

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2002

THESE N° 118/1

RADIOTHERAPIE DU CANCER BRONCHIQUE NON A
PETITES CELLULES : APPORT DE LA TEP AU 18-FDG

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement le 26 avril 2002

Par
Elsa BARONI-LEGRAND
Née le 8 juillet 1973
A Avallon (Yonne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CLAVERE
Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU
Monsieur le Professeur KANTOR
Monsieur le Professeur MELLONI
Monsieur le Professeur VANDROUX
Monsieur le Docteur MONTEIL

Président
Juge
Juge
Juge
Juge
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (CS)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

A Jules,

A Matthieu,

A ma famille,

A tous mes amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE,

Professeur des Universités

Cancérologie Radiothérapie

Praticien hospitalier

Chef de Service

Nous tenons à vous remercier pour votre confiance et vos encouragements. Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Permettez-nous de vous témoigner notre gratitude et notre profond respect.

A NOS JUGES

Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Professeur des Universités

Oncologie Médicale

Praticien hospitalier

Chef de service

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance et notre respect
pour votre enseignement. Nous sommes très sensibles à
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Guy KANTOR

Professeur des Universités

Cancérologie Radiothérapie

Praticien hospitalier

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici
l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Boris MELLONI

Professeur des Universités

Pneumologie

Vous avez spontanément accepté de juger ce travail. Soyez
remercié et veuillez trouver ici l'expression de notre
reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX

Professeur des Universités

Biophysique et Traitement de l'image

Biologiste des hôpitaux

Chef de Service

Doyen de la Faculté de Médecine

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression toute notre reconnaissance.

AU MEMBRE INVITE

Monsieur le Docteur Jacques MONTEIL

Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire

Soyez remercié de votre patience et votre aide dans la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

- Messieurs Yves Triquet, Christian Boutinaud, Jean-Pierre Taupiac et Alain Barussaud, adjoint technique et physiciens des hôpitaux, pour leur aide et leur grande patience,
- Madame le Docteur Béatrix Rhein pour son enseignement,
- Monsieur le Docteur Franck Thouveny,
- toutes les manipulatrices et tous les manipulateurs du service de Radiothérapie,
- les secrétaires des services de Radiothérapie et d'Oncologie Médicale,
- les médecins, infirmières et tout le personnel du service d'Oncologie Médicale.

PLAN

INTRODUCTION

GENERALITES

- I. Rappel anatomique
- II. Epidémiologie du cancer bronchique
- III. Anatomie pathologique
- IV. Bilan d'extension
- V. Système TNM et classification internationale
- VI. Apport de la TEP au 18FDG
- VII. Traitements actuels du CBNPC
- VIII. Problèmes liés à l'irradiation thoracique

NOTRE ETUDE

- I. Objectifs de l'étude
- II. Etude pré-clinique
- III. Matériels et méthode
- IV. Résultats
- V. Conclusions de l'étude
- VI. Discussion

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

INTRODUCTION

Le cancer bronchique est la tumeur maligne la plus fréquente. Son pronostic est sombre : la survie à 5 ans est passée de 6% dans les années soixante à 15% dans les années quatre-vingt dix. Ce cancer représente la première cause de décès par affection maligne chez l'homme dans les pays développés. En France, 20 400 décès par cancer bronchique ont été recensés en 1997.

La chirurgie demeure le traitement de référence, mais elle n'est réalisable que pour environ un quart des patient. Après chirurgie, le taux de survie à 5 ans n'est que de 25%, justifiant la recherche de traitements adjuvants.

La radiothérapie a largement sa place dans ce contexte, surtout en association à la chimiothérapie. Son rôle est essentiel dans la prise en charge des patients inopérables, de façon exclusive ou potentialisée par la chimiothérapie. En situation palliative, elle demeure une arme thérapeutique efficace. Malheureusement, en intention curative, les meilleures associations ne permettent pas de dépasser 18 mois de médiane de survie pour des patients atteints de cancers localement avancés. Les bénéfices en survie obtenus par la radio-chimiothérapie sont la conséquence de la réduction de l'incidence des métastases, alors que le contrôle local reste insuffisant.

