sup> respectivement.

### **b) Balistiques utilisées**

La première balistique (plan 1) testée était la même que celle utilisée pour traiter le patient en 3D RT. Cette balistique comprenait des faisceaux opposés, ainsi que des recoupes importantes des portes d'entrée, ce qui ne constitue pas une balistique idéale pour l'optimisation. Par la suite, une balistique à 5 faisceaux homolatéraux à la lésion (plan 4) a été testée. Ce plan utilisait des faisceaux non opposés, et permettait de réduire la recoupe des faisceaux au niveau des portes d'entrée. Des balistiques à 5, 7 et 9 faisceaux équidistribués (plan 5, plan 6 et plan 7) ont également été testées. Enfin des balistiques à 3 et 4 faisceaux homolatéraux (plan 2 et plan 3) ont été étudiées, permettant de réduire les recoupes aux portes d'entrée des faisceaux par rapport aux plans 1 et 4.

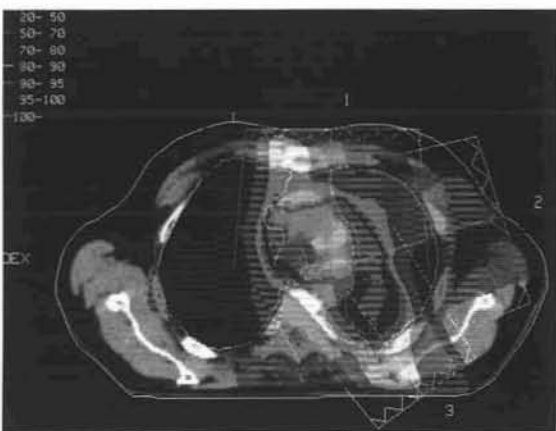
Patient n°2 : Balistiques et répartition de dose



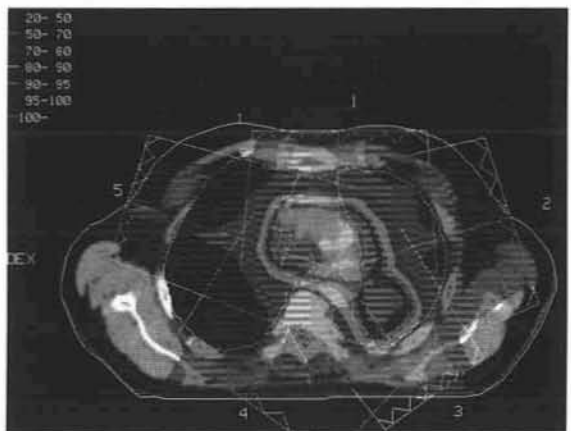
**Plan 1 : Même balistique que 3D RT ; 5 Fx HI**



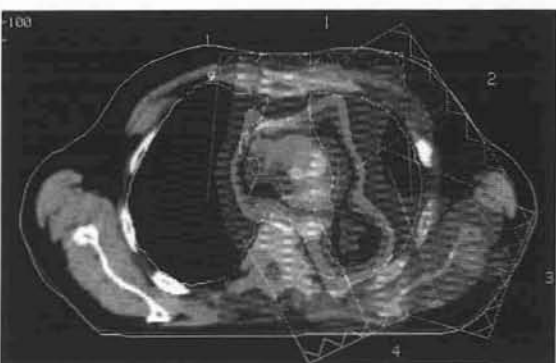
**Plan 4 : 5 Fx HI**



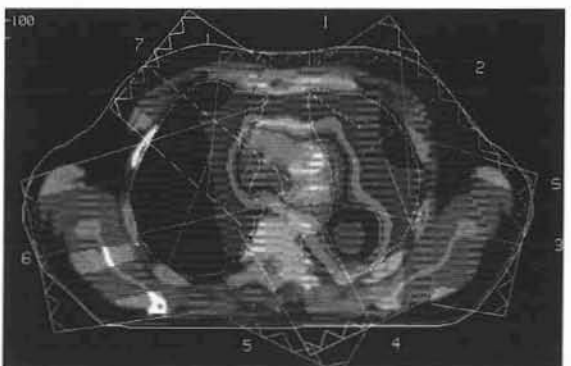
**Plan 2 : 3 Fx HI**



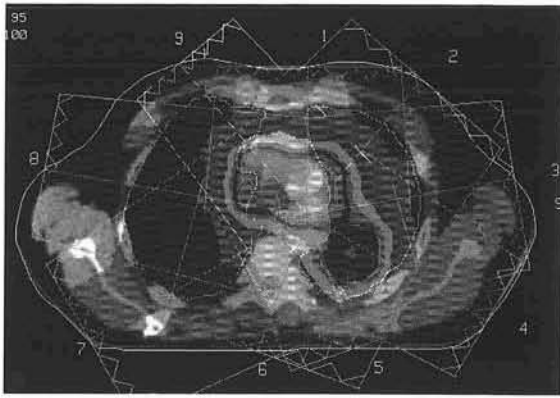
**Plan 5 : 5 Fx Eq**



**Plan 3 : 4 Fx HI**



**Plan 6 : 7 Fx Eq**



Plan 7 : 9 Fx Eq

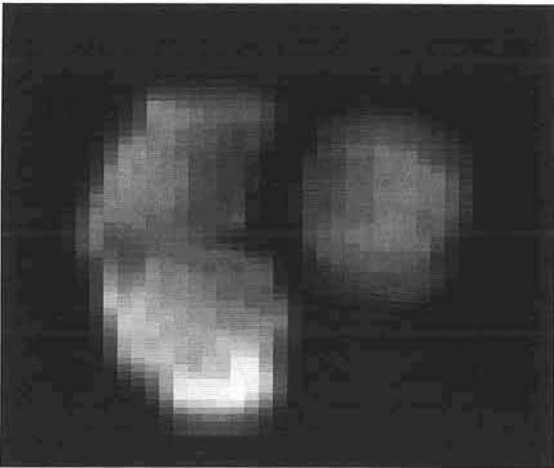


Figure 15 : Exemple de fluence

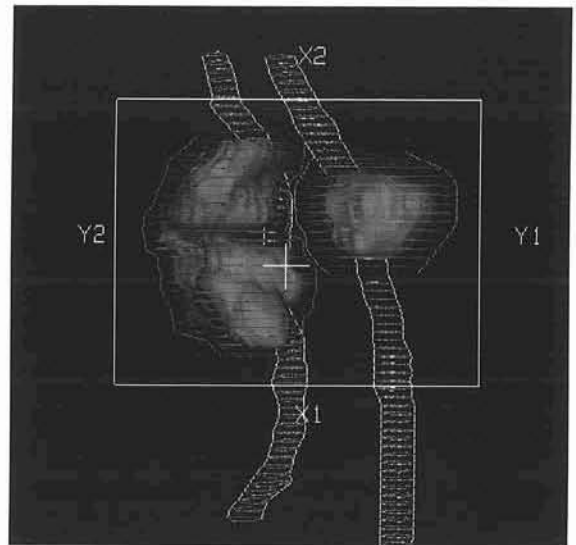


Figure 17 : Beam Eye View associé à la fluence

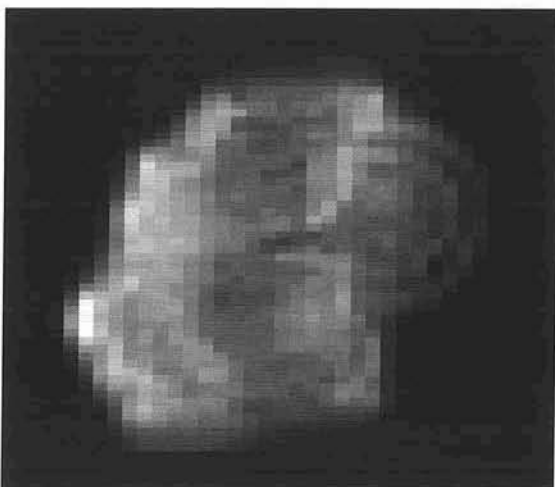


Figure 16 : Exemple de fluence

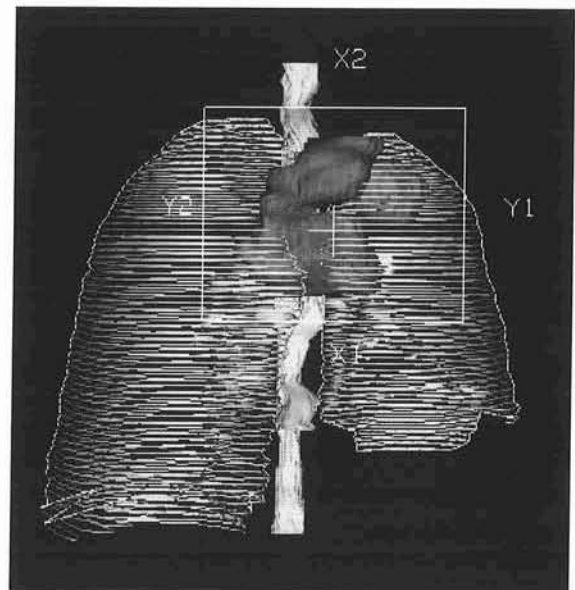


Figure 18 : Beam Eye View associé à la fluence

## c) Comparaison des histogrammes dose-volumes

### (1) Volume cible

La répartition de dose au niveau du volume cible est très homogène, avec un faible gradient quelle que soit la balistique utilisée (Figure 19, Tableau 26) . Cependant, on ne remarque pas de différence par rapport à la 3D RT chez ce patient. Le plan 4, à 5 faisceaux homolatéraux, semble présenter le plus faible gradient de dose et par conséquent offrir une couverture plus homogène des volumes cibles.

Tableau 26 : Doses aux volumes cibles

	PTV 2		D95 (en Gy)
	V66 (%)	V63 (%)	
3D RT	91	100	65
Plan 1	87	100	65
Plan 2	<u>94</u>	100	65
Plan 3	92	100	65
Plan 4	92	100	65
<u>Plan 5</u>	<u>87</u>	<u>100</u>	<u>65</u>
<u>Plan 6</u>	<u>86</u>	<u>100</u>	<u>65</u>
<u>Plan 7</u>	<u>92</u>	<u>100</u>	<u>65</u>

D95 : dose délivrée à 95% du PTV2.

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.

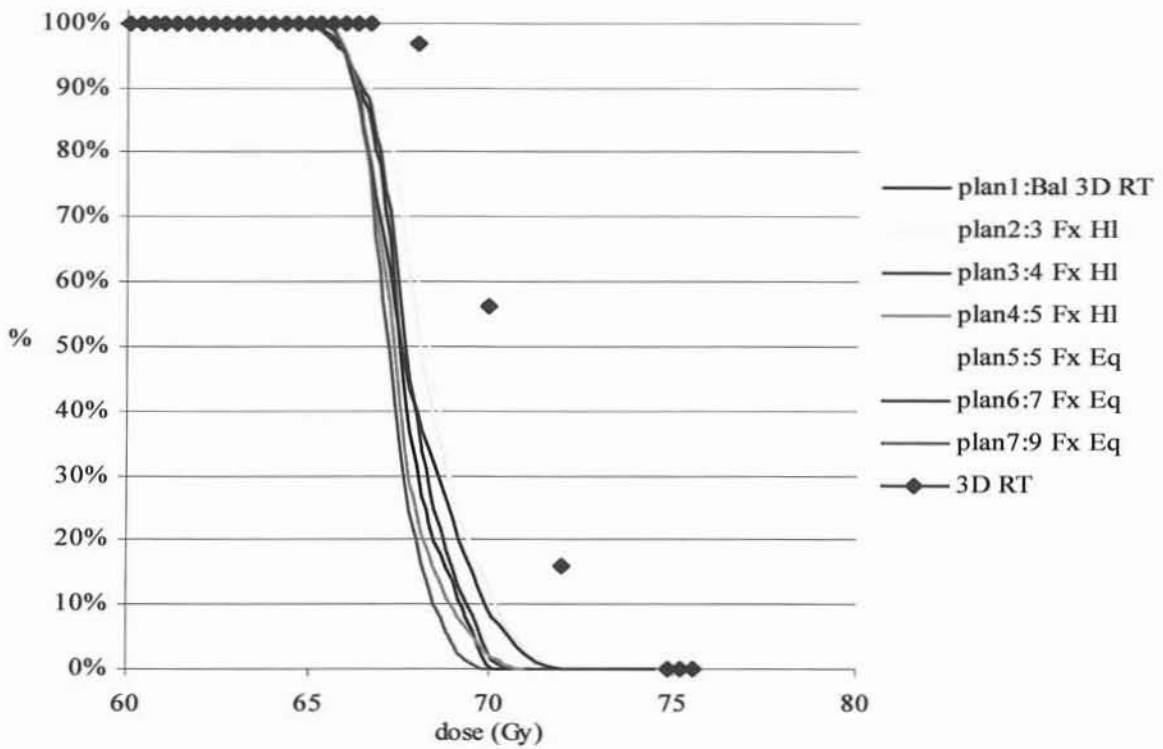


Figure 19 : HDV PTV2T

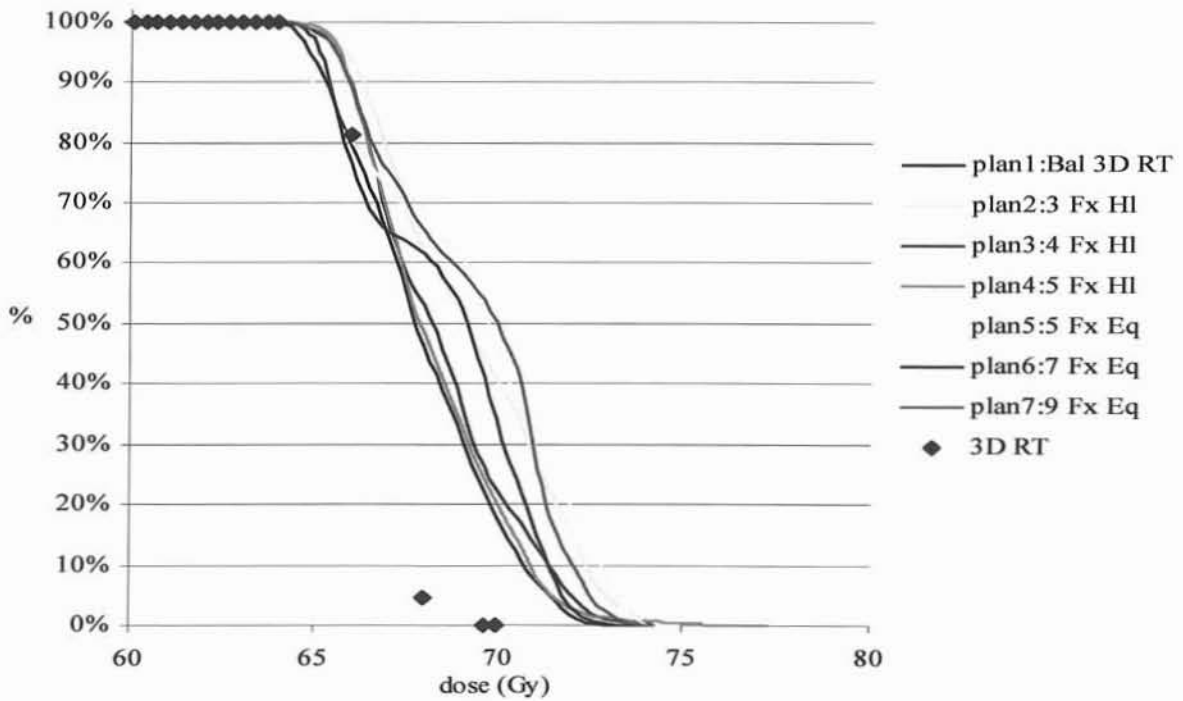


Figure 20 : HDV PTV2N

## (2) Organes à risque

### (a) Poumon

Toutes les balistiques testées permettent une épargne des poumons supérieure à celle obtenue en 3D RT (Tableau 27, Figure 21). Il apparaît cependant que la multiplication des faisceaux et leur équidistribution augmente le volume pulmonaire irradié, et par conséquent, les plans 5, 6 et 7 sont ceux qui donnent les moins bons résultats. Toutefois, les contraintes sont respectées pour l'ensemble des plans de traitement. Les plans de traitement à 3, 4 ou 5 faisceaux homolatéraux (plans 1, 2, 3 et 4) permettent la plus grande épargne pulmonaire avec une diminution de l'ordre de 10% du volume pulmonaire irradié à 20 Gy, et de 6-7% du volume irradié à 25 Gy par rapport à la 3D RT.

**Tableau 27 : Doses aux Poumons Droit et Gauche**

	V20 (%)	V25 (%)	V30 (%)
3D RT	<u>34</u>	<u>27</u>	<u>24</u>
Plan 1	<u>24</u>	21	18
Plan 2	<u>24</u>	21	19
Plan 3	25	21	18
Plan 4	<u>24</u>	<u>20</u>	<u>17</u>
Plan 5	<u>31</u>	<u>26</u>	<u>21</u>
Plan 6	<u>31</u>	<u>25</u>	<u>19</u>
Plan 7	<u>32</u>	<u>24</u>	<u>19</u>

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.