Les progrès techniques en radiothérapie visent à améliorer ce contrôle local. L'essor de la radiothérapie conformationnelle montre une volonté de préciser encore plus le volume à traiter, protégeant au maximum les tissus sains et permettant une augmentation des doses au volume cible.

La tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸F FDG, a montré son intérêt en cancérologie, notamment dans le bilan d'extension des cancers bronchiques. Plus sensible et plus spécifique que l'examen tomодensitométrique (TDM ou scanner) pour la détection des adénopathies médiastinales, le bénéfice d'allier ces deux examens est apparu évident dans le cadre de la définition des volumes cibles en radiothérapie.

Le service de médecine nucléaire du C.H.U de Limoges est équipé depuis janvier 1999 d'une caméra TEDC (Tomographie par émission avec détection en coïncidence) permettant la réalisation de ce type d'imagerie. Le développement de la fusion d'image (scanner et TEP) a eu un impact direct sur la prise en charge des patients porteurs de carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

Nous avons cherché, dans ce travail, à évaluer l'apport de la TEP lors de la définition des volumes cibles en cancérologie broncho-pulmonaire. Secondairement, nous nous sommes intéressés aux conséquences de la prise en compte de la TEP dans la définition du plan d'irradiation.

GENERALITES

I. RAPPEL ANATOMIQUE

L'anatomie broncho-pulmonaire et médiastinale est importante à comprendre lorsque l'on veut traiter de façon optimale un CBNPC.

A . L'arbre trachéo-bronchique et le parenchyme pulmonaire (1)

Il assure la ventilation et donc l'inhalation des carcinogènes. La trachée se divise, au niveau de la carène, en bronche souche droite et en bronche souche gauche qui émettent à leur tour des bronches lobaires : supérieure et inférieure à gauche, supérieure, moyenne, et inférieure à droite.

Chacune de ces bronches lobaires se divise ensuite en bronches segmentaires qui ventilent un territoire donné du lobe : les segments (dix dans chaque poumons).

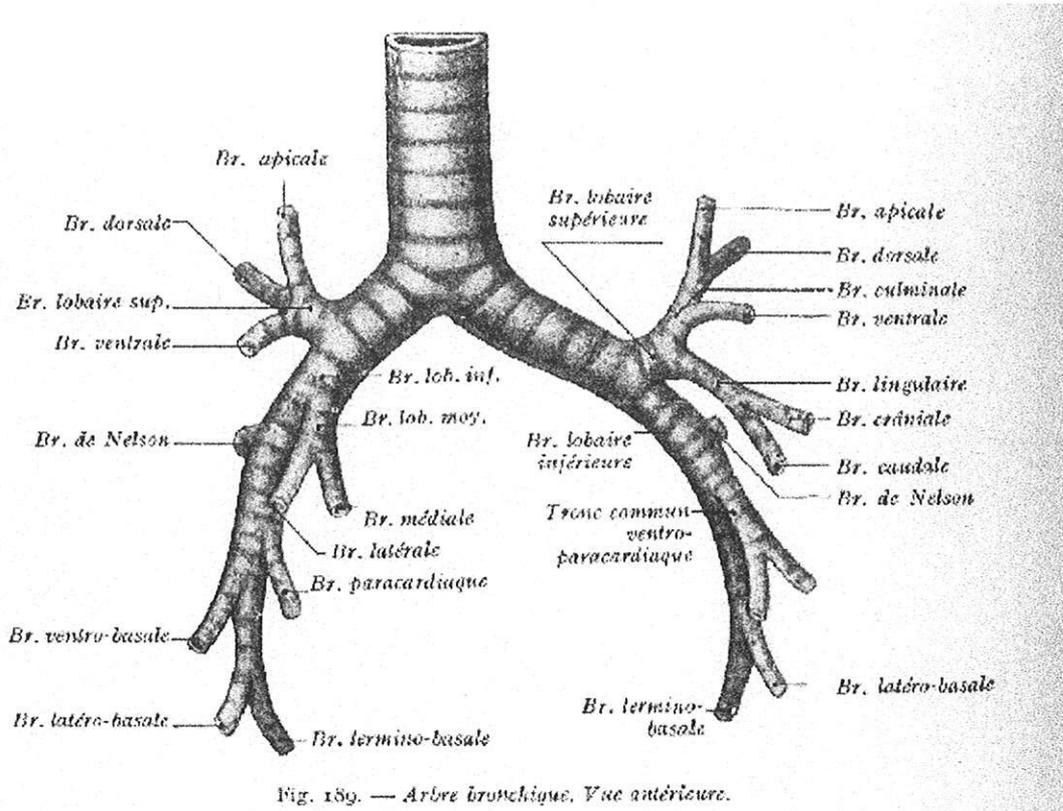
Le territoire apical du lobe supérieur gauche est également appelé *culmen*, sa partie moyenne la *lingula*. Les segments apicaux des lobes inférieurs sont dits de *Nelson*.