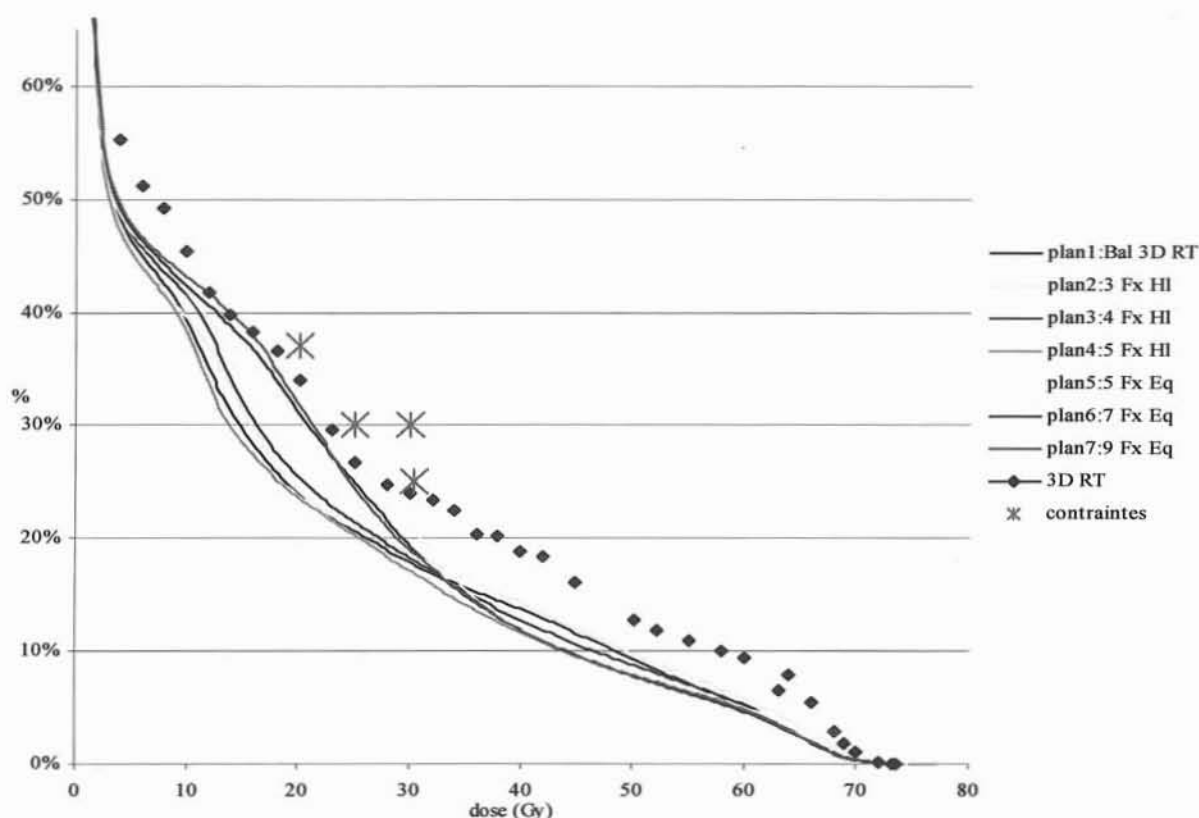


Figure 21 : HDV Poumons Droit et Gauche

### (b) Œsophage

Au niveau oesophagien, les résultats obtenus avec l'ensemble des plans sont comparables. Aucun plan ne parvient à respecter strictement les contraintes fixées, cependant, la diminution du volume oesophagien irradié à 45, 50 et 60 Gy est importante (>10%) par rapport à la 3D RT. (Tableau 28, Figure 22)

Tableau 28 : Doses à l'Œsophage

	V45 (%)	V50 (%)	V60 (%)	Dmax (en Gy)
3D RT	<u>58</u>	<u>56</u>	<u>51</u>	<u>66</u>
Plan 1	46	43	34	68
Plan 2	46	44	37	69
Plan 3	46	43	35	69
Plan 4	<u>45</u>	43	34	68
Plan 5	<u>46</u>	<u>43</u>	<u>34</u>	<u>71</u>
Plan 6	<u>45</u>	<u>43</u>	<u>32</u>	<u>71</u>
Plan 7	<u>46</u>	<u>43</u>	<u>30</u>	<u>72</u>

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.



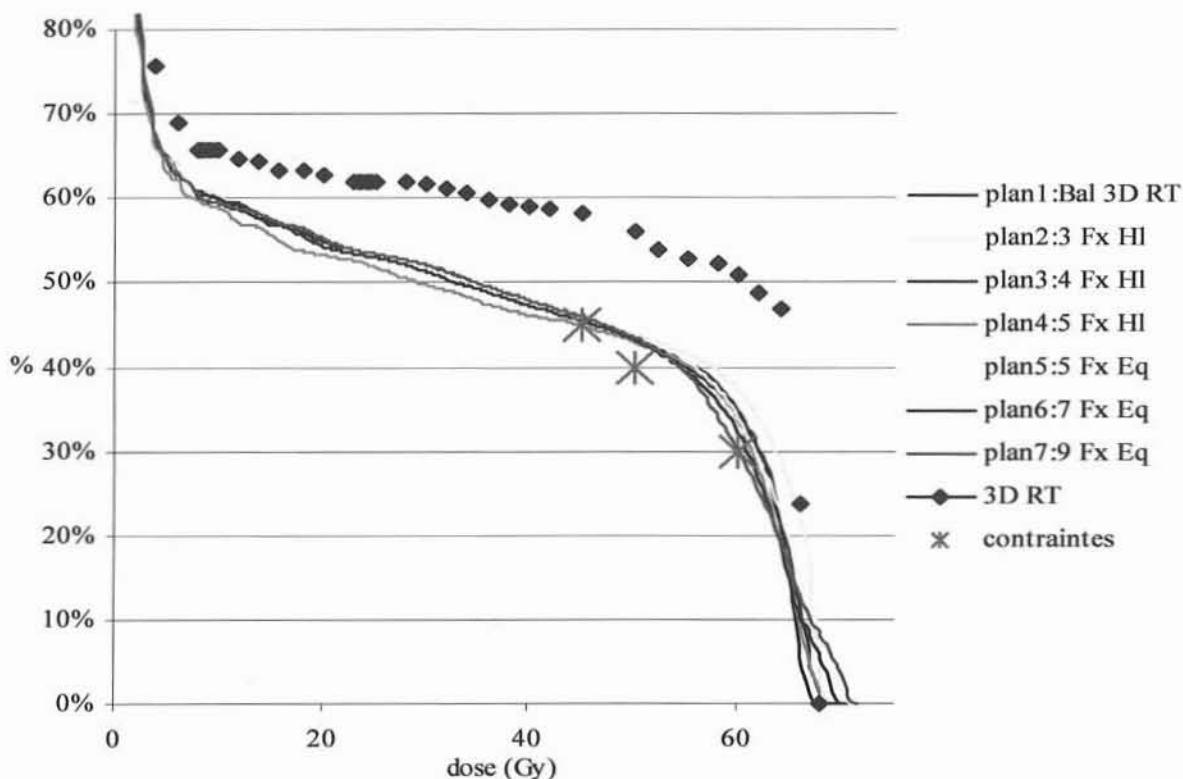


Figure 22 : HDV Oesophage

(c) Moelle

Les doses ponctuelles maximales à la moelle sont toutes supérieures à 45 Gy, alors que la contrainte fixait le maximum à 43 Gy. Cependant, à l'exception du plan 1, utilisant la même balistique que la 3D RT et dont les résultats sont comparables, tous les autres plans présentent un volume de moelle irradié à plus de 40 Gy inférieur de 10 à 15% par rapport à la 3D RT.

Tableau 29 : Doses à la Moelle

	Dmax* (en Gy)	V40 (%)
3D RT	<u>44</u>	<u>18</u>
Plan 1	46	9
Plan 2	<u>48</u>	3
Plan 3	45	<u>1</u>
Plan 4	47	4
<u>Plan 5</u>	<u>48</u>	<u>7</u>
<u>Plan 6</u>	<u>46</u>	<u>2</u>
<u>Plan 7</u>	<u>46</u>	<u>2</u>

\* : dose ponctuelle.

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.

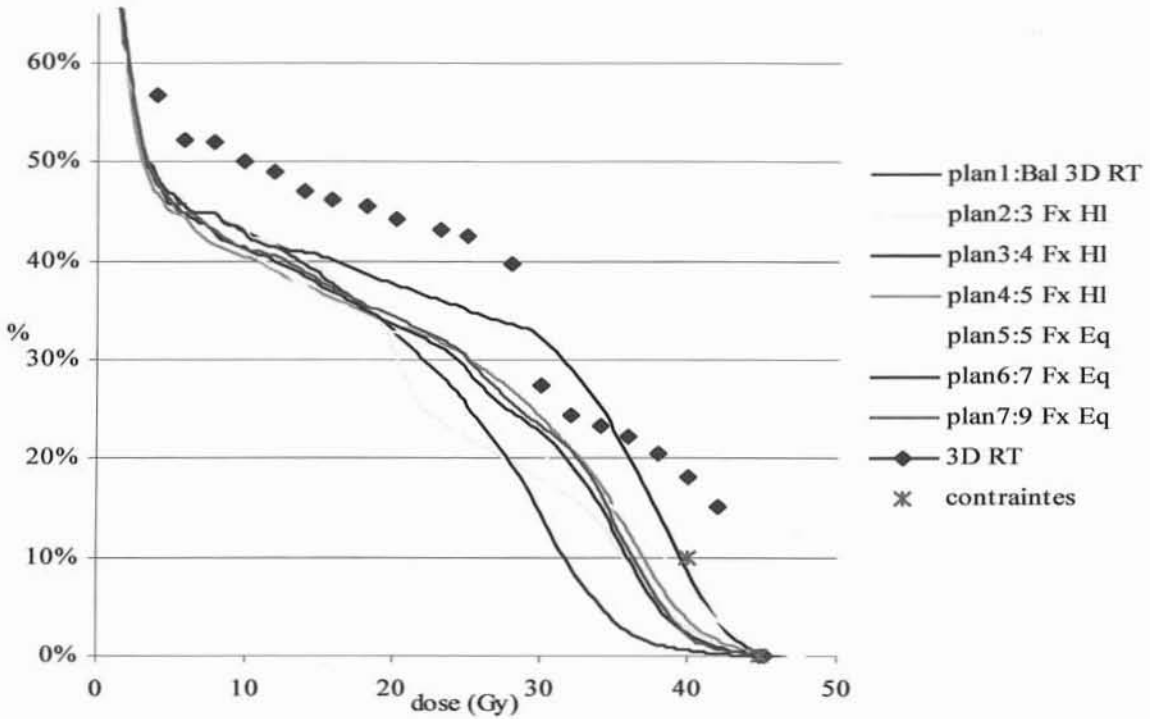


Figure 23 : HDV Moelle

### (3) Modulation des faisceaux

La modulation des faisceaux est très variable, certains faisceaux étant peu modulés, alors que d'autres au contraire sont très modulés. Deux exemples sont présentés. La Figure 16 est un exemple de faisceau faiblement modulé avec une répartition de la dose homogène dans l'ensemble du champ. le Beam Eye View du faisceau correspondant est présenté à la Figure 18. Au contraire, la Figure 15 est un exemple de faisceau très modulé. Le Beam Eye View du faisceau correspondant est présenté Figure 17. On distingue les deux PTV (T et N), séparés par une zone non irradiée permettant l'épargne de l'œsophage et des poumons.

Ce profil de modulation pose le problème du repositionnement du malade, une déviation même faible pouvant être à l'origine d'un sous-dosage du volume tumoral.

### **3. Cas clinique n°3**

#### **a) Histoire de la maladie**

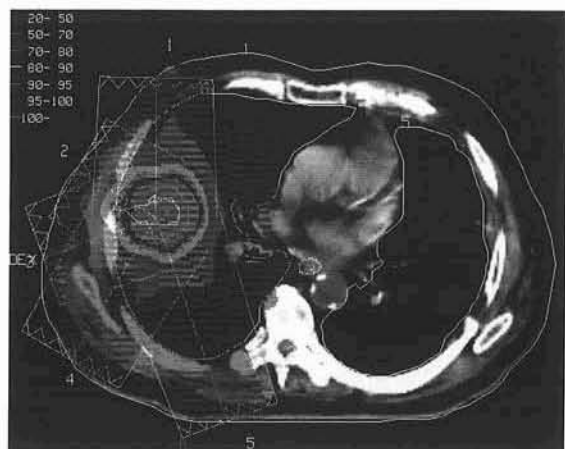
Le patient n°3 est un homme de 78 ans présentant un nodule de 16 mm au niveau lobaire supérieur gauche. Aucune histologie n'a pu être obtenue chez ce patient insuffisant respiratoire. La lésion a été considérée néoplasique en raison des antécédents de cancer de la sphère ORL, du sigmoïde et de la prostate, et devant des arguments d'évolutivité sur deux imageries successives. La tumeur était un T1, sans adénopathie, correspondant à un stade IA. Il a été traité à la dose de 54 Gy en 27 fractions en raison de ses antécédents, sans irradiation ganglionnaire prophylactique, cependant nous avons interpolé son plan de traitement à 66 Gy.

Les volumes des GTV, PTV1 et PTV2 sont de 7,72, 91,12 et 45,03 cm<sup>3</sup> respectivement.

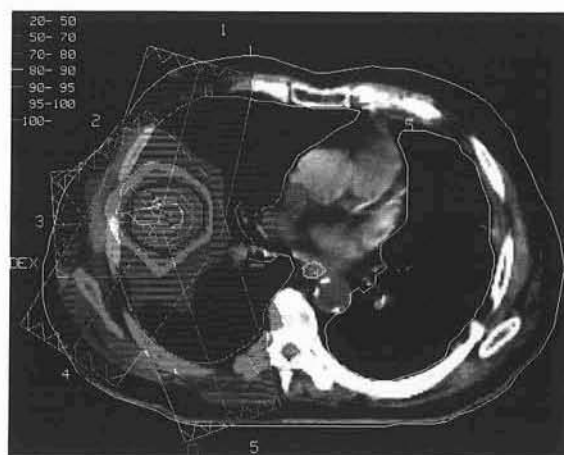
#### **b) Balistiques utilisées**

La première balistique (plan 1) testée était celle utilisée pour la 3D RT. D'autres balistiques à 3, 4 et 5 faisceaux homolatéraux (plans 2, plan 3, plan 4) ont également été testées. Enfin, deux balistiques à 6 et 7 faisceaux (plan 5, plan 6) ont été testées. Ces balistiques sont dérivées de balistiques à 7 et 9 faisceaux équidistribués, cependant, en raison de la position très latéralisée de la lésion et de l'absence d'irradiation médiastinale, il ne nous a pas semblé indiqué d'irradier le poumon controlatéral, c'est pourquoi nous avons supprimé les faisceaux traversant le parenchyme pulmonaire controlatéral.

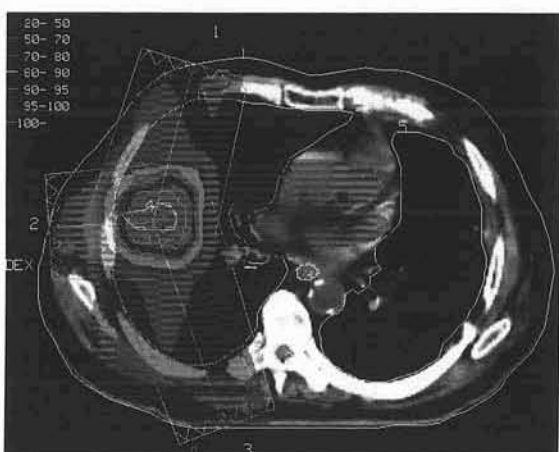
Patient n°3 : balistiques et répartition de dose



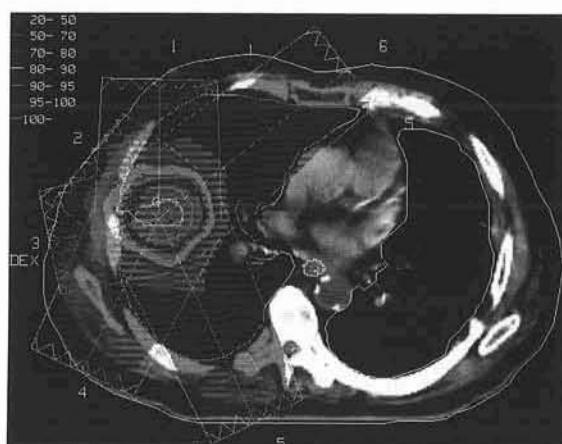
**Plan 1 : Même balistique que 3D RT**



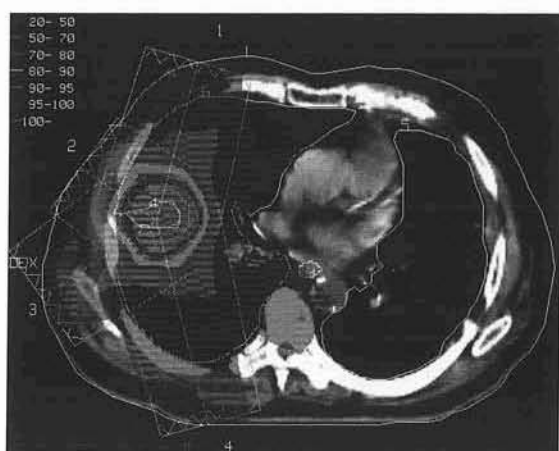
**Plan 4 : 5 Fx HI**



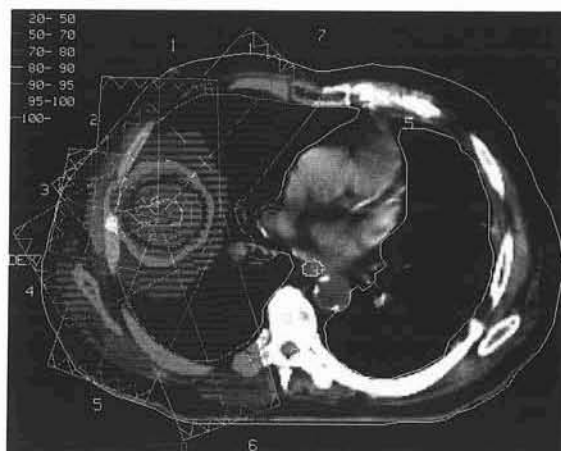
**Plan 2 : 3 Fx HI**



**Plan 5 : 6 Fx, angles 7 Fx Eq**



**Plan 3 : 4 Fx HI**



**Plan 6 : 7 Fx, angles 9 Fx Eq**

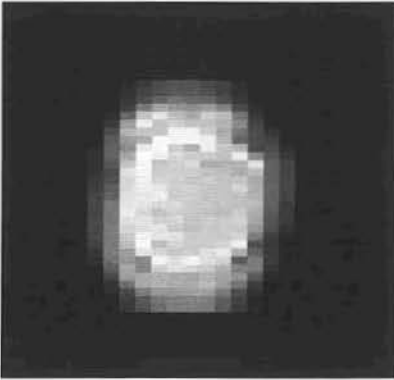


Figure 24 : Exemple de fluence

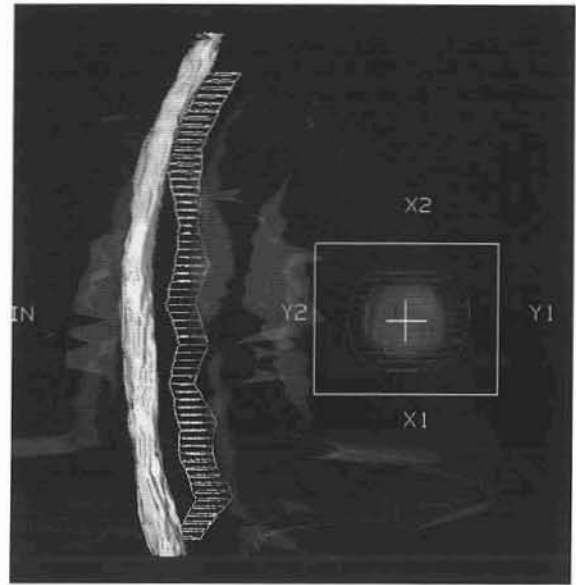


Figure 25 : Beam Eye View associé à la fluence

## c) Comparaison des histogrammes dose-volumes

### (1) Volume cible

Quelque soit la balistique utilisée, la couverture du volume tumoral est très bonne. On notera tout de même une répartition de dose plus homogène avec le plan 2, à 3 faisceaux, probablement du fait de l'absence de recoupe au niveau des portes d'entrée des faisceaux. La RCMI semble faire mieux que la 3D RT, cependant, le logiciel utilisé étant différent, de même que la méthode de normalisation, il est difficile de conclure. Il est probable que les techniques soient équivalentes. (Tableau 30, Figure 26)

**Tableau 30 : Doses aux volumes cibles**

	GTV		PTV 2		D95 (en Gy)
	V66 (%)	V63 (%)	V66 (%)	V63 (%)	
3D RT	<u>71</u>	100	<u>58</u>	100	<u>64</u>
Plan 1	100	100	95	100	66
Plan 2	100	100	95	100	66
Plan 3	100	100	<u>96</u>	100	66
Plan 4	100	100	95	100	66
<u>Plan 5</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>94</u>	<u>100</u>	<u>66</u>
<u>Plan 6</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>95</u>	<u>100</u>	<u>66</u>

D95 : dose à 95% du PTV2.