La ramification se poursuit en bronchioles qui donneront des bronchioles terminales.

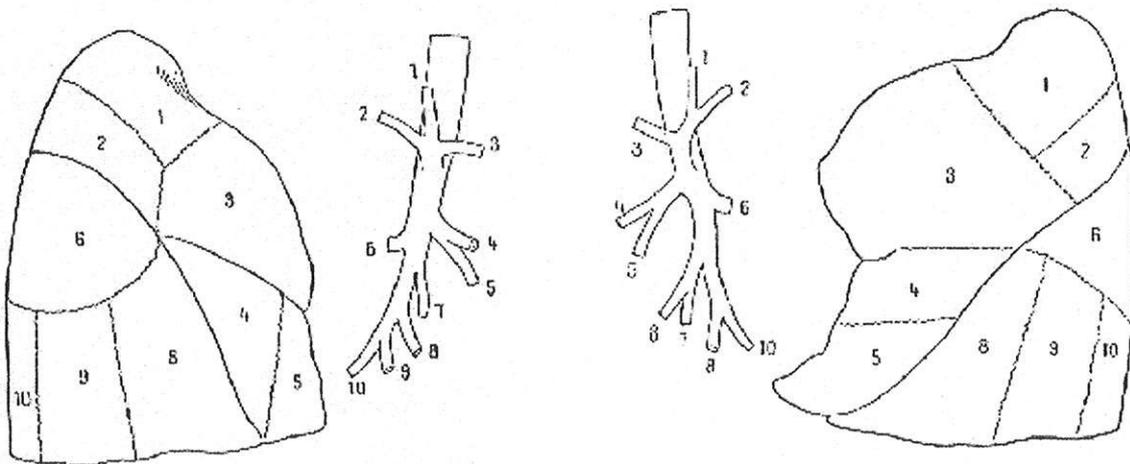
Les plèvres entourent les poumons et forment les scissures interlobaires. A gauche, il n'existe qu'une grande scissure interlobaire, qui sépare le lobe supérieur du lobe inférieur. A droite, il existe en plus une petite scissure, horizontale, qui sépare le lobe supérieur du lobe moyen.

Le réseau lymphatique est omniprésent autour des bronchioles et au sein des scissures. La dissémination d'un carcinome passe ainsi rapidement d'un stade local à un stade régional.

Arbre trachéo-bronchique (Rouvière, 1992)



Segments pulmonaires



B . Le médiastin et les chaînes ganglionnaires lymphatiques

Le médiastin est une région anatomique centrale, limitée en haut par la base du cou, latéralement par les plèvres et les poumons, en avant par le plastron sterno costal, en arrière par la colonne vertébrale, et en bas par le diaphragme. Carrefour indispensable, il est aussi complexe. En chirurgie, mais également en radiothérapie, les chaînes ganglionnaires médiastinales se divisent selon leur situation anatomique mais également selon leur territoire de drainage. On décrit donc, de haut en bas (classification de l'American Thoracic Society) (2) :

Ganglions médiastinaux supérieurs

- *groupe 1 : chaîne médiastinale antérieure transverse
- *groupe 2R (pour *Right*) : chaîne médiastinale antérieure droite
- 2L (pour *Left*) : chaîne médiastinale antérieure gauche
- *groupe 3 : chaîne sous pulmonaire (ou rétro trachéale)
- *groupe 4R : chaîne para trachéale droite ou loge de Baréty
- 4L : chaîne para trachéale gauche

Ganglions aortiques

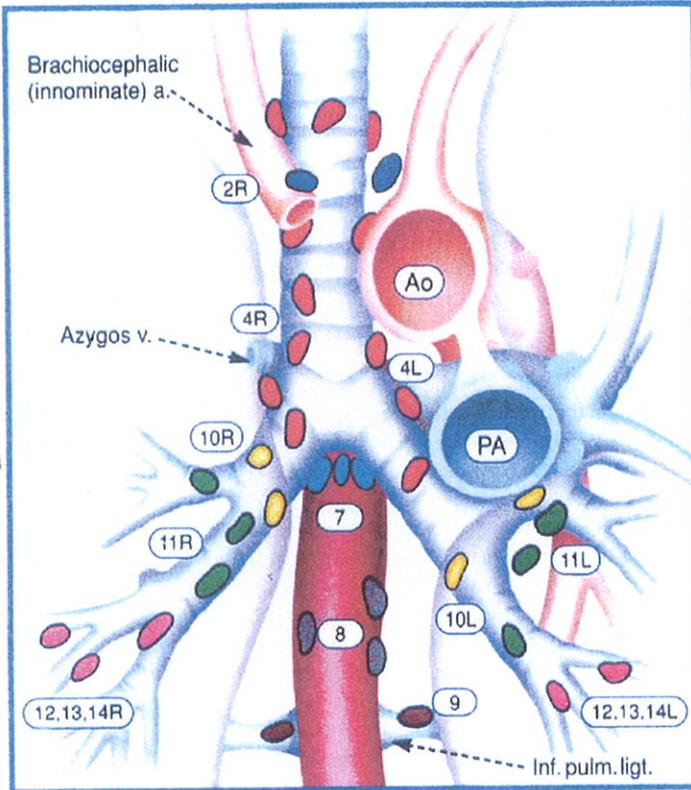
- *groupe 5 : fenêtre aorto pulmonaire (ou sous aortique)
- *groupe 6 : chaîne de la crosse aortique (ou para aortique)

Ganglions médiastinaux inférieurs

- *groupe 7 : chaîne sous et rétro carénaire
- *groupe 8 : chaîne médiastinale postérieure (ou para oesophagienne)
- *groupe 9 : groupe du ligament pulmonaire

Ganglions N1

- *groupe 10 : hilaires
- *groupe 11 : interlobaires
- *groupe 12 : lobaires
- *groupe 13 : segmentaires
- *groupe 14 : sous segmentaires



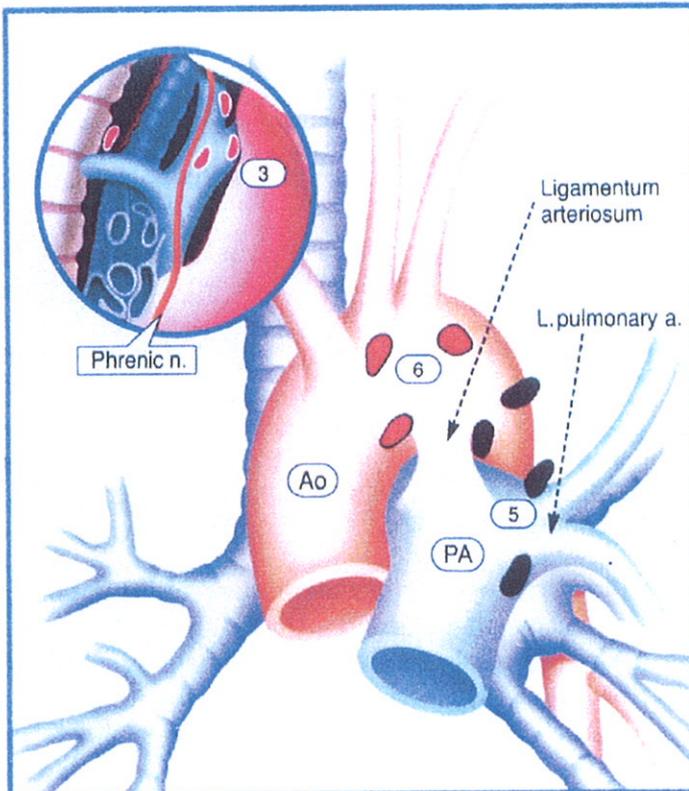
Ganglions Mediastinaux Superieurs

- 1 Mediastinaux hauts situés
- 2 Para trachéaux hauts
- 3 Pré-vasculaires et Rétro trachéaux
- 4 Para tracheaux bas