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.

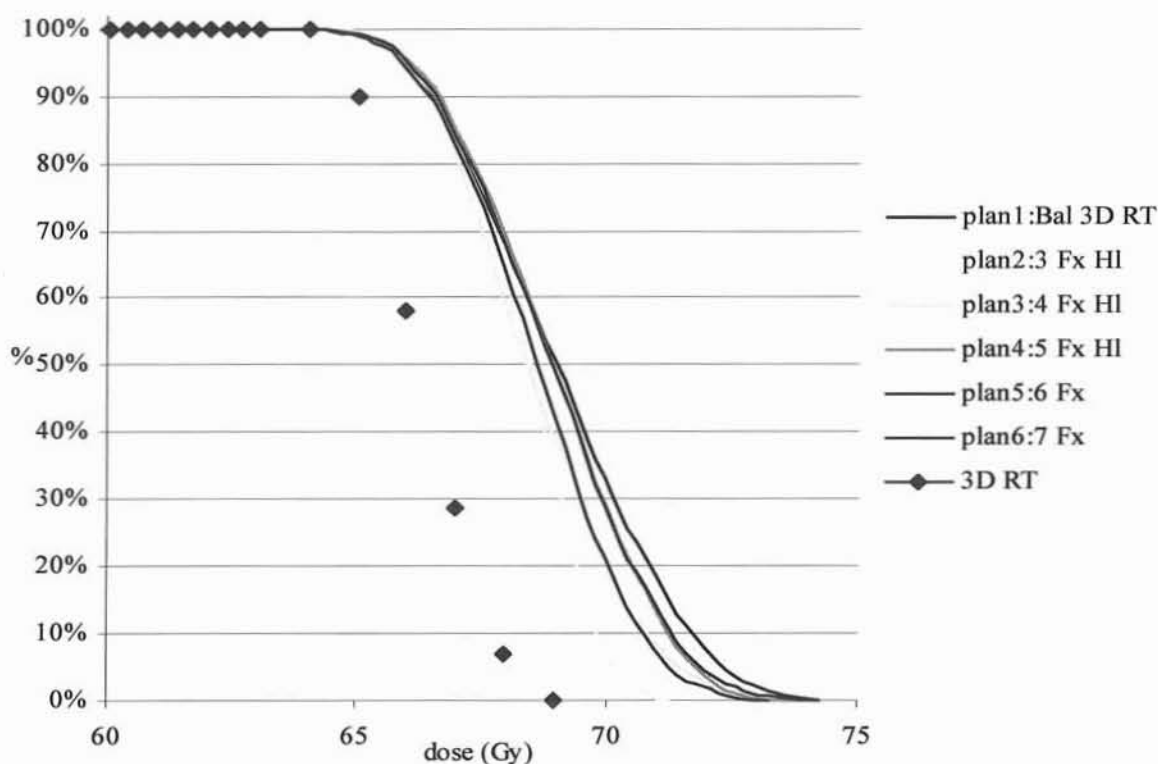


Figure 26 : HDV PTV2

## (2) Organes à risque

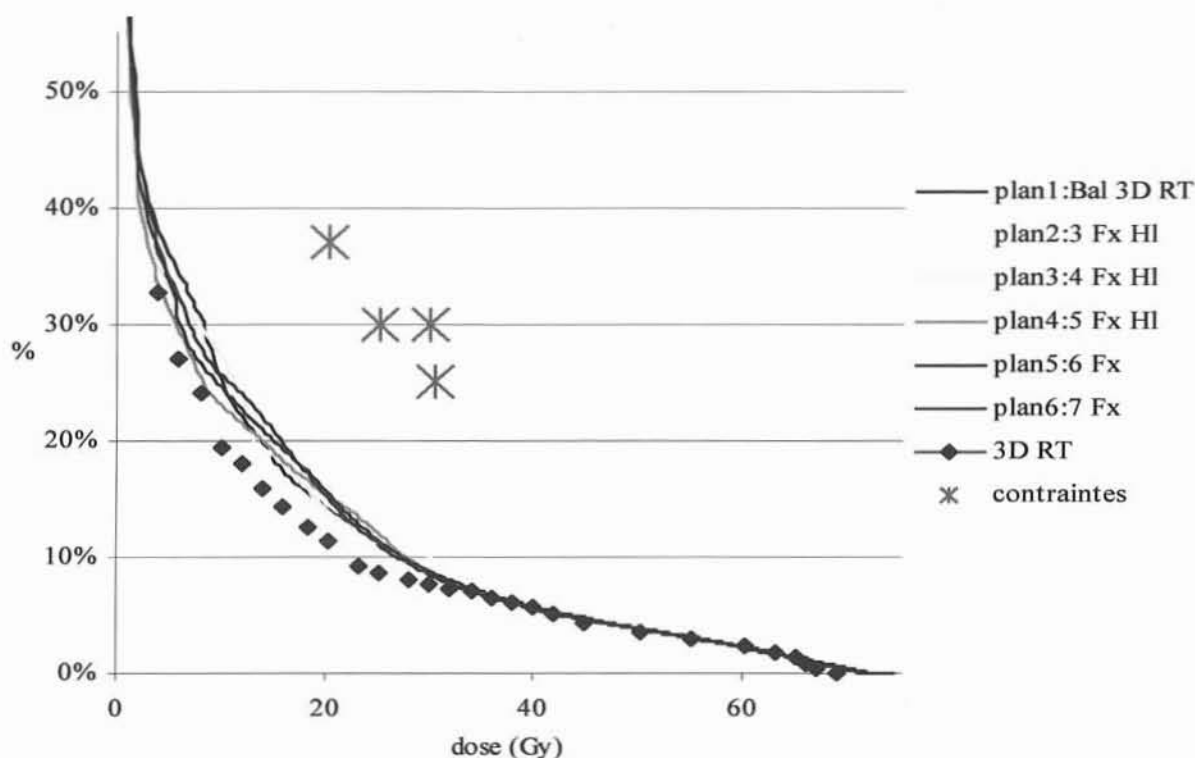
### (a) Poumon

Les résultats de la RCMI et de la 3D RT en matière d'épargne pulmonaire sont comparables, la 3D RT semblant faire même un peu mieux, probablement pour les mêmes raisons que celles exposées ci-dessus. (Tableau 31, Figure 27)

Tableau 31 : Doses aux poumons Droit et Gauche

	V20 (%)	V25 (%)	V30 (%)
3D RT	<u>11</u>	<u>9</u>	<u>8</u>
Plan 1	14	11	9
Plan 2	<u>16</u>	<u>13</u>	<u>10</u>
Plan 3	14	11	<u>8</u>
Plan 4	15	12	9
<u>Plan 5</u>	<u>15</u>	<u>11</u>	<u>8</u>
<u>Plan 6</u>	<u>15</u>	<u>11</u>	<u>9</u>

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.



**Figure 27 : HDV Poumons Droit et Gauche**

**(b) Œsophage**

L'œsophage n'est que très peu irradié chez ce patient, ce qui ne permet pas de conclure au bénéfice de l'une des balistiques. Le profil du HDV du plan 4, à 5 faisceaux homolatéraux, ainsi que la dose maximale semblent indiquer que ce plan permet d'obtenir de meilleurs résultats. (Tableau 32, Figure 28)

**Tableau 32 : Doses à l'Œsophage**

	V45 (%)	V50 (%)	V60 (%)	Dmax (en Gy)
3D RT	0	0	0	12
Plan 1	0	0	0	15
Plan 2	0	0	0	10
Plan 3	0	0	0	<u>16</u>
Plan 4	0	0	0	<u>5</u>
Plan 5	0	0	0	9
Plan 6	0	0	0	11

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.



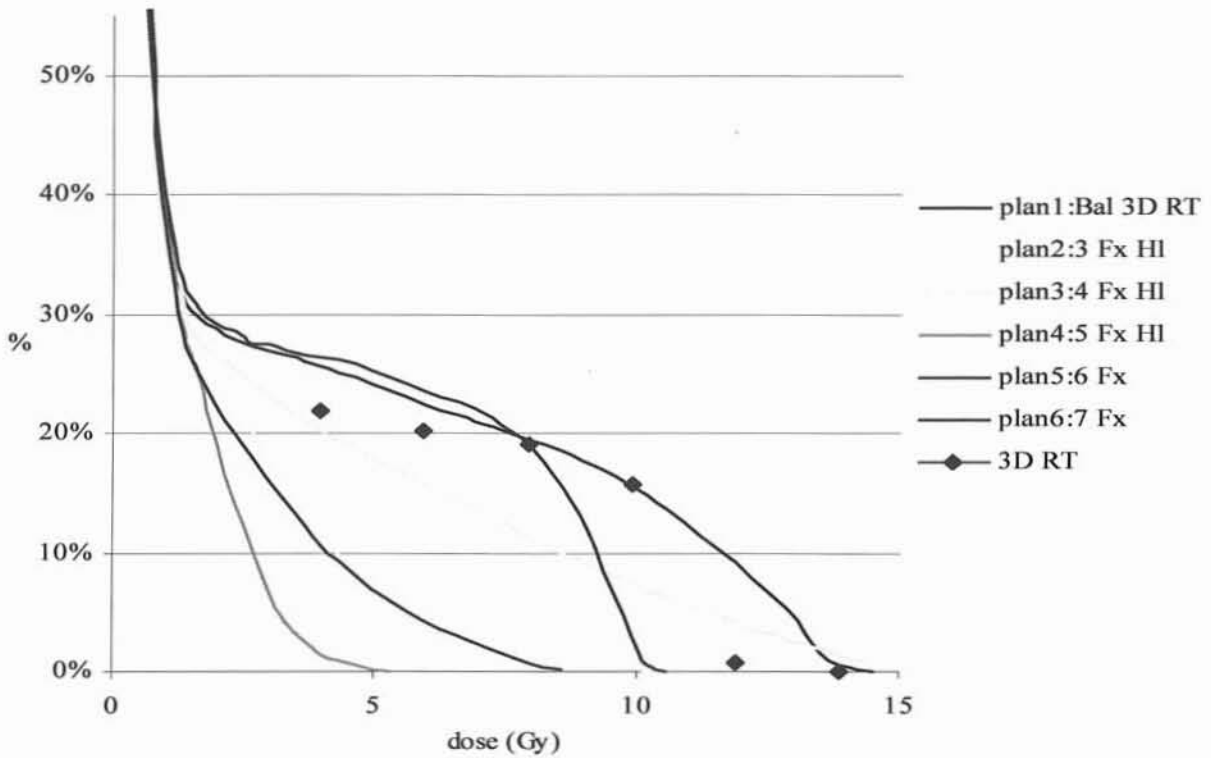


Figure 28 : HDV Oesophage

(c) Moelle

De la même façon que pour l'oesophage, le faible niveau de dose au niveau de la moelle ne permet pas de conclure à un quelconque bénéfice de l'une des balistiques. Le plan 2 épargne la moelle pour tous les faisceaux, d'où la très faible dose observée. (Tableau 29, Figure 29)

Tableau 33 : Doses à la Moelle

	Dmax* (en Gy)	V40 (%)
3D RT	9	0
Plan 1	8	0
Plan 2	<u>1</u>	0
Plan 3	<u>15</u>	0
Plan 4	14	0
Plan 5	14	0
Plan 6	10	0

\* : doses ponctuelles.

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.

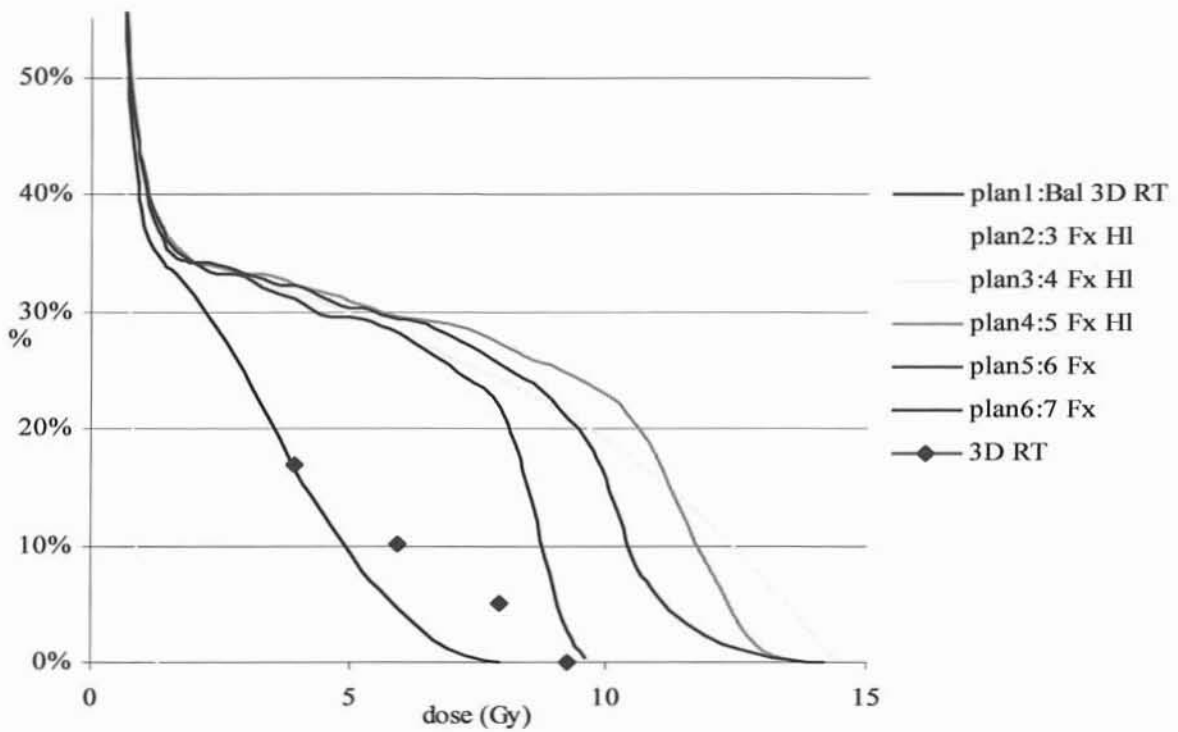


Figure 29 : HDV Moelle

### (3) Modulation des faisceaux

Les faisceaux dans le cas de ce patient sont très peu modulés. Un exemple est présenté Figure 24 et le Beam Eye View du faisceau associé est présenté Figure 25.

Il est probable que dans le cas de petites tumeurs périphériques la modulation d'intensité n'apporte rien par rapport à la 3D RT.

## **4. Cas clinique n°4**

### **a) Histoire de la maladie**

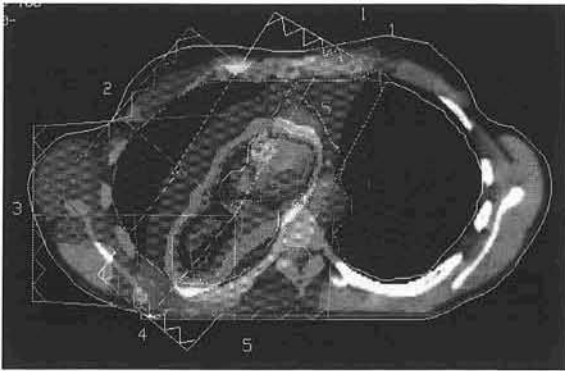
Le patient n°4 est une femme de 48 ans présentant un carcinome neuro-endocrine de stade IIIA. Il s'agit d'une tumeur classée T2 de 32 mm de grand axe lobaire supérieur droit avec des adénopathies N2 au niveau des aires 10R et 4R. La tomodensitométrie par émission de positons n'a pas retrouvé d'autres éléments. Cette patiente a été traitée par chimiothérapie d'induction de type cisplatine et navelbine, 2 cycles, permettant une réponse partielle (grand axe =25mm). La patiente a été traitée à la dose de 70 Gy, en 35 fractions sur le volume tumoral, associée à une chimiothérapie de type cisplatine et vépéside. L'irradiation ganglionnaire prophylactique a été omise.

Les volumes des PTV1 et PTV2 étaient de 207,17 et 103,89 cm<sup>3</sup> respectivement.