N₂ = Ipsilateral
 N₃ = Controlateral ou Sus Claviculaire

Ganglions Aortiques

- 5 Sous aortique
- 6 Para aortique (Aorte ascendante ou phrénique)



Ganglions Mediastinaux Inferieurs

- 7 Sous carénaire
- 8 Para oesophagiens (Sous carénaires)
- 9 Ligament pulmonaire

Ganglions N1

- 10 Hilaires
- 11 Interlobaires
- 12 Lobaires
- 13 Segmentaires
- 14 Sous Segmentaires

Cependant, il faut savoir que pour une localisation tumorale donnée, ne correspondront pas un mais plusieurs relais ganglionnaires, qui suivront souvent (mais pas toujours) une logique anatomique. Ainsi, une tumeur lobaire inférieure droite peut donner une métastase ganglionnaire sus-claviculaire gauche, sans que l'on observe d'adénopathie médiastinale.

Le tableau ci-dessous résume les probabilités d'atteinte métastatique des ganglions sus claviculaires en fonction de la localisation tumorale initiale.

tumeur primitive	droit	gauche
LSD	31%	8,50%
LM	2%	1%
LID	7%	0,50%
culmen	1,70%	17%
lingula	1%	0,50%
LIG	2%	4,50%

Légende : L :lobe, S :supérieur, M : moyen, I : inférieur, D : droit, G : gauche.

Au sein du médiastin passent également les troncs vasculaires (l'aorte, les artères et les veines pulmonaires, les veines azygos, les troncs brachio-céphaliques veineux et la veine cave supérieure) et certains nerfs (phréniques, pneumogastrique gauche qui donne le récurrent gauche, et le pneumogastrique droit) ainsi que canal thoracique.

II . EPIDEMIOLOGIE DU CANCER BRONCHIQUE

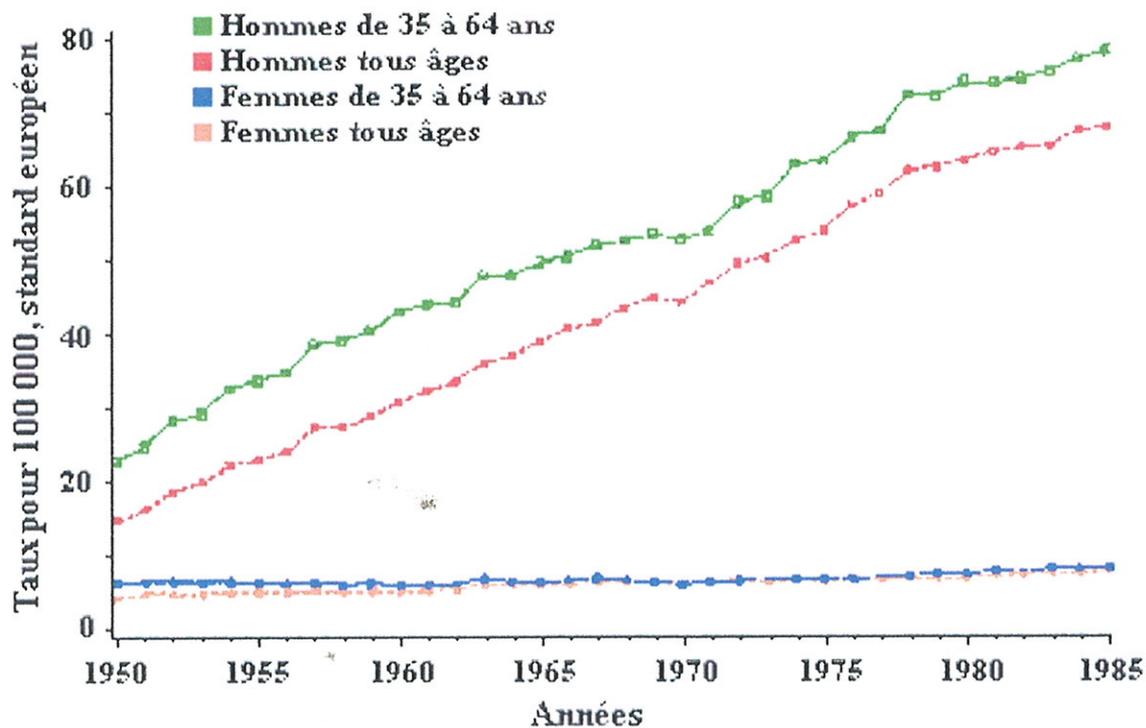
A . Epidémiologie descriptive (3)