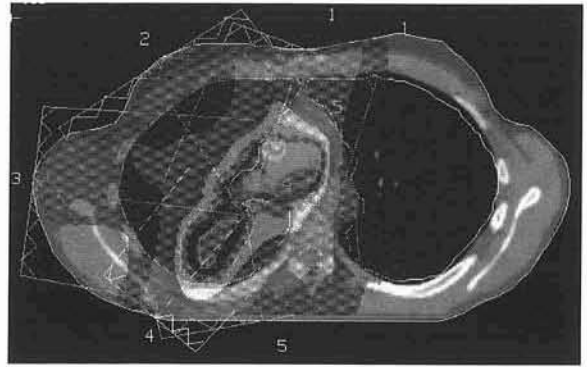
### **b) Balistiques utilisées**

La première balistique (plan 1) testée a été la balistique utilisée pour traiter la patiente en 3D RT. Par la suite, des balistiques à 3, 4 et 5 faisceaux homolatéraux (plan 2, plan 3, plan 4) ont été testées. Puis nous avons testé des balistiques à 5 et 7 faisceaux équidistribués (plan 5, plan 6). Enfin, une balistique à 8 faisceaux (plan 7), dérivée d'une balistique à 9 faisceaux équidistribués a été étudiée. En effet, étant donné la localisation tumorale, il ne nous a pas semblé utile d'irradier le parenchyme pulmonaire opposé par un faisceau latéral.

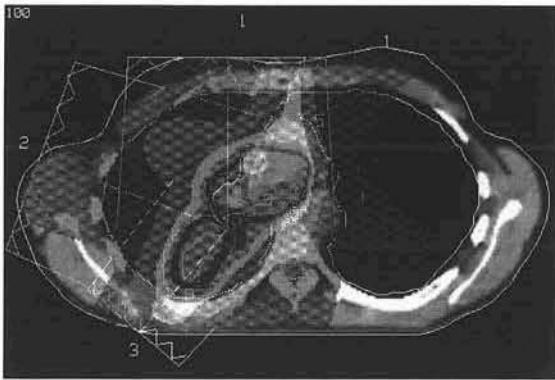
Patient n°4 : balistiques et répartition de dose



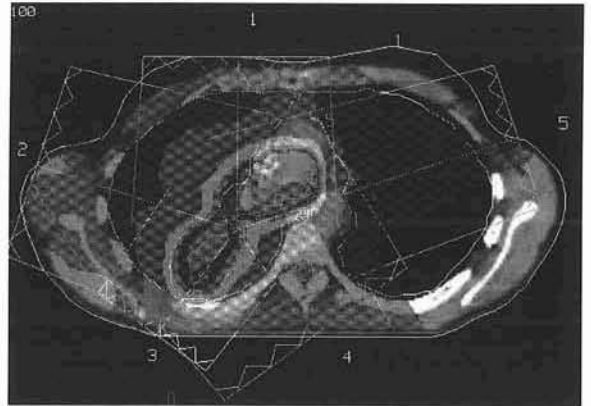
**Plan 1 : Même balistique que 3D RT**



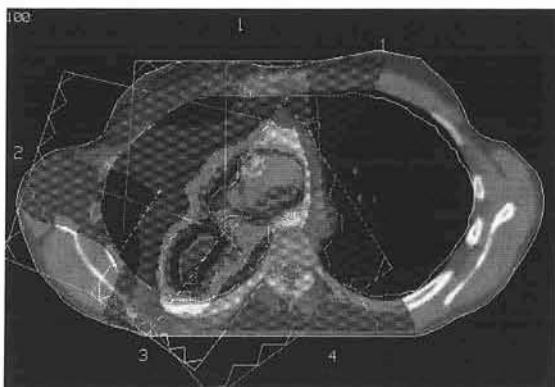
**Plan 4 : 5 Fx HI**



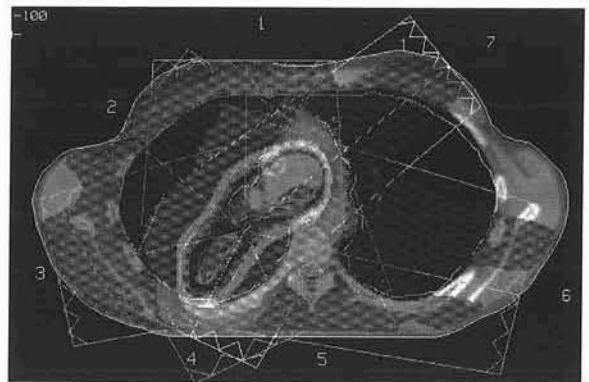
**Plan 2 : 3 Fx HI**



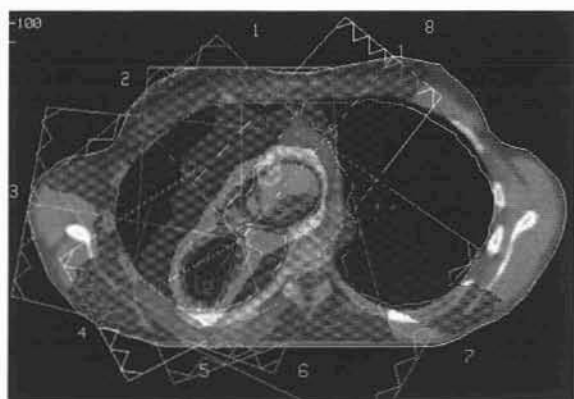
**Plan 5 : 5 Fx Eq**



**Plan 3 : 4 Fx HI**



**Plan 6 : 7 Fx Eq**



Plan 7 : 8 Fx, angles 9 Fx Eq

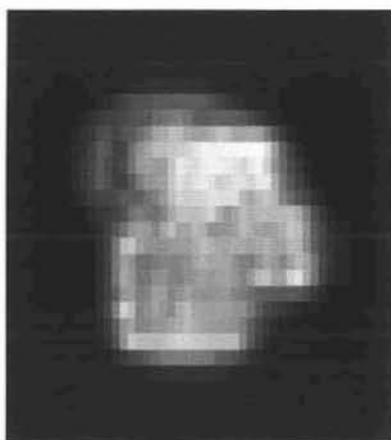


Figure 30 : Exemple de fluence

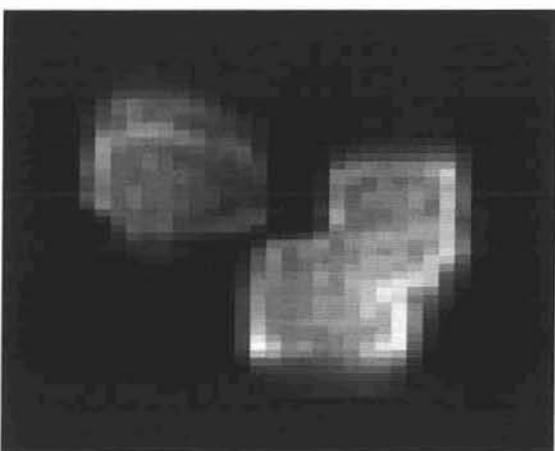


Figure 31 : Exemple de fluence

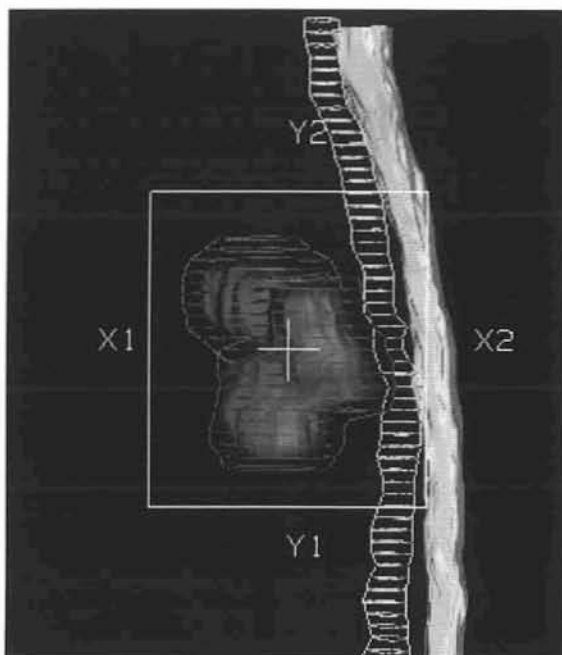


Figure 32 : Beam Eye View associé à la fluence

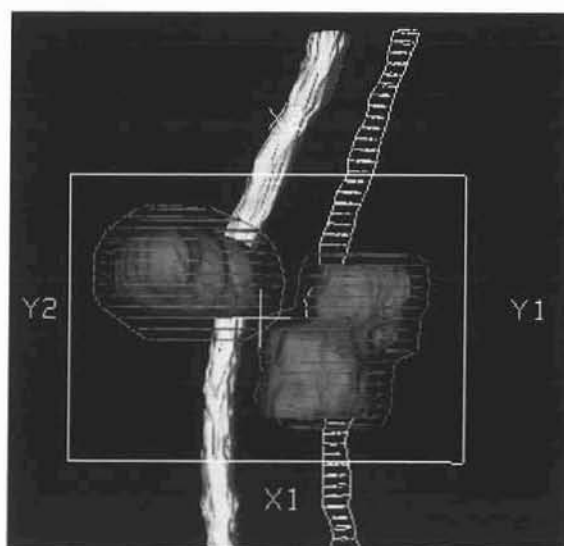


Figure 33 : Beam Eye View associé à la fluence

## c) Comparaison des histogrammes dose-volumes

### (1) Volume cible

La répartition de dose au niveau du volume tumoral est assez comparable d'un plan à l'autre. Au niveau du PTV 2T, il apparaît que tous les plans donnent une répartition de dose homogène et comparable. La couverture du PTV 2N semble plus homogène lorsqu'on multiplie les faisceaux et que ceux-ci sont équidistribués (plans 6 et 7, avec 7 et 8 faisceaux respectivement). (Tableau 34, Figure 34, Figure 35)

**Tableau 34 : Doses aux volumes cibles**

	PTV 2		D95*
	V70 (%)	V67 (%)	(en Gy)
3D RT	<u>77</u>	100	<u>69</u>
Plan 1	<u>99</u>	100	70
Plan 2	98	100	70
Plan 3	98	100	70
Plan 4	94	100	70
<u>Plan 5</u>	<u>97</u>	<u>100</u>	<u>70</u>
<u>Plan 6</u>	<u>98</u>	<u>100</u>	<u>71</u>
<u>Plan 7</u>	<u>98</u>	<u>100</u>	<u>70</u>

\* : dose à 95% du PTV2 .

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.

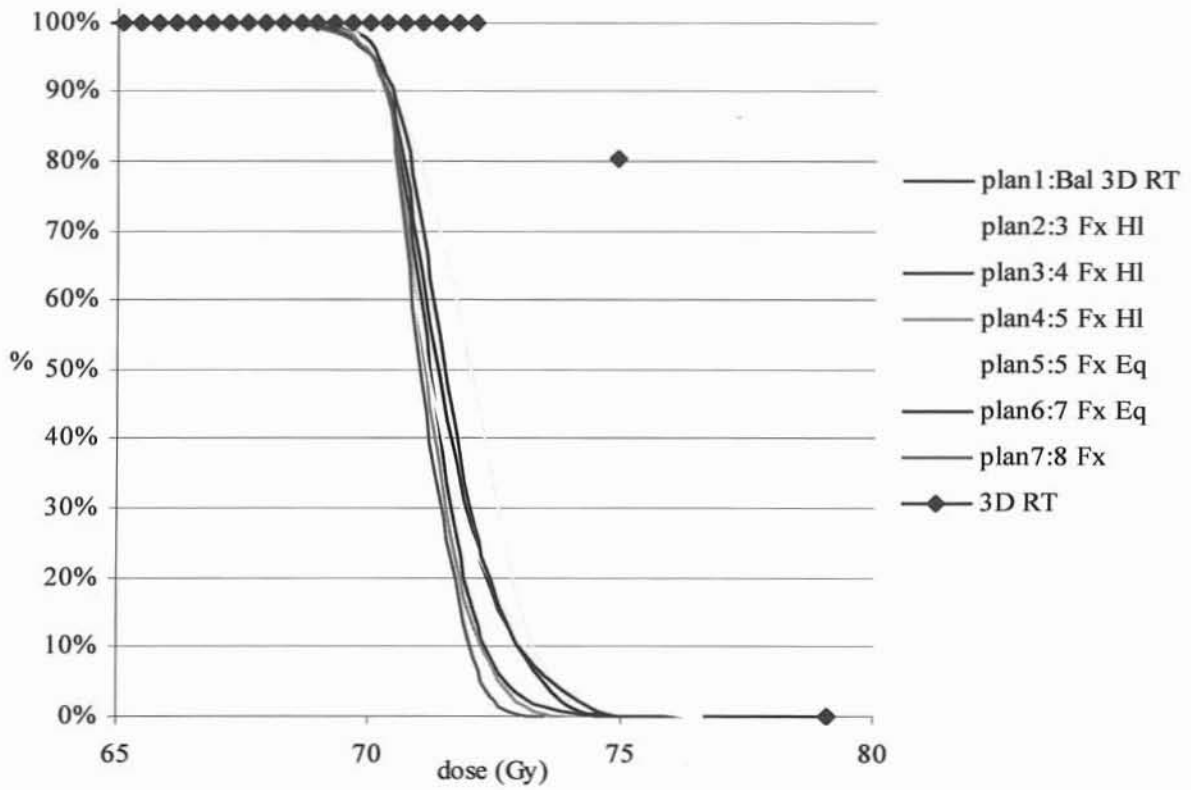


Figure 34 : HDV PTV2T

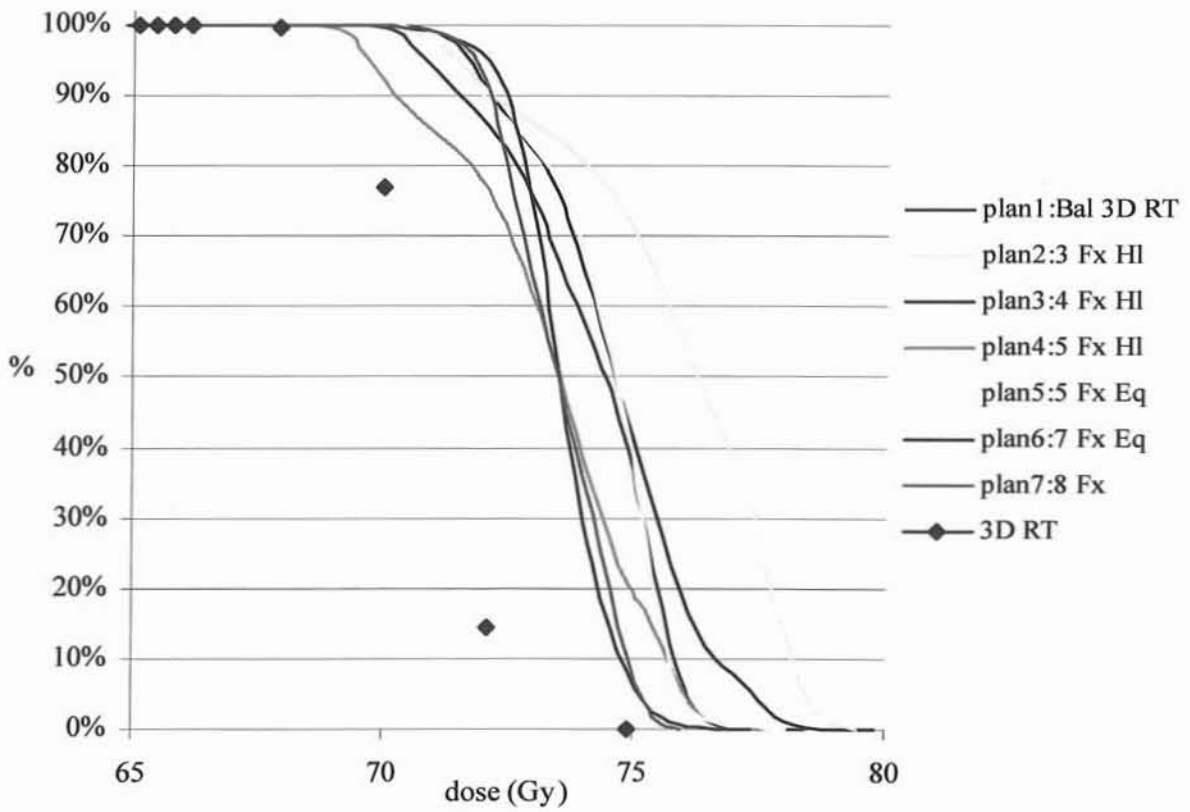


Figure 35 : HDV PTV2N

## (2) Organes à risque

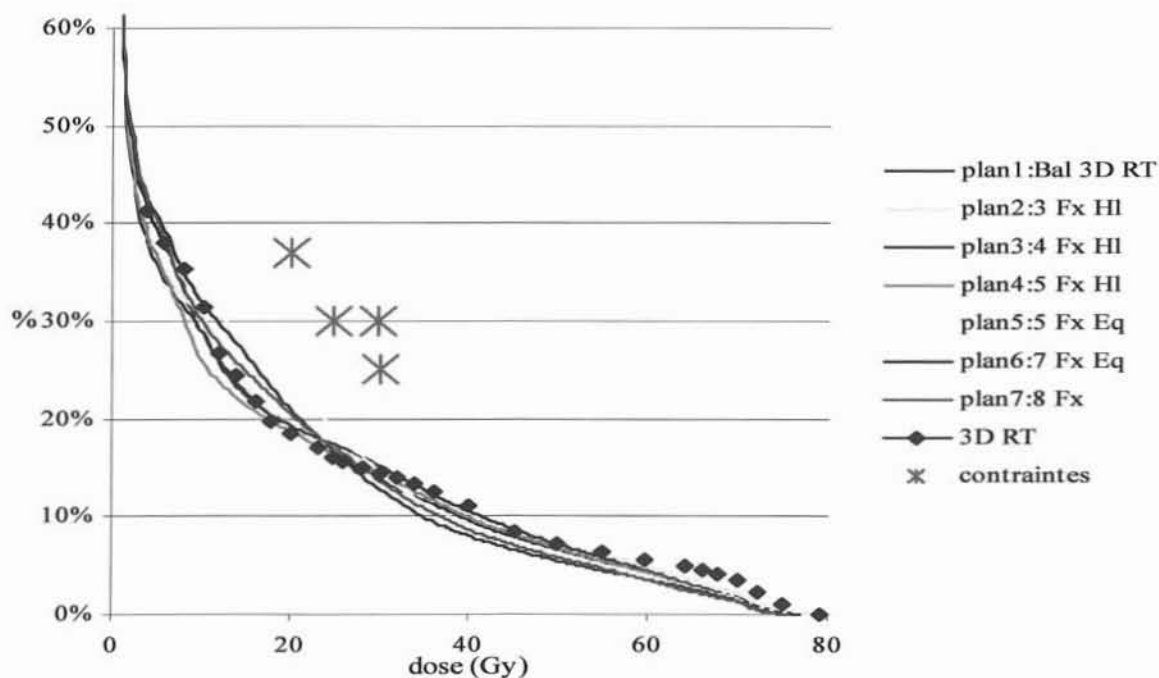
### (a) Poumon

L'ensemble des plans de traitement donnent des résultats comparables en matière d'irradiation pulmonaire, les plans avec des faisceaux équidistribués irradiant sensiblement plus de poumon à la dose de 20 Gy. (Tableau 35, Figure 36)

**Tableau 35 : Doses aux deux Poumons**

	V20 (%)	V25 (%)	V30 (%)
3D RT	<u>18</u>	<u>16</u>	14
Plan 1	19	<u>16</u>	14
Plan 2	19	17	<u>15</u>
Plan 3	19	17	<u>15</u>
Plan 4	19	<u>16</u>	14
<u>Plan 5</u>	<u>23</u>	<u>19</u>	<u>15</u>
<u>Plan 6</u>	<u>21</u>	<u>17</u>	<u>13</u>
<u>Plan 7</u>	<u>20</u>	<u>17</u>	<u>14</u>

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.



**Figure 36 : HDV Poumons Droit et Gauche**



## (b) Œsophage

De la même façon que pour les poumons, l'ensemble des plans de traitement donnent des résultats comparables en matière d'irradiation oesophagienne, et les contraintes fixées sont respectées. (Figure 37, Tableau 36)

Tableau 36 :Doses à l'Oesophage

	V45 (%)	V50 (%)	V60 (%)	Dmax (en Gy)
3D RT	12	10	4	68
Plan 1	<u>11</u>	<u>8</u>	2	69
Plan 2	<u>13</u>	<u>11</u>	<u>5</u>	<u>70</u>
Plan 3	<u>13</u>	<u>11</u>	4	67
Plan 4	<u>11</u>	9	2	67
Plan 5	<u>13</u>	<u>10</u>	<u>1</u>	<u>66</u>
Plan 6	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>2</u>	<u>65</u>
Plan 7	<u>12</u>	<u>9</u>	<u>2</u>	<u>66</u>

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.

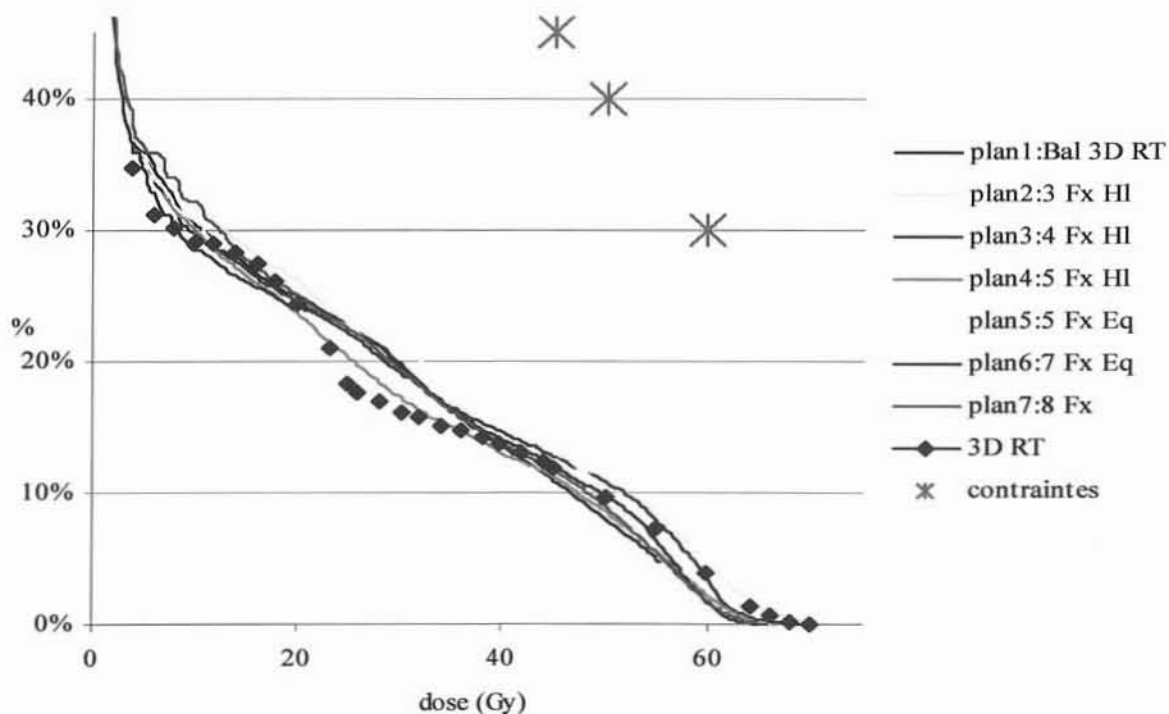


Figure 37 : HDV Œsophage

## (c) Moelle

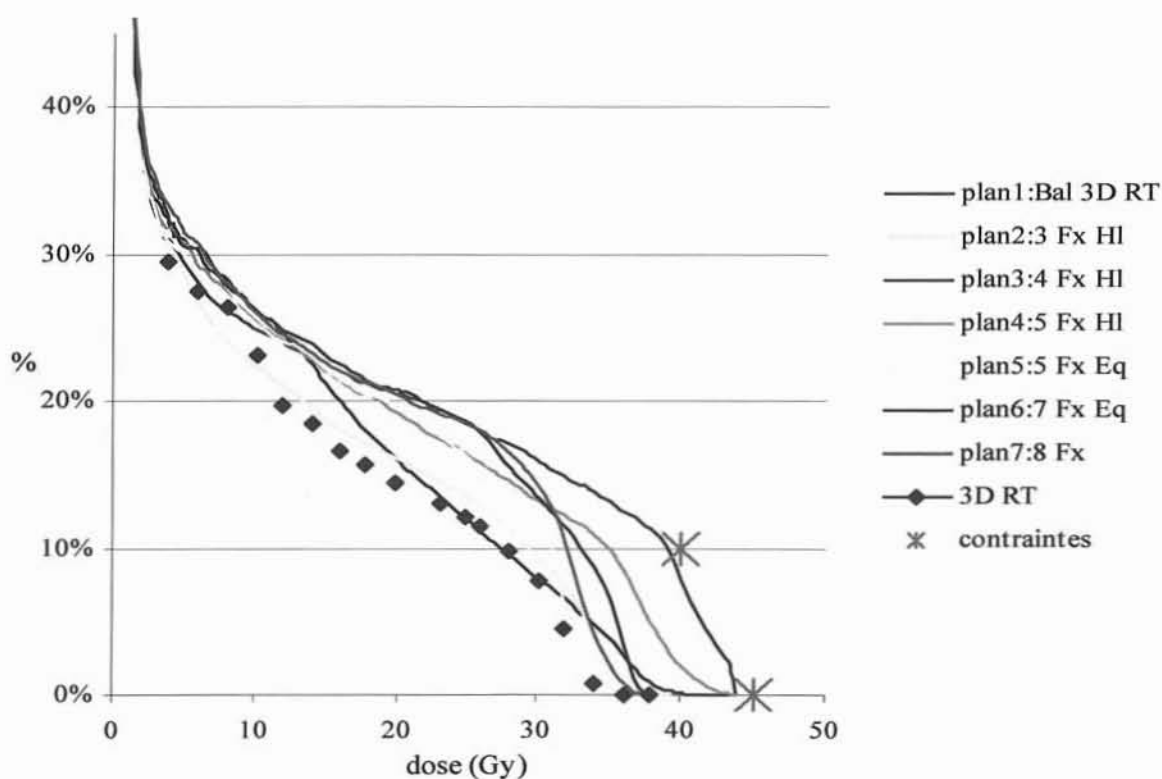
Encore une fois, les différents plans de traitement donnent des résultats similaires. Seul le plan 3 à 4 faisceaux homolatéraux, dont un seul épargne la moelle, donne des résultats moins bons, avec un maximum à la moelle de 46 Gy et un large volume irradié à plus de 40 Gy. (Tableau 37, Figure 38)

**Tableau 37 : Dose à la Moelle**

	Dmax* (en Gy)	V40 (%)
3D RT	<u>36</u>	<u>0</u>
Plan 1	41	<0,5
Plan 2	39	0
Plan 3	<u>46</u>	<u>8</u>
Plan 4	44	2
Plan 5	<u>38</u>	<u>0</u>
Plan 6	<u>38</u>	<u>0</u>
Plan 7	<u>38</u>	<u>0</u>

\* : doses ponctuelles.

Les valeurs soulignées correspondent aux extrêmes. Les valeurs surlignées correspondent aux plans avec des faisceaux équidistribués.



**Figure 38 : HDV Moelle**

### *(3) Modulation des faisceaux*

La modulation des faisceaux est très variable. Certains faisceaux sont peu modulés, alors que d'autres le sont beaucoup plus. Un exemple de faisceau peu modulé est présenté Figure 30, le Beam Eye View du faisceau associé étant présenté Figure 32. Au contraire, la Figure 31 correspond à un faisceau très modulé. Le Beam Eye View du faisceau correspondant est présenté Figure 33. On distingue très bien les deux PTV sur ce dernier exemple, séparés par une zone peu irradiée permettant d'épargner le parenchyme pulmonaire.

L'existence de faisceaux très modulés pose le problème du repositionnement du malade, une déviation même minime pouvant entraîner un sous-dosage du volume tumoral.

Enfin, la situation d'irradiation correspondant à cette patiente est une situation presque idéale, la 3D RT ayant été réalisée à 70 Gy, et le plan de traitement ayant été réalisé sans difficultés particulières. Il est possible que, au niveaux de doses que nous utilisons, la RCMI ne permette pas une meilleure irradiation que la 3D RT dans ces situations. La RCMI ne sera peut être utile que dans un schéma d'escalade de dose.

## ***D. Discussion***

La modulation d'intensité est déjà utilisée dans plusieurs localisations dans le but d'augmenter l'épargne des tissus sains.

Au niveau pulmonaire, la situation est complexe. Tout d'abord, le volume tumoral à irradier se trouve au sein d'un organe sensible (le poumon) qui ne tolère que de faibles niveaux de doses. Ensuite, en cas d'irradiation médiastinale, l'œsophage est souvent inclus, au moins partiellement, dans le PTV. De plus, une chimiothérapie est très souvent associée à la radiothérapie, ce qui augmente encore la toxicité. C'est pourquoi la modulation d'intensité peut être intéressante. Elle pourrait probablement permettre une escalade de dose dans certaines situations.

Nous devons tout d'abord préciser que le matériel informatique utilisé pour cette étude a limité les balistiques testées, en raison de performances insuffisantes.

Les premières optimisations ont été longues, du fait de l'absence de limitation initiale du nombre de point de calcul au niveau pulmonaire. C'est pourquoi nous avons par la suite limité ce nombre de points de calculs à 50 000 par organe.

En ce qui concerne les contraintes au poumon, l'optimisation sur l'ensemble du volume pulmonaire rendait l'optimisation plus difficile et, du fait des caractéristiques de l'ordinateur que nous utilisons, les plans de traitement que nous aurions pu tester en auraient été limités. Nous avons donc considéré chaque poumon comme un organe séparé. Ainsi, une dose de 20 Gy sur 50% du poumon homolatéral à la lésion, correspondant à peu près à une lobectomie nous semblait acceptable. Concernant le poumon controlatéral à la lésion nous avons fixé arbitrairement le volume de poumon maximal irradié à plus de 20 Gy à 15%.

Il apparaît d'après nos résultats que ces contraintes permettent de respecter les contraintes habituellement utilisées sur l'ensemble des deux poumons.

Les données concernant les contraintes sur l'œsophage sont peu nombreuses.

Maguire et al. ont traité 91 patients par radiothérapie conformationnelle à la dose moyenne de 78,8 Gy. Quarante sept pour cent des patients ont reçu une chimiothérapie, et 64% ont été traités par radiothérapie bi-fractionnée. Onze pour cent des patients ont développé une oesophagite de grade 3. En analyses uni et multivariées, un volume d'œsophage, déterminé d'après les contours externes et internes, supérieur à 32% irradié à une dose supérieure à 50 Gy est un facteur de risque d'œsophagite[197].

Hirota et al. ont traité 26 patients par radiothérapie conformationnelle à la dose de 50 à 60 Gy, concomitamment à une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel. Le contour externe de l'œsophage était déterminé sur l'ensemble des coupes, et le contour interne était déterminé uniquement sur les coupes où il était visible. Le volume d'œsophage irradié à plus de 45 Gy était un facteur prédictif d'œsophagite lorsqu'il dépassait 40%, de même une longueur dépassant 9,5 cm traitée à plus de 45 Gy[198].

Nous avons adapté ces contraintes à notre protocole, dans lequel seul le contour externe de l'œsophage est déterminé, ce qui augmente faussement le volume traité.

Dirkx et al. ont étudié l'apport éventuel de la modulation d'intensité pour réduire la taille des champs à leurs extrémités supérieures et inférieures dans une étude dosimétrique à partir des données de 12 patients. Ainsi ont-ils réduits la marge appliquée de 1,5 cm à 0,8 cm sur les faisceaux utilisés pour traiter le patient en radiothérapie conformationnelle. Un complément était réalisé par 2 faisceaux aux extrémités supérieure et inférieure de l'un des faisceaux. L'intensité de ces champs de complément était modulée. Ils ont ainsi réduit le volume pulmonaire irradié à 20 Gy de 10%. La longueur de l'œsophage traitée à plus de 60 Gy a été réduite de 7 mm. Une escalade de dose de 6 à 7 Gy, à NTCP identiques, était possible[199].

Cette étude a été complétée par une étude sur fantômes réalisée par les mêmes auteurs. Les résultats indiquent que les champs utilisés pour le complément doivent être plus grands et plus pondérés qu'ils ne l'étaient dans l'étude dosimétrique, pour compenser le transfert secondaire d'électrons dans les tissus pulmonaires. Cependant, la taille des faisceaux ainsi obtenue reste inférieure à celle nécessaire en radiothérapie conformationnelle[200].

La même technique de complément avec modulation d'intensité aux extrémités supérieures et inférieures des faisceaux a été menée par Brugmans et al. sur un fantôme hétérogène en liège. Une réduction de 2 cm de la taille des faisceaux permettait de réduire d'un facteur 1,6 la dose moyenne au liège, tout en conservant la dose moyenne à la cible constante. L'addition des champs de complément permettait de réduire l'inhomogénéité de dose dans le volume[201].

Van Sornsens de Koste et al. ont comparé cette technique de complément modulé aux extrémités crânio-caudales des faisceaux à une modulation d'intensité appliquée à l'ensemble des faisceaux et à la radiothérapie conformationnelle dans une étude dosimétrique à partir des données de 10 patients. La dose moyenne pulmonaire et le volume pulmonaire irradié à 20 Gy était réduits d'environ 20% par rapport à la 3D RT avec la technique modulant l'ensemble des faisceaux contre 8% avec la technique de complément[202].

Derycke et al. ont effectué une étude dosimétrique d'escalade de dose à 80 Gy comparant la modulation d'intensité à la radiothérapie conformationnelle et à la radiothérapie conventionnelle à partir des données scannographiques de 10 patients porteurs de tumeurs de stade III centrales. La technique de radiothérapie conformationnelle utilisée met en œuvre 3 ou 4 faisceaux non coplanaires. La modulation d'intensité était réalisée à partir de la même balistique. L'escalade de dose qui ne pouvait pas être réalisée chez 6 des 10 patients par radiothérapie conformationnelle, a été obtenue grâce à la RCMI, avec des minimums au volume cible supérieurs à 80 Gy[203].

La même équipe a comparé leur technique de radiothérapie conformationnelle utilisant 3 ou 4 faisceaux non-coplanaires à deux plans de traitement utilisant la modulation d'intensité avec 7 et 5 faisceaux non-coplanaires. La technique de modulation d'intensité à 5 faisceaux permettait d'obtenir les meilleurs résultats, avec une probabilité de contrôle tumoral de 81% contre 73 et 67% pour la technique à 7 faisceaux et la radiothérapie conformationnelle. Les probabilités de complication au niveau des poumons étaient de 24,5%, 19,5% et 45% respectivement[204].

Nous n'avons pas utilisé dans cette étude les NTCP (probabilités de complication des organes sains), ni les index de conformation, que nous n'utilisons pas de manière courante, le TPS utilisé en 3D RT ne les calculant pas directement.

Nos résultats semblent indiquer tout d'abord que la RCMI ne permettra probablement pas le traitement de tous les patients, quel que soit le volume de la tumeur. En effet, les résultats du patient n°1, même s'ils sont améliorés au niveau de la couverture du volume cible, le sont au dépens des organes sains. Il faut toutefois noter que nous n'avons pas modifié les priorités affectées aux contraintes au cours des optimisations, ce qui permettrait probablement d'obtenir de meilleurs résultats en matière d'épargne des tissus sains, probablement au dépens de la couverture du volume cible.

Ensuite, la modulation des faisceaux est très faible chez le patient n°3 qui présente une tumeur ronde et périphérique. La RCMI n'est sûrement pas un bénéfice chez ce genre de patient, le temps consacré à la préparation du traitement étant supérieur en IMRT par rapport à la 3D RT, pour un résultat équivalent.

La multiplication des faisceaux, ainsi que leur répartition bilatérale semble permettre une plus grande homogénéité de dose au niveau du volume tumoral, ainsi qu'une réduction des volumes d'œsophage irradié. Cependant, ces balistiques augmentent le volume de poumon irradié à 20 et 25 Gy, qui sont probablement actuellement les principaux facteurs limitants, avec la dose maximale à la moelle.

Il est donc probablement préférable d'utiliser une technique utilisant des faisceaux homolatéraux, proche de celle que nous utilisons actuellement en 3D RT, qui permet d'épargner au maximum le poumon controlatéral.