En 1995, 21 000 cas de cancer bronchique ont été diagnostiqués en France, concernant (encore) en majorité des hommes (19 000 cas). 700 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde.

L'incidence augmente de 1 à 5% par an selon les pays, de façon plus sensible dans les pays en voie de développement.

La mortalité par cancer bronchique représente en France plus de 4% de la mortalité globale tous sexes confondus, alors qu'il ne représentait que 0,66% en 1950.

L'évolution des taux de mortalité est illustrée par le tableau ci-dessous.



Ce taux de mortalité est de 70/100 000 pour l'homme (15/100 000 en 1950) et de 10/100 000 pour la femme (5/100 000 en 1950). Aux Etats-Unis, le taux était de 30/100 000 en 1990 chez la femme ; le cancer bronchique est actuellement la première cause de décès par cancer devant le cancer du sein.

Une augmentation relative des adénocarcinomes a été observée, en particulier chez les femmes, par rapport aux carcinomes épidermoïdes. Cette modification semble être la conséquence du changement des comportements tabagiques : l'inhalation serait plus profonde du fait d'une composition différente des cigarettes (filtres, tabac blond, diminution des taux de nicotine) (4).

B . Epidémiologie analytique

Le tabagisme est, en effet, depuis 1950, reconnu comme un facteur étiologique du cancer bronchique. Le risque relatif de cancer bronchique primitif (fumeur/non fumeur) est estimé à 22 chez l'homme et 12 chez la femme par l'American Cancer Society Cancer Prevention Study II.

Il semble que le risque s'accroisse plus vite avec la durée effective du tabagisme qu'avec la quantité globale du tabac fumé, exprimée en paquet-années (1 paquet-année=1 paquet par jour pendant un an, ou ½ paquet par jour pendant 2 ans...) L'impact du tabac sur la santé dépend surtout de l'ancienneté de la consommation journalière. Ainsi, pour le risque de cancer bronchique, doubler la quantité journalière de tabac multiplie le risque par deux tandis que doubler la durée de consommation multiplie le risque par vingt.

Le risque de cancer bronchique est augmenté de 26% en cas de tabagisme passif. Ce risque est d'autant plus grand que l'exposition a été plus longue. On sait que l'arrêt du tabac réduit la mortalité et la morbidité de l'ensemble des maladies liées à sa consommation. La conférence de consensus sur l'aide à l'arrêt de la consommation du tabac (5) a publié des recommandations susceptibles de changer les comportements.

Certains autres facteurs favorisants ont été évoqués. Les facteurs environnementaux tels que l'amiante, l'arsenic, le béryllium, le radon, les hydrocarbures, le nickel et le chrome sont probablement impliqués dans la carcinogenèse bronchique mais le tabagisme est un facteur de confusion difficile à contrôler.

Une prédisposition raciale est certaine : à tabagisme égal, un hawaïen a un risque au moins deux fois plus grand qu' un japonais.

Enfin, il est admis que les lésions pulmonaires préexistantes comme les BPCO (broncho-pneumopathies chroniques obstructives), les séquelles de tuberculose, la pathologie interstitielle majorent le risque lié au tabagisme.

III . ANATOMOPATHOLOGIE

Les cancers bronchiques sont dans plus de 95% des cas des tumeurs épithéliales d'origine bronchique (carcinomes bronchogéniques). Les autres types histologiques sont les lymphomes, les sarcomes, les thymomes et les mésothéliomes (6, 7).