Dans les situations « idéales », comme chez le patient n°4, chez qui la 3D RT a été réalisée à la dose de 70 Gy sans difficultés majeures du fait de la localisation tumorale, la RCMI n'apporte pas de bénéfice au niveau de dose utilisé. Cependant, nous n'avons pas réalisé d'escalade de dose, et il est probable que la RCMI sera un outil utile pour augmenter la dose au volume tumoral tout en épargnant les tissus sains.

Cependant, il semble difficile à l'heure actuelle de proposer une technique de haute précision, chronophage en temps médecin, physicien et manipulateur, pour l'irradiation thoracique. En effet, la mobilité des différents volumes au cours de la respiration rend illusoire l'utilisation de la RCMI en absence d'asservissement de la radiothérapie à la respiration. En effet, la modulation des faisceaux, qui peut être importante dans certains cas, pourrait être à l'origine de sous-dosages importants du volume cible ou de sur-dosages des organes sains en fonction de la mobilité thoracique.

De plus, le développement de la RCMI impose de contrôler le repositionnement du malade de façon précise. Ainsi, une contention adaptée ou l'utilisation de l'imagerie portale quotidienne associée à un système de « matching » deviennent indispensables pour limiter les erreurs de repositionnement.

## ***E. Conclusion***

La RCMI est probablement une technique qui permettra à l'avenir d'augmenter les doses délivrées à la tumeur, tout en permettant une épargne satisfaisante des tissus sains. Cependant, avant de mettre en œuvre une telle technique, il est important de pouvoir contrôler le mouvement des organes thoraciques au cours de la respiration, ainsi que les erreurs de repositionnement, et d'évaluer précisément leur amplitude, peut être même pour chaque patient individuellement, dans le but d'appliquer des marges adéquates.

C'est pourquoi il nous semble que, même si la technique est prometteuse, il faut attendre de contrôler au mieux tous les paramètres de la mobilité avant de la développer en pratique courante.

## IV. Conclusion

Le cancer du poumon est un problème majeur de santé publique. Malgré les progrès réalisés en matière de radiothérapie et de chimiothérapie, la survie à 2 ans reste faible, de l'ordre de 40%, dans les stades non métastatiques.

Seule une politique agressive de prévention du tabagisme, surtout chez les plus jeunes et chez les femmes, permettrait de réduire l'incidence de ce cancer.

Cependant, des raisons d'être raisonnablement optimiste existent. En effet, de nouveaux progrès sont à attendre en chimiothérapie, et l'escalade de dose en radiothérapie est en train d'être étudiée dans des essais de phase I. Il est possible qu'une augmentation de la dose de radiothérapie au volume cible, voire de la dose-intensité de chimioradiothérapie, si elle ne s'accompagne pas d'une augmentation de la toxicité, peut être grâce à la RCMI, permettra d'augmenter le contrôle local, qui est à l'heure actuelle le facteur sur lequel d'importants progrès restent à réaliser.





## V. Bibliographie

1. Remontet, L., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2003. **51**(1 Pt 1): p. 3-30.
2. Hill, C. and F. Doyon, *Epidémiologie des cancers*. Bull Cancer, 1997. **84**(9): p. 917-8.
3. Menegoz, F., et al., *Cancer incidence and mortality in France in 1975-95*. Eur J Cancer Prev, 1997. **6**(5): p. 442-66.
4. Rezvani, A. and C. Hill. *Variations géographiques et temporelles de la mortalité par cancer bronchique en France*. in *19ème réunion scientifique de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française*. 1994. Rennes, France.
5. Berrino, F., R. Capocaccia, and J. Esteve. *Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare 2 Study*. in *IARC*. 1999. Lyon: Scientific Publications.
6. Roffo, A.H., *Der Tabak als krebserzeugende Agens*. Dtsch Med Wochnschr, 1937. **63**: p. 1267-71.
7. Roffo, A.H., *Krebseizugendes Benzpyren gewonnen aus Tabaktee*. Z Krebsforsch, 1939. **49**: p. 588-97.
8. Wynder, E. and E.A. Graham, *Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases*. Jama, 1950. **143**: p. 329-46.
9. Doll, R. and A.B. Hill, *A study of the aetiology of carcinoma of the lung*. BMJ, 1952. **2**: p. 1271-86.
10. Doll, R. and R. Peto, *Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers*. J Epidemiol Community Health, 1978. **32**(4): p. 303-13.
11. Lubin, J.H., et al., *Patterns of lung cancer risk according to type of cigarette smoked*. Int J Cancer, 1984. **33**(5): p. 569-76.
12. Doll, R., et al., *Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors*. Bmj, 1994. **309**(6959): p. 901-11.
13. Martinet, Y. and A. Bohadana, *Le tabagisme : de la prévention au sevrage*. Abrégés. 1997, Paris: Masson.
14. Menard, O., et al., *Radon et cancer bronchique primitif*. Rev Mal Respir, 1994. **11**(6): p. 531-45.
15. Pershagen, G., et al., *Residential radon exposure and lung cancer in Sweden*. N Engl J Med, 1994. **330**(3): p. 159-64.
16. Moulin, J.J., *A meta-analysis of epidemiologic studies of lung cancer in welders*. Scand J Work Environ Health, 1997. **23**(2): p. 104-13.
17. Mountain, C.F., *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1710-7.
18. Martini, N., et al., *Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement*. Ann Thorac Surg, 1994. **58**(5): p. 1447-51.
19. Pearson, F.G., *Current status of surgical resection for lung cancer*. Chest, 1994. **106**(6 Suppl): p. 337S-339S.
20. Walsh, G.L., et al., *Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective?* Ann Thorac Surg, 1995. **60**(6): p. 1563-70; discussion 1570-2.
21. Pairolero, P.C., et al., *Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease*. Ann Thorac Surg, 1984. **38**(4): p. 331-8.
22. Morton, H.J.V., *tobacco smoking and pulmonary complications after surgery*. Lancet, 1944. **1**: p. 368-70.
23. Dales, R.E., et al., *Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery*. Chest, 1993. **104**(1): p. 155-9.
24. Ishida, T., et al., *Long-term results of operation for non-small cell lung cancer in the elderly*. Ann Thorac Surg, 1990. **50**(6): p. 919-22.
25. Inoue, K., et al., *Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **116**(3): p. 407-11.
26. Gail, M.H., et al., *Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group*. Cancer, 1984. **54**(9): p. 1802-13.
27. Lipford, E.H., 3rd, et al., *Prognostic factors in surgically resected limited-stage, nonsmall cell carcinoma of the lung*. Am J Surg Pathol, 1984. **8**(5): p. 357-65.
28. Sorensen, J.B. and J.H. Badsberg, *Prognostic factors in resected stages I and II adenocarcinoma of the lung. A multivariate regression analysis of 137 consecutive patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **99**(2): p. 218-26.

29. Vansteenkiste, J.F., et al., *Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases*. Leuven Lung Cancer Group. *Ann Thorac Surg*, 1997. **63**(5): p. 1441-50.
30. van Velzen, E., et al., *Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2 N1 M0 non-small cell lung carcinoma*. *Ann Thorac Surg*, 1997. **63**(5): p. 1436-40.
31. Jefferson, M.F., et al., *'Tumour volume' as a predictor of survival after resection of non-small-cell lung cancer (NSCLC)*. *Br J Cancer*, 1996. **74**(3): p. 456-9.
32. Ichinose, Y., et al., *Is T factor of the TNM staging system a predominant prognostic factor in pathologic stage I non-small-cell lung cancer ? A multivariate prognostic factor analysis of 151 patients*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. **106**(1): p. 90-4.
33. Rice, T.W., et al., *Prognostic significance of flow cytometry in non-small-cell lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. **106**(2): p. 210-7.
34. Harpole, D.H., Jr., et al., *A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression*. *Cancer Res*, 1995. **55**(1): p. 51-6.
35. Duarte, I.G., et al., *Angiogenesis as a predictor of survival after surgical resection for stage I non-small-cell lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. **115**(3): p. 652-8; discussion 658-9.
36. Matsuyama, K., et al., *Tumor angiogenesis as a prognostic marker in operable non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg*, 1998. **65**(5): p. 1405-9.
37. Angeletti, C.A., et al., *Prognostic significance of tumoral angiogenesis in completely resected late stage lung carcinoma (stage IIIA-N2). Impact of adjuvant therapies in a subset of patients at high risk of recurrence*. *Cancer*, 1996. **78**(3): p. 409-15.
38. Fontanini, G., et al., *Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and microvessel count are independent prognostic indicators of survival*. *Clin Cancer Res*, 1998. **4**(1): p. 241-9.
39. Lucchi, M., et al., *Tumor angiogenesis and biologic markers in resected stage I NSCLC*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997. **12**(4): p. 535-41.
40. Alama, A., et al., *Thymidine labelling index as prognostic factor in resected non-small cell lung cancer*. *Eur J Cancer*, 1990. **26**(5): p. 622-5.
41. Harpole, D.H., Jr., et al., *Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence*. *Cancer*, 1995. **76**(5): p. 787-96.
42. Fujisawa, T., et al., *Blood and lymphatic vessel invasion as prognostic factors for patients with primary resected nonsmall cell carcinoma of the lung with intrapulmonary metastases*. *Cancer*, 1995. **76**(12): p. 2464-70.
43. Kessler, R., et al., *Blood vessel invasion is a major prognostic factor in resected non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **62**(5): p. 1489-93.
44. Brechot, J.M., et al., *Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected nonsmall cell lung carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free and overall survival*. *Cancer*, 1996. **78**(10): p. 2111-8.
45. Williams, D.E., et al., *Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1981. **82**(1): p. 70-6.
46. Graziano, S.L., et al., *The prognostic significance of neuroendocrine markers and carcinoembryonic antigen in patients with resected stage I and II non-small cell lung cancer*. *Cancer Res*, 1994. **54**(11): p. 2908-13.
47. Foucher, P., et al., *Age and prognosis of non-small cell lung cancer. Usefulness of a relative survival model*. *Eur J Cancer*, 1993. **29A**(13): p. 1809-13.
48. Benichou, J., et al., *Facteurs pronostiques du cancer du poumon opéré non à petites cellules: étude à partir d'un essai thérapeutique randomisé*. *Rev Mal Respir*, 1987. **4**(6): p. 301-9.
49. Moro, D., et al., *CEA, CYFRA21-1 and SCC in non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 1995. **13**(2): p. 169-76.
50. Brechot, J.M., et al., *Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study of 116 patients*. *Eur J Cancer*, 1997. **33**(3): p. 385-91.
51. Niklinski, J., et al., *Diagnostic and prognostic value of the new tumour marker CYFRA 21-1 in patients with squamous cell lung cancer*. *Eur Respir J*, 1995. **8**(2): p. 291-4.
52. Pujol, J.L., et al., *Cytokeratins as serum markers in lung cancer: a comparison of CYFRA 21-1 and TPS*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **154**(3 Pt 1): p. 725-33.
53. Quoix, E., *Intérêt des marqueurs tumoraux sériques pour la détection des récives*. *Rev Mal Respir*, 1997. **14 Suppl 3**: p. S27-9.

54. Lanzotti, V.J., et al., *Survival with inoperable lung cancer: an integration of prognostic variables based on simple clinical criteria*. *Cancer*, 1977. **39**(1): p. 303-13.
55. Stanley, K.E., *Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 1980. **65**(1): p. 25-32.
56. Pater, J.L. and M. Loeb, *Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung: a multivariate analysis*. *Cancer*, 1982. **50**(2): p. 326-31.
57. Ruckdeschel, J.C., et al., *A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 1986. **4**(1): p. 14-22.
58. O'Connell, J.P., et al., *Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 1986. **4**(11): p. 1604-14.
59. Sakurai, M., et al., *Prognostic factors in non-small cell lung cancer: multiregression analysis in the National Cancer Center Hospital (Japan)*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1987. **113**(6): p. 563-6.
60. Sorensen, J.B., J.H. Badsberg, and J. Olsen, *Prognostic factors in inoperable adenocarcinoma of the lung: a multivariate regression analysis of 259 patients*. *Cancer Res*, 1989. **49**(20): p. 5748-54.
61. Bonomi, P., et al., *Pre-treatment prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer patients receiving combined modality treatment*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **20**(2): p. 247-52.
62. Albain, K.S., et al., *Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience*. *J Clin Oncol*, 1991. **9**(9): p. 1618-26.
63. Paesmans, M., et al., *Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party*. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(5): p. 1221-30.
64. Muers, M.F., P. Shevlin, and J. Brown, *Prognosis in lung cancer: physicians' opinions compared with outcome and a predictive model*. *Thorax*, 1996. **51**(9): p. 894-902.
65. Takigawa, N., et al., *Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation*. *Lung Cancer*, 1996. **15**(1): p. 67-77.
66. Pastorino, U., et al., *Immunocytochemical markers in stage I lung cancer: relevance to prognosis*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(8): p. 2858-65.
67. Palomares, M.R., et al., *Gender influence on weight-loss pattern and survival of nonsmall cell lung carcinoma patients*. *Cancer*, 1996. **78**(10): p. 2119-26.
68. Kaasa, S., A. Mastekaasa, and E. Lund, *Prognostic factors for patients with inoperable non-small cell lung cancer, limited disease. The importance of patients' subjective experience of disease and psychosocial well-being*. *Radiother Oncol*, 1989. **15**(3): p. 235-42.
69. Hespanhol, V., et al., *Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 1995. **13**(3): p. 253-67.
70. Fry, W.A., H.R. Menck, and D.P. Winchester, *The National Cancer Data Base report on lung cancer*. *Cancer*, 1996. **77**(9): p. 1947-55.
71. Graham, M.V., et al., *Comparison of prognostic factors and survival among black patients and white patients treated with irradiation for non-small-cell lung cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 1992. **84**(22): p. 1731-5.
72. Charloux, A., et al., *Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 1997. **17**(1): p. 123-34.
73. Graziano, S.L., et al., *The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 1989. **7**(10): p. 1398-406.
74. Carles, J., et al., *Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 1993. **10**(3-4): p. 209-19.
75. Espinosa, E., et al., *Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 1995. **12**(1-2): p. 67-76.
76. Yoshino, I., et al., *Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg*, 1996. **62**(4): p. 1021-5.
77. Graham, A.N., et al., *Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. **117**(2): p. 246-51.
78. Riquet, M., et al., *Factors determining survival in resected N2 lung cancer*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1995. **9**(6): p. 300-4.
79. Riquet, M., et al., *Prognostic value of T and N in non small cell lung cancer three centimeters or less in diameter*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997. **11**(3): p. 440-3; discussion 443-4.
80. Koike, T., et al., *Clinical analysis of small-sized peripheral lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. **115**(5): p. 1015-20.

81. McKenna, R.J., Jr., et al., *Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer*. Chest, 1985. **88**(2): p. 206-10.
82. Riquet, M., G. Hidden, and B. Debesse, *Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989. **97**(4): p. 623-32.
83. Ginsberg, R.J. and L.V. Rubinstein, *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): p. 615-22; discussion 622-3.
84. Izbicki, J.R., et al., *Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. A prospective study*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **104**(2): p. 413-20.
85. Lewis, J.W., Jr., et al., *Can computed tomography of the chest stage lung cancer? Yes and no*. Ann Thorac Surg, 1990. **49**(4): p. 591-5; discussion 595-6.
86. Gdeedo, A., et al., *Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma*. Eur J Cardiothorac Surg, 1997. **12**(2): p. 224-7.
87. Mountain, C.F. and C.M. Dresler, *Regional lymph node classification for lung cancer staging*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1718-23.
88. Schirren, J., et al., *Chirurgie du carcinome bronchique avec envahissement nodulaire médiastinal*. Ann Chir, 1994. **48**(9): p. 852-61.
89. Pearson, F.G., et al., *Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1982. **83**(1): p. 1-11.
90. van Klaveren, R.J., et al., *Prognosis of unsuspected but completely resectable N2 non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg, 1993. **56**(2): p. 300-4.
91. Martini, N., et al., *Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **86**(5): p. 646-53.
92. Roeslin, N., et al., *Irradiation complémentaire pour cancer bronchique*. Ann Chir, 1986. **40**(2): p. 89-95.
93. Regnard, J.F., et al., *Results of resection for bronchogenic carcinoma with mediastinal lymph node metastases in selected patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 1991. **5**(11): p. 583-6; discussion 587.
94. Bulzebruck, H., et al., *Validation of the TNM classification (4th edn) for lung cancer: first results of a prospective study of 1086 patients with surgical treatment*. Eur J Cardiothorac Surg, 1991. **5**(7): p. 356-62.
95. Roeslin, N., et al., *Résultats de la chirurgie du cancer bronchique non anaplasique. Analyse critique de la survie*. Ann Chir, 1987. **41**(6): p. 469-73.
96. Martini, N., et al., *Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **109**(1): p. 120-9.
97. Martini, N., et al., *Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases*. Ann Surg, 1983. **198**(3): p. 386-97.
98. Ginsberg, R.J., et al., *Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **86**(5): p. 654-8.
99. Roeslin, N. and G. Morand, *Complications et mortalité de la chirurgie du cancer bronchique*. Rev Pneumol Clin, 1992. **48**(5): p. 231-6.
100. Stephan, F., et al., *Pulmonary complications following lung resection*. Chest, 2000. **118**(5): p. 1263-70.
101. Le Bourgeois, J.P., J. Chavaudra, and F. Eschwege, *Radiothérapie oncologique*, ed. Hermann: Science et pratique médicales.
102. Fletcher, G.H., *Clinical dose response curves of human malignant epithelial tumours*. Br J Radiol, 1973. **46**(542): p. 151.
103. Perez, C.A., et al., *Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group*. Cancer, 1982. **50**(6): p. 1091-9.
104. ICRU, *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam therapy*. 1993, International Commission on Radiation Units and Measurements: Bethesda.
105. ICRU, *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam therapy (supplement to ICRU 50)*. 1999, International Commission on Radiation Units and Measurements: Bethesda.
106. Mornex, F., et al., *Radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules : définitions des volumes, sélection des patients. Recommendations de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Workshop, Annecy, 1998*. Cancer Radiother, 1998. **2**(5): p. 579-89.
107. Nestle, U., et al., *18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(3): p. 593-7.
108. Vaylet, F., et al., *Apport de la tomographie par émission de positons à la radiothérapie thoracique*. Cancer Radiother, 2000. **4**(Suppl 1): p. 13s-6s.

109. Vanuytsel, L.J., et al., *The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer*. *Radiother Oncol*, 2000. **55**(3): p. 317-24.
110. Giraud, P., et al., *CT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **49**(5): p. 1249-57.
111. Giraud, P., et al., *Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(4): p. 1015-24.
112. Chan, R., *In regard to Giraud et al.: Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning*. *IJROBP* 2000;48:1015-1024. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(4): p. 1086; author reply 1086-7.
113. Ross, C.S., et al., *Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. **18**(3): p. 671-7.
114. Giraud, P., et al., *Conformal radiotherapy (CRT) planning for lung cancer: analysis of intrathoracic organ motion during extreme phases of breathing*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **51**(4): p. 1081-92.
115. Ekberg, L., et al., *What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer?* *Radiother Oncol*, 1998. **48**(1): p. 71-77.
116. Seppenwoolde, Y., et al., *Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(4): p. 822-34.
117. Erridge, S.C., et al., *Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer*. *Radiother Oncol*, 2003. **66**(1): p. 75-85.
118. Van de Steene, J., et al., *Electronic portal imaging with on-line correction of setup error in thoracic irradiation: clinical evaluation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **40**(4): p. 967-76.
119. Essapen, S., et al., *Accuracy of set-up of thoracic radiotherapy: prospective analysis of 24 patients treated with radiotherapy for lung cancer*. *Br J Radiol*, 2002. **75**: p. 162-9.
120. Halperin, R., et al., *Setup reproducibility in radiation therapy for lung cancer: a comparison between T-bar and expanded foam immobilization devices*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **43**(1): p. 211-6.
121. Rosenman, J.G., et al., *High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(2): p. 348-56.
122. Lagerwaard, F.J., et al., *Has 3-D conformal radiotherapy (3D CRT) improved the local tumour control for stage I non-small cell lung cancer?* *Radiother Oncol*, 2002. **63**(2): p. 151-7.
123. Graham, M.V., et al., *Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **33**(5): p. 993-1000.
124. Armstrong, J., et al., *Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer*. *Radiother Oncol*, 1997. **44**(1): p. 17-22.
125. Sibley, G.S., et al., *The treatment of stage III nonsmall cell lung cancer using high dose conformal radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. **33**(5): p. 1001-7.
126. Mornex, F., et al., *Volume tumoral macroscopique et volume cible anatomoclinique en radiothérapie : cancer bronchique*. *Cancer Radiother*, 2001. **5**(5): p. 659-70.
127. Bonner, J.A., et al., *Frequency of noncontiguous lymph node involvement in patients with resectable nonsmall cell lung carcinoma*. *Cancer*, 1999. **86**(7): p. 1159-64.
128. Robertson, J.M., et al., *Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(5): p. 1079-85.
129. Sibley, G.S., et al., *Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **40**(1): p. 149-54.
130. Cheung, P.C., et al., *Involved-field radiotherapy alone for early-stage non-small-cell lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(3): p. 703-10.
131. Rosenzweig, K.E., et al., *Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(3): p. 681-5.
132. Krol, A.D., et al., *Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation?* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. **34**(2): p. 297-302.
133. Senan, S., et al., *Can elective nodal irradiation be omitted in stage III non-small-cell lung cancer? Analysis of recurrences in a phase II study of induction chemotherapy and involved-field radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **54**(4): p. 999-1006.
134. Giraud, P., et al., *Estimation de la probabilité d'envahissement tumoral médiastinal : une définition statistique du volume cible anatomoclinique pour la radiothérapie conformationnelle des cancers bronchiques non à petites cellules ?* *Cancer Radiother*, 2001. **5**(6): p. 725-36.

135. Armstrong, J.G., *Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer*. Br J Radiol, 1998. **71**(846): p. 587-94.
136. Wong, J.W., et al., *The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(4): p. 911-919.
137. Hanley, J., et al., *Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors: the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(3): p. 603-11.
138. Rosenzweig, K.E., et al., *The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **48**(1): p. 81-7.
139. Garcia, R., et al., *Radiothérapie des cancers du poumon: le bocage en inspiration sous contrôle spirométrique*. Cancer Radiother, 2002. **6**: p. 30-38.
140. Kim, D.J., et al., *Held-breath self-gating technique for radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(1): p. 43-9.
141. Ford, E., et al., *Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(2): p. 522-531.
142. Damstrup, L. and H.S. Poulsen, *Review of the curative role of radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 1994. **11**(3-4): p. 153-78.
143. Arriagada, R., *Current strategies for radiation therapy in non-small cell lung cancer*. Chest, 1997. **112**(4 Suppl): p. 209S-213S.
144. Durrant, K.R., et al., *Comparison of treatment policies in inoperable bronchial carcinoma*. Lancet, 1971. **1**(7702): p. 715-9.
145. Roswit, B., et al., *The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo*. Radiology, 1968. **90**(4): p. 688-97.
146. Emami, B., et al., *Three-dimensional treatment planning for lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(1): p. 217-227.
147. Hazuka, M.B., et al., *Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung cancer: a retrospective multivariate analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **27**(2): p. 273-84.
148. Cox, J.D., et al., *A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11*. J Clin Oncol, 1990. **8**(9): p. 1543-55.
149. Cox, J.D., et al., *Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **27**(3): p. 493-8.
150. Sause, W.T., et al., *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(3): p. 198-205.
151. Sause, W., et al., *Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group*. Chest, 2000. **117**(2): p. 358-64.
152. Stuschke, M. and H.D. Thames, *Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **37**(2): p. 259-67.
153. Saunders, M.I. and S. Dische, *Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. **19**(5): p. 1211-5.
154. Saunders, M.I., et al., *Experience with CHART*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(3): p. 871-8.
155. Saunders, M., et al., *Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial*. CHART Steering Committee. Lancet, 1997. **350**(9072): p. 161-5.
156. Saunders, M.I., et al., *Experience with dose escalation using CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less) in non-small-cell lung cancer*. Br J Cancer, 1998. **78**(10): p. 1323-8.
157. Saunders, M.I., et al., *Dose-escalation with CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy week-end less) combined with neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2002. **14**(5): p. 352-60.
158. Saunders, M., et al., *Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial*. CHART Steering committee. Radiother Oncol, 1999. **52**(2): p. 137-48.
159. Hayman, J.A., et al., *Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial*. J Clin Oncol, 2001. **19**(1): p. 127-36.

160. Belderbos, J.S., et al., *First results of a phase I/II dose escalation trial in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy*. *Radiother Oncol*, 2003. **66**(2): p. 119-26.
161. Arriagada, R., et al., *ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) plenary: Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients*. *GETCB (Groupe d'Etude et Traitement des Cancers Bronchiques), FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **20**(6): p. 1183-90.
162. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials*. *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*. *Bmj*, 1995. **311**(7010): p. 899-909.
163. Blanke, C., et al., *Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol*. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(6): p. 1425-9.
164. Schaake-Koning, C., et al., *Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(8): p. 524-30.
165. Soresi, E., et al., *A randomized clinical trial comparing radiation therapy v radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer*. *Semin Oncol*, 1988. **15**(6 Suppl 7): p. 20-5.
166. Trovo, M.G., et al., *Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. **24**(3): p. 573-4.
167. Bardet, E., et al., *A phase II trial of radiochemotherapy with daily carboplatin, after induction chemotherapy (carboplatin and etoposide), in locally advanced nonsmall-cell lung cancer: final analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **38**(1): p. 163-8.
168. Kunitoh, H., et al., *Concurrent daily carboplatin and accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy in locally advanced nonsmall cell lung cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(1): p. 103-9.
169. Jeremic, B., et al., *Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(2): p. 452-8.
170. Bishop, J.F., et al., *Radiation and carboplatin combined-modality therapy in non-small cell lung cancer*. *Semin Oncol*, 1994. **21**(3 Suppl 6): p. 91-6.
171. Mornex, F., P. Van Houtte, and J.M. Cosset, *Bases biologiques de l'association chimioradiothérapie, applications aux cancers du poumon*. *Cancer Radiother*, 1997. **1**(1): p. 29-41.
172. Mirimanoff, R.O., *Concurrent chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a review*. *Lung Cancer*, 1994. **11 Suppl 3**: p. S79-99.
173. Dillman, R.O., et al., *A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 1990. **323**(14): p. 940-5.
174. Dillman, R.O., et al., *Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial*. *J Natl Cancer Inst*, 1996. **88**(17): p. 1210-5.
175. Le Chevalier, T., et al., *Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma*. *Lung Cancer*, 1994. **10 Suppl 1**: p. S239-44.
176. Van Houtte, P., et al., *Induction chemotherapy with cisplatin, etoposide and vindesine before radiation therapy for nonsmall-cell lung cancer. A randomized study*. *Antibiot Chemother*, 1988. **41**: p. 131-7.
177. Gregor, A., et al., *Radical radiotherapy and chemotherapy in localized inoperable non-small-cell lung cancer: a randomized trial*. *J Natl Cancer Inst*, 1993. **85**(12): p. 997-9.
178. Crino, L., et al., *Induction chemotherapy plus high-dose radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer*. *Ann Oncol*, 1993. **4**(10): p. 847-51.
179. Le Chevalier, T., et al., *Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients*. *J Natl Cancer Inst*, 1991. **83**(6): p. 417-23.
180. Brodin, O., et al., *Comparison of induction chemotherapy before radiotherapy with radiotherapy only in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the lung. The Swedish Lung Cancer Study Group*. *Eur J Cancer*, 1996. **32A**(11): p. 1893-900.
181. Klastersky, J., et al., *A randomized trial of two platinum combinations in patients with advanced non-small cell lung cancer: a preliminary report*. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Lung Cancer Working Party*. *Semin Oncol*, 1990. **17**(1 Suppl 2): p. 20-4.
182. Furuse, K., et al., *Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(9): p. 2692-9.

183. Jeremic, B., et al., *Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study*. J Clin Oncol, 1996. **14**(4): p. 1065-70.
184. Bonner, J.A., et al., *The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung carcinoma: results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study*. Cancer, 1998. **82**(6): p. 1037-48.
185. Ball, D., et al., *A phase III study of accelerated radiotherapy with and without carboplatin in nonsmall cell lung cancer: an interim toxicity analysis of the first 100 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(2): p. 267-72.
186. Komaki, R., et al., *Induction cisplatin/vinblastine and irradiation vs. irradiation in unresectable squamous cell lung cancer: failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG 4588*. Radiation Therapy Oncology Group. Eastern Cooperative Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(3): p. 537-44.
187. Vokes, E.E., et al., *Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431*. J Clin Oncol, 2002. **20**(20): p. 4191-8.
188. Gandara, D.R., et al., *Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504*. J Clin Oncol, 2003. **21**(10): p. 2004-10.
189. Reboul, F., et al., *[What are the optimal thoracic radiotherapy modalities in limited small cell lung cancer? Review of recent clinical trials.]*. Cancer Radiother, 1999. **3**(6): p. 513-7.
190. Graham, M.V., et al., *Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(2): p. 323-9.
191. Marks, L.B., et al., *Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **39**(3): p. 563-570.
192. Kwa, S.L.S., et al., *Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(1): p. 1-9.
193. Yorke, E.D., et al., *Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(2): p. 329-39.
194. Seppenwoolde, Y., et al., *Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **55**(3): p. 724-35.
195. Anscher, M.S., et al., *Changes in plasma TGF beta levels during pulmonary radiotherapy as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **30**(3): p. 671-6.
196. Vujaskovic, Z. and H.J. Groen, *TGF-beta, radiation-induced pulmonary injury and lung cancer*. Int J Radiat Biol, 2000. **76**(4): p. 511-6.
197. Maguire, P.D., et al., *Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(1): p. 97-103.
198. Hirota, S., et al., *Dosimetric predictors of radiation esophagitis in patients treated for non-small-cell lung cancer with carboplatin/paclitaxel/radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(2): p. 291-5.
199. Dirkx, M.L., et al., *Beam intensity modulation for penumbra enhancement in the treatment of lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(2): p. 449-54.
200. Dirkx, M.L. and B.J. Heijmen, *Beam intensity modulation for penumbra enhancement and field length reduction in lung cancer treatments: a dosimetric study*. Radiother Oncol, 2000. **56**(2): p. 181-8.
201. Brugmans, M.J., et al., *Beam intensity modulation to reduce the field sizes for conformal irradiation of lung tumors: a dosimetric study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **43**(4): p. 893-904.
202. van Sornsen de Koste, J., et al., *An evaluation of two techniques for beam intensity modulation in patients irradiated for stage III non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2001. **32**(2): p. 145-53.
203. Derycke, S., et al., *Non-coplanar beam intensity modulation allows large dose escalation in stage III lung cancer*. Radiother Oncol, 1997. **45**(3): p. 253-61.
204. Derycke, S., et al., *Conformal radiotherapy of Stage III non-small cell lung cancer: a class solution involving non-coplanar intensity-modulated beams*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(4): p. 771-7.



**VI. ANNEXES**



### Appendix A. Charlson Comorbidity Index (+ optional age addition) [12]

Rating instructions: enclosed

Rating helps: weights included on scale

Option: age adjustment

Author's 1999 address: Dr Mary Charlson, Cornell Medical College, 515 E 71st Street, New York, NY 10021, USA

Tel.: +1-212-746-1607; E-mail address: mecharl@mail.med.cornell.edu

#### CHARLSON COMORBIDITY INDEX

Comorbidity	Present	Points
Myocardial infarct		1
Congestive heart failure		1
Peripheral vascular disease		1
Cerebrovascular disease (except hemiplegia)		1
Dementia		1
Chronic pulmonary disease		1
Connective tissue disease		1
Ulcer disease		1
Mild liver disease		1
Diabetes (without complications)		1
Diabetes with end organ damage		2
Hemiplegia		2
Moderate or severe renal disease		2
2nd Solid tumor (non metastatic)		2
Leukaemia		2
Lymphoma, Multiple myeloma . . .		2
Moderate or severe liver disease		3
2nd Metastatic solid tumor		6
AIDS		6

Comments:

Total points: \_\_\_\_\_

#### Optional extension

Age	Present	Score
50-59		1
60-69		2
70-79		3
80-89		4
90-99		5

Total combined score (comorbidity + age): \_\_\_\_\_

## PROCEDURES DE DOSIMÉTRIE – POUMON TRAITEMENTS D'INTENTION CURATIVE

### 1. INDICATIONS ET DOSES DE PRESCRIPTION

Les associations radiochimiothérapiques concernent la majorité des traitements des tumeurs localisées. Les oesophagites sévères seront probablement plus fréquentes avec les chimiothérapie concomitante à dose conventionnelles : la prise en charge est précisée plus loin.

*Le volume-cible CTV2 est défini comme la tumeur visible le jour du scanner de centrage et les aires ganglionnaires initialement envahies. Les zones d'atélectasie et les troubles de ventilation ne sont pas irradiés.*

*Un volume-cible prophylactique CTVN0 est défini comme les aires ganglionnaires voisines des ganglions envahis dans la classification TNM/AJCC des aires ganglionnaires médiastinales (UICC 1997)*

**Protocoles pour les patients atteints de cancer bronchopulmonaire primitif non à petites cellules** : de préférence 5 faisceaux  
CTV2 : 54-66 Gy / 28-30 fractions, CTVN0 : 44 Gy/22 fr, dose nominale moelle 36 Gy

- patients CHU-CAV : cisplatine –VP16 sem 1 et 5, début un lundi , sans horaire (64 Gy, SWOG 9504)
  - patients de l'essai CRG NPCIII : carboplatine quotidien, une heure avant la séance ( 66 Gy Douillard).
  - patients d'autres structures, maintient selon concertation de cisplatine quotidien 1 heure avant séance.
- Si patient âgé ou éloigné , possibilité de split-course avec cisplatine quotidien CTV2+N0 30 Gy/ 10 fr -15 jours de repos –25 Gy/10 fr (CTV2).

**Protocoles pour les patients atteints de cancer bronchopulmonaire primitif non à petites cellules** : de préférence 5 faisceaux  
CTV2 : 56-70 Gy / 28-30 fractions si les contraintes de toxicité le permettent, CTVN0 : 44 Gy/22 fr, dose nominale moelle 40 Gy.

**Protocoles pour les patients atteints de cancer bronchopulmonaire primitif non à petites cellules** :

- CTV lit opératoire médiastinal N1 ou N2 : 50 Gy / 25 fractions par 3 ou 4 champs, dose nominale moelle 40 Gy
- Si chimiothérapie concomitante dans l'essai LOR NPC2, taxotère hebdomadaire, lundi ou mardi ou mercredi, une heure avant la séance, prévoir une dose nominale à la moelle limitée à 36 Gy.
- Si recoupe + complément par 2 champs non opposés 12,5 Gy/5f/1 semaine
  - Si CTV pari pour T3 N0 : 45 Gy/25 fr/ 5 semaines

**Protocoles pour les patients atteints de cancer bronchopulmonaire primitif non à petites cellules** : de préférence 5 faisceaux

Patients du CHU-CAV , deux possibilités sont discutées en CCT selon l'âge (<70 ans), l'état général, le volume tumoral

- Soit CTV2 : 45 Gy bifractionné, 2X 1,5 Gy/jour/ 3 semaines avec Cisplatine-VP16 la première semaine, CTVN0 :non irradié, dose nominale moelle 36 Gy (Turrisi).
- Soit CTV2 : 56-60 Gy/ 28-30 fr, CTVN0 : 40 Gy/20 fr, dose nominale moelle 36 Gy, avec cisplatine-VP16 semaines 1 et 4, début un lundi ou un mardi ou un mercredi (Choy)

*L' irradiation débute à J29 d'une première cure de chimiothérapie de type PEVEP. Il est prévu 4 cure de cisplatine VP16 au total.*

*Irradiation prophylactique cérébrale : 24 Gy/8 fr durant la radiothérapie médiastinale, hors chimiothérapie.*

**Protocoles pour les patients atteints de cancer bronchopulmonaire primitif non à petites cellules** :

Protocoles maintenus pour les patients d'autres structures que CHU-CAV- 6cures de chimiothérapie  
CTV2 :55 Gy / 22 fr/ 3 séries, CTV N0 : 40 Gy/16 fr /2 séries, moelle 36 Gy / 3 séries

*L' irradiation débute après la 2<sup>ème</sup> ou la 3<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie.*

*Irradiation prophylactique cérébrale : 24 Gy/8 fr durant la2ème série de radiothérapie médiastinale.*

## 2. SIMULATION VIRTUELLE

Aussi souvent que possible.