A . Carcinomes épidermoïdes

Ils représentent environ 40% des carcinomes broncho-pulmonaires primitifs. Macroscopiquement, il s'agit souvent d'un nodule bombant dans la lumière bronchique et la sténosant. L'extension est volontiers péri-bronchovasculaire. Ils présentent des signes microscopiques de kératinisation.

Il existe quatre variantes : les sous-types papillaire, à cellules claires, à petites cellules (carcinome épidermoïde peu différencié dont la cytologie est différente du carcinome à petites cellules), et basaloïde.

B . Adénocarcinomes

Ces tumeurs représentent 20% de l'ensemble des cancers bronchiques primitifs. L'examen macroscopique met le plus souvent en évidence une tumeur périphérique ou en plein parenchyme sous forme d'un nodule isolé. L'examen histologique révèle des tubes, des massifs glanduliformes, des acini ou des papilles. Ainsi, cinq sous-types sont répertoriés : acineux, papillaire, bronchiolo-alvéolaire, solide ou mixte. Le diagnostic différentiel se pose avec la métastase unique d'un adénocarcinome extra-pulmonaire. Une étude immuno-histochimique peut aider à diagnostiquer l'origine bronchique.

C . Tumeurs neuroendocrines

Leur aspect macroscopique le plus évocateur est une masse médiastino-pulmonaire engainant les bronches. Ces tumeurs se caractérisent par une morphologie particulière et l'expression des marqueurs neuro-endocrines (chromogranine, synaptophysine, Neuron Specific Enolase ou N.S.E). On distingue le carcinoïde typique, le carcinoïde atypique (plus agressif), le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules (architecture neuro-endocrine et cytologie de type « non à petites cellules »), le carcinome à petites cellules, et le carcinome non à petites cellules avec différenciation neuro-endocrine.

D . Carcinomes à grandes cellules

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. On retrouve le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules, le carcinome basaloïde (sans différenciation épidermoïde ou adénocarcinomateuse), le carcinome lymphoépithélial, le carcinome à grandes cellules claires et le carcinome à grandes cellules rhabdoïdes (rares).

En pratique, la distinction se fait entre carcinomes « à petites cellules », et le reste des carcinomes groupés en carcinomes « non à petites cellules » du fait de l'histoire naturelle de ces cancers et de leurs réponses aux traitements.

Globalement, au diagnostic, les carcinomes bronchiques non à petites cellules ou CBNPC représentent 80% de l'ensemble des cancers bronchiques.

IV . BILAN D'EXTENSION (4, 8)

A . Tumeur primitive

Selon les recommandations de l'ATS (American Thoracic Society), la tomodensitométrie (ou scanner) thoracique est l'examen de référence pour le bilan d'extension loco-régionale. Elle distingue une tumeur périphérique d'une tumeur proximale et en évalue sa taille sauf s'il existe une atélectasie associée.

Cependant, sa sensibilité est évaluée à 60% seulement pour différencier un T1T2 d'un T3T4, et les envahissements tumoraux médiastinaux ne sont détectés que dans 60 à 75% des cas. L'IRM est recommandée en cas de tumeur de l'apex (exemple : syndrome de Pancoast Tobias). La fibroscopie bronchique, lorsqu'elle permet de voir la tumeur, évalue sa localisation, mesure la distance par rapport à la carène, révèle l'existence de compressions extrinsèques ou d'autres localisations endobronchiques. Tous ces éléments définissent la classification tumorale. La fibroscopie permet également la réalisation de biopsies voire de séances de laser afin de lever une atélectasie par obstruction bronchique néoplasique.

B . Ganglions lymphatiques

Le scanner thoracique reste l'examen de référence même si sa sensibilité est de l'ordre de 60 à 70% et sa spécificité d'environ 70% pour la détection des adénopathies médiastinales malignes. Un ganglion lymphatique est considéré comme pathologique si son plus petit diamètre est supérieur à 10 mm. Certains auteurs proposent des seuils de positivité variable selon le site ganglionnaire. L'ATS retient 12 mm pour le niveau 7, 10 mm pour les niveaux 4 et 10 droits et 8 mm pour les autres ganglions.

La médiastinoscopie peut être recommandée lorsque des adénopathies sont détectées par le scanner. Il s'agit d'une intervention chirurgicale qui explore le médiastin le long de l'axe trachéo-bronchique. Les adénopathies accessibles sont celles situées au niveau de l'espace pré trachéal, latéro-trachéaux droit et gauche, l'origine des deux bronches souches, l'angle de la carène, le bord supérieur du tronc de l'artère pulmonaire, la crosse de l'azygos, et le versant interne de la région sous aortique (9).

Certains groupes ganglionnaires ne peuvent être atteints au cours d'une médiastinoscopie : ce sont les ganglions para-aortiques, sous-aortiques, para-oesophagiens, pédiculaires et du ligament triangulaire.

Les indications de la médiastinoscopie ne sont pas consensuelles ; elle n'est pas faite à titre systématique en dehors d'essais cliniques. Elle permet un diagnostic histologique lorsque le cancer est évident, différencie les N2 résecables des « gros » N2 invasifs, confirme parfois des N3 suspectés cliniquement.

En fait, certains auteurs conseillent la réalisation d'une médiastinoscopie chez tout patient susceptible d'être opéré car il a été montré que 20% des tumeurs classées N0 à la suite de l'examen TDM étaient en réalité des N2 histologiques.

Dans la mesure où il s'agit d'une méthode diagnostique fiable, elle évalue également, dans des essais en cours, la réponse histologique à un traitement d'induction.

Toutefois, une médiastinoscopie n'est pas dénuée de morbidité et le staging ganglionnaire médiastinal peut être complété par une échographie transoesophagienne voire par une aspiration échoguidée endoscopique à l'aiguille fine, explorant les ganglions paratrachéaux, aortopulmonaires, sous carénares et médiastinaux postérieurs. Cette dernière méthode semble prometteuse avec de très bonnes sensibilité et spécificité, ainsi qu'une très haute précision.

La TEP au 18-FDG, dans le cadre du bilan d'extension loco-régional, offre une sensibilité et une spécificité plus grandes que le scanner. Nous y reviendrons dans le chapitre consacré à ce type d'imagerie.

C . Dissémination métastatique

La radiographie thoracique, l'endoscopie et le scanner thoracique permettent la recherche d'une éventuelle extension métastatique pulmonaire homo- ou controlatérale.

Le scanner thoracique initial doit comporter une exploration des surrénales et des ganglions coeliaques. Le scanner hépatique est recommandé dans le cadre du bilan d'extension à distance, complété par une échographie en cas de doute. Le foie est en effet atteint par des métastases dans 33 à 40% des cas, les surrénales dans 18 à 38% des cas.

Le scanner cérébral est recommandé uniquement en cas de symptomatologie neurologique ou d'altération de l'état général, mais l'incidence croissante des adénocarcinomes et les stades localement avancés s'associent à une plus forte prévalence de métastases cérébrales (15 à 43% des cas).

La scintigraphie osseuse n'est réalisée que s'il existe des douleurs osseuses ou une hypercalcémie ou si la concentration de phosphatases alcalines est élevée. L'atteinte osseuse n'est trouvée que dans 19 à 33% des cas.

V. SYSTEME TNM ET CLASSIFICATION INTERNATIONALE

Ce système date de 1974 mais la classification actuelle a été révisée en 1997 (10).

A . Description

Tx Tumeur non évaluable, ou prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou le lavage bronchique mais non visualisée par l'imagerie ou la bronchoscopie

T0 Absence de tumeur

TIS Carcinome in situ

T1 Tumeur ne dépassant pas 3cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon, ou la plèvre viscérale et sans signe endoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire

T2 Tumeur de plus de 3cm, ou envahissant la bronche souche à une distance d'au moins 2cm de la carène, ou envahissant la plèvre viscérale, ou associée à une atélectasie qui ne s'étend pas au poumon tout entier

T3 Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique, au diaphragme, à la plèvre médiastinale, au péricarde, ou située à moins de 2cm de la carène, ou associée à une atélectasie du poumon entier

T4 Tumeur de toute taille envahissant le médiastin, ou le cœur, ou les gros vaisseaux, ou la trachée, ou la carène, ou l'œsophage, ou les corps vertébraux, ou accompagnée d'un épanchement pleural