L'imagerie la plus récente avec un scanner correctement injecté est indispensable.

L'acquisition pour la radiothérapie ne nécessite pas d'injection sauf exception.

*Positionnement* : Barre en T, nouveau plan en projet (Halperin, Roa et al. 1999).

*Acquisition hélicoïdale de 80 coupes de 4mm* débutant au larynx : il faut tout le volume pulmonaire et si possible l'étage sous-diaphragmatique jusqu'au milieu des reins (il n'est pas inutile de vérifier l'intégrité des surrénales le jour du centrage).

*Mise en place de l'isocentre* à la fin de la simulation (mesure de l'écart de repositionnement qui doit être inférieur ou égal à 5 mm.

Une séance blanche est programmée au poste de traitement.

## 3. SIMULATION CONVENTIONNELLE

Uniquement en cas de saturation des simulations virtuelles.

Cette simulation destinée à préparer un isocentre est suivie d'une acquisition scanographique hélicoïdale identique à celle de la simulation virtuelle.

En cas de protocole alterné, le simulateur est utilisé pour contrôler les champs entre deux séries.

## 4. VOLUMES D'INTERET

*Etape préalable au contour* : visualisation en fenêtre médiastinale de l'étage sous diaphragmatique (M surrénale ?), en fenêtre parenchymateuse de la totalité des 2 poumons (M pulmonaire ?, aspect différent du GTV). Il peut être utile selon la clinique de vérifier la fenêtre osseuse.

*Etape de contours* : fenêtre médiastinale, puis passage sur zones d'intérêt en fenêtre pulmonaire.

CTV2 : GTV, CTV T, CTV Np (tous les cm environ), CTV N0 (tous les 2 cm environ). Il est possible d'interpoler les volumes mais le plus raisonnable est de dessiner les volume-cibles sur toutes les coupes

*Etape différée* : Editer les planches de volumes délimités par le médecin, la coupe à l'axe, les DRR.

Le PTV1 comporte le C TVN0 avec une marge de 5mm et le CTV2 (GTVT ET GTV N)avec une marge de 8mm. Il peut y avoir un recoupement des marges mais l'analyse des HDV sera faite sur les volumes séparés(Ekberg, Holmberg et al. 1998).

Le PTV2 est constitué du CTV2 avec une marge de 8mm. En cas de tumeur proche du cœur ou du diaphragme, la mobilité plus importante justifie une augmentation de la marge à 10 mm.

Ces volumes doivent apparaître sur toutes les coupes au besoin par interpolation.

$$\sqrt{\text{marge}^2} = \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \sigma_3^2}$$

$\sigma_1 = 3\text{mm}$  extension microscopique

$\sigma_2 = 5\text{mm}$  erreur de repositionnement

$\sigma_3 =$  valeur variable, mobilité interne

Note : si on considère la marge souhaitable comme la racine de la somme des carrés des incertitudes ,

une marge de 8mm pour le PTV2 permet de couvrir une mobilité interne de 5 à 6 mm, ce qui suffit dans la majorité des cas ; une marge de 5mm est suffisante pour le CTV N0 puisque le volume délimité

*constitue en lui-même la couverture d'une extension microscopique potentielle, et que la mobilité à proximité de la trachée est extrêmement réduite (on ne considère plus que l'erreur de repositionnement).*

La moelle (tous les 2 cm, totalité de l'acquisition) et l'œsophage (tous les 2 cm, totalité de la structure) doivent être interpolés pour que les HDV soient interprétables.

Les poumons sont dessinés automatiquement mais doivent être vérifiés et corrigés.

En principe la tumeur est soustraite du volume pulmonaire par le logiciel (sinon pour des raisons de simplicité, il n'est pas utile de reprendre les contours).

#### 1. CHAMPS D'IRRADIATION : RX DE 10 MV DE PREFERENCE

Les faisceaux et les caches sont déterminés autour des PTV et ne dépendent plus que de la géométrie du faisceau. La marge du CTV au PTV est de 5-8 mm, la pénombre pour des RX de 10MV est fixée à 7mm.

Angles des faisceaux : 5 faisceaux homolatéraux distribués sur 200 à 220° dont 1 faisceaux antérieur. 3 faisceaux peuvent contenir la moelle en totalité ou en partie.

Dans le cas d'une irradiation de 66 Gy, les champs sont réduits à 44 Gy par modification des caches (collimateur multilames).

#### 2. CARTES ISODOSES HABITUELLES (plans de coupes, HDV)

3. Quelle que soit la dose prescrite il faut faire apparaître l'isodose de la dose prescrite, les isodoses +7% et -5% (homogénéité de la dose dans le PTV), les isodoses 40 et 36 Gy pour la moelle, 25 et 20 Gy pour les poumons. Des doses points sont souvent utiles.

Cancers non à petites cellules inopérables pour une dose de 66 Gy

Un seul temps : 69, 66, 63, 60, 50, 45, 40, 36, 25, 20 (carte Dosigray N°4)

Cancers non à petites cellules opérés

Un seul temps : 53, 50, 48, 46, 40, 36, 25, 20, 15

Cancers à petites cellules

1<sup>er</sup> temps : 22, 20, 18, 16, 12, 10, 5 – le 2<sup>ème</sup> temps est identique, la dosimétrie n'est pas refaite.

3<sup>ème</sup> temps : 58, 55, 40, 36, 25, 20, 15

coupes dosimétriques :

Axe des champs, extrémités des faisceaux, + une ou deux autres représentatives

#### 4. CONTRAINTES DOSIMÉTRIQUES

*Dose dans les volumes-cibles comprise entre dose prescrite +7% et dose prescrite – 5%.*

En fin de dosimétrie, éditer les HDV pour les CTV2, CTV2+8, CTVN0, CTVN0+5

*Réduction moelle selon prescription : cf. 1§, HDV souhaitable (même planche que poumons)*

*HDV 2 poumons : (1 planche poumon D/G, 1 planche Poumon D + poumon G)*

En fin de traitement les contraintes sont les suivantes :

V20 (Volume recevant une dose  $\geq 20$  Gy)  $\leq 37\%$

V25 (Volume recevant une dose  $\geq 25$  Gy)  $\leq 30\%$

V20  $\leq 22\%$  si lobectomie,  $\leq 12\%$  si pneumonectomie (souhaitable).

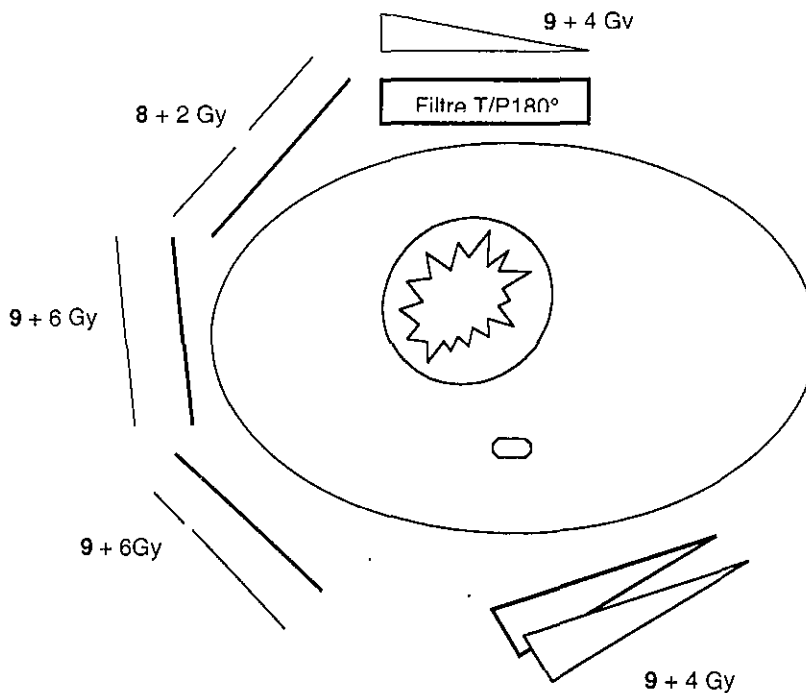
En cas de cancer à petites cellules, la première étape doit laisser une marge par rapport à ces limites :  $V10 \leq 30\%$  pour 20 Gy en protocole alterné.

## 5. DÉMARCHE DOSIMÉTRIQUE

La première étape est une proposition à l'axe avec la répartition suivante :

	F1 0°		F2 180° +/- 10 à 20°		F3 à optimiser		F4 à optimiser		F5 à optimiser	
Doses (Gy)	9	4	9	4	8	2	9	6	9	6
Filtre	T/P 180°	LAT	LAT	LAT						
Moelle	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

L'orientation des faisceaux 3, 4, 5 est choisie de façon à ce que les portes d'entrée ne se recoupent pas et que 2 des orientations permettent d'éviter la moelle. Il peut être utile d'essayer de mettre des filtres sur un ou deux faisceaux, soit au premier temps, soit au deuxième temps mais il n'est pas utile d'ajouter des faisceaux. La variation des pondérations suffit en général à respecter les contraintes dosimétriques.



Les caches sont définis automatiquement :

- de 1 à 5 : sélectionner CTVN0+5mm et CTV2+8mm, appliquer une marge de 7mm pour la pénombre, exclure la moelle avec une marge de 5 mm pour les 2 faisceaux orientés favorablement.
- de 6 à 10 : sélectionner CTV2+8mm, appliquer une marge de 7mm pour la pénombre, exclure la moelle avec une marge de 5 mm pour les 2 faisceaux orientés favorablement.

Il faut prévoir des caches compatibles avec la rotation du collimateur multilame en cas de filtre latéral.

Pour ces dossiers le calcul sera fait avec correction d'hétérogénéité à partir du 1<sup>er</sup> juin 2001 (cf annexe).

Si les HDV pulmonaires sont inacceptables, le CTVN0 n'est pas irradié ; si cela ne suffit pas, la dose totale est réduite à 60 Gy pour un cancer non à petites cellules, à 50 Gy pour un cancer à petites cellules.

Si la technique à 5 faisceaux est inapplicable, il faut parfois utiliser des faisceaux obliques opposés.

*HDV du contour externe :*

Il est souhaitable de mesurer le volume du patient contenu dans l'isodose 95%.

Cela permet de calculer un indice de conformation IC(Knoos, Kristensen et al. 1998) (Oozeer, Chauvet et al. 2000)

Si le PTV est inclus dans le volume traité l'indice de conformité est défini comme le rapport du volume traité au volume cible prévisionnel [ICRU 62,(Chavaudra 1998)

Le volume des isodoses 60 Gy (potentiellement curatif), 45 - 50 Gy (toxicité pour les tissus sains) est probablement également intéressant.

## 6. ÉTAPES À VALIDER

Avant d'éditer toute la dosimétrie et toutes les DRRs, il est préférable de montrer au médecin les HDV pulmonaires et une planche dosimétrique à l'axe avec les faisceaux initialement préparés.

Si ces deux documents sont acceptés, les DRR ou les BEV sont édités et la dosimétrie peut être terminée ; sinon les modifications sont proposées soit par le physicien soit par le médecin.

## 7. RYTHME DES FILMS DE CONTRÔLE

*Simulation virtuelle : séance blanche*

Actuellement 1 contrôle par champ suffit si la marge de repositionnement est respectée.

La trachée doit figurer sur les DRR pour permettre la validation du repositionnement.

Une deuxième planche avec la projection des volumes d'intérêt est utile.

En cas de simulation virtuelle, l'écart entre la positionnement initial et le repositionnement au scanner est généralement connu, et doit être cohérent avec la marge acceptable (5mm).

*Repositionnement incorrect :* faire une image de contrôle 3 jours de suite sur le champ qui pose problème avant de décider un changement définitif, puis refaire un contrôle une semaine plus tard.

**Rappel des données sur les doses de tolérance de différents organes (Emami, Lyman et al. 1991)**

ORGANES	TD 5/5			TD50/5		
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3
Cœur	60	45	40	70	55	50
Œsophage	60	58	55	72	70	68
Plexus brachial	62	61	60	77	76	75
Paroi/cotes	50	-	-	65	-	-
Moelle	50	50	47	70	70	-
	5cm	10cm	20cm	5cm	10cm	20cm
Poumon	45	30	17,5	65	40	24,5

**Risque de pneumopathie radique en fonction de la proportion de poumon recevant plus de 20 Gy - (V<sub>20</sub>)**  
(Graham, Purdy et al. 1999)

% V 20	Pneumopathie grade 2 Toux sévère, fièvre modérée corticoides	pneumopathie grade 3 Fibrose ou pneumonie symptomatiques sévères O2
<25%	4%	0%
25-37%	12%	2%
>37%	30 %	11%

**V<sub>25</sub> maximum conseillé**

Si V<sub>25</sub> >30 % : 38 % de pneumopathies radiques sévères, si V<sub>25</sub> ≤ 30% : 4% de de risque. (Armstrong and McGibney 2000)

**Dose moyenne pulmonaire ≥ 22 Gy** apparition du risque de pneumopathie de grade ≥ 2, dose moyenne ≥ 34 Gy 50% de pneumopathie de grade ≥ 2 (Kwa, Lebesque et al. 1998)

*HDV du contour externe :*

Il est souhaitable de mesurer le volume du patient contenu dans l'isodose 95%.

Cela permet de calculer un indice de conformation IC[Knoos, 1998 #84] [Oozeer, 2000 #31]

Si le PTV est inclus dans le volume traité l'indice de conformité est défini comme le rapport du volume traité au v volume cible prévisionnel [ICRU 62] [Chavaudra, 1998 #195]

Le volume des isodoses 60 Gy (potentiellement curatif), 45 - 50 Gy (toxicité pour les tissus sains) est probablement également intéressant.



RTOG Acute effects	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Esophagus	No change Over baseline	Mild dysphagia or odynophagia/ may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics/ may require soft diet	Moderate dysphagia or odynophagia/ may require narcotic analgesics/ may require puree or liquid diet	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss(>15% from pre-treatment baseline) requiring N-G feeding tube, I.V. fluids or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula

- AJCC and A. J. C. o. Cancer (1997). AJCC cancer staging manual. Philadelphia, Pennsylvania, Lippincott-Raven publishers.
- Armstrong, J. and C. McGibney (2000). "The impact of three-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer." Radiother Oncol **56**(2): 157-67.
- Chavaudra, J. (1998). "[Last ICRU recommendations for the prescription, recording and reporting of external beam therapy]." Cancer Radiother **2**(5): 607-14.
- Ekberg, L., O. Holmberg, et al. (1998). "What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer?" Radiother Oncol **48**(1): 71-7.
- Emami, B., J. Lyman, et al. (1991). "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **21**(1): 109-22.
- Graham, M. V., J. A. Purdy, et al. (1999). "Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC)." Int J Radiat Oncol Biol Phys **45**(2): 323-9.
- Halperin, R., W. Roa, et al. (1999). "Setup reproducibility in radiation therapy for lung cancer: a comparison between T-bar and expanded foam immobilization devices." Int J Radiat Oncol Biol Phys **43**(1): 211-6.
- Knoos, T., I. Kristensen, et al. (1998). "Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index." Int J Radiat Oncol Biol Phys **42**(5): 1169-76.
- Kwa, S. L., J. V. Lebesque, et al. (1998). "Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys **42**(1): 1-9.
- Oozeer, R., B. Chauvet, et al. (2000). "[Dosimetric evaluation of conformal radiotherapy: conformity factor]." Cancer Radiother **4**(3): 207-16.
- UICC and I. U. A. Cancer (1997). TNM Atlas, Springer.

**Risque de pneumopathie radique en fonction de la proportion de poumon recevant plus de 20 Gy - (V20)**

[Graham IJROPB 1999; 45:323]

% V 20	Pneumopathie grade 2 Toux sevère, fièvre modérée corticoides	pneumopathie grade 3 Fibrose ou pneumonie symptomatiques sévères O2
<25%	4%	0%
25-37%	12%	2%
>37%	30 %	11%

**V25 maximum conseillé** [Armstrong Radiother Oncol 2000;56:157-67]

Si V25 >30 % : 38 % de pneumopathies radiques sévères, si V25 ≤ 30% : 4% de de risque.



VU

NANCY, le 26 JUILLET 2003

Le Président de Thèse

Professeur P. BEY

NANCY, le 1<sup>er</sup> octobre 2003

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Mme le Professeur M.C. BENE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 13 OCTOBRE 2003

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET

## RESUME

La radiothérapie externe des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) a longtemps été considérée comme un traitement palliatif. Avec l'avènement de la radiothérapie conformationnelle et de la chimio-radiothérapie, de nouvelles perspectives s'ouvrent. En effet, la radiothérapie conformationnelle, en permettant de délivrer une dose élevée d'irradiation au volume tumoral tout en épargnant au maximum les tissus sains, a permis d'une part d'envisager l'administration de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, et d'autre part de délivrer des doses plus importantes de radiothérapie.

Une première partie consistera en un état des lieux de l'épidémiologie des CBNPC et des différents traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) existants.

Dans une seconde partie, nous rapporterons l'expérience du Centre Alexis Vautrin en matière de radiothérapie conformationnelle des CBNPC, sur une série rétrospective de 80 patients. Avec un suivi médian de 24,9 mois, les médianes de survie globale et de survie spécifiques sont de 13,6 et 14,3 mois respectivement. La survie est nettement influencée par la technique de radiothérapie : 25 mois avec une technique « moderne », contre 12,2 mois en cas de radiothérapie conformationnelle réalisée avec une balistique « classique »,  $p=0,0005$ . Les autres facteurs influençant la survie sont le stade, 21,8 mois pour les stades  $\leq$  IIIA contre 13,3 mois pour les stades IIIB ( $p=0,017$ ), et l'utilisation d'une chimiothérapie concomitante, 19,5 vs 11,5 mois ( $p=0,005$ ). Ces trois facteurs influencent la survie de façon indépendante.

Enfin, une troisième partie étudiera les apports potentiels de la modulation d'intensité en matière de couverture du volume tumoral et d'épargne des tissus sains. Plusieurs plans de traitement seront comparés dans le but de déterminer une balistique type pour le développement futur de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité.

### Titre en anglais :

3D radiotherapy and NSCLC : a retrospective series of 80 patients and perspectives

thèse : MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2003

### Mots clefs :

RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE, RADIOTHERAPIE PAR MODULATION D'INTENSITE, CARCINOMES BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES, CHIMIOOTHERAPIE

### Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy,  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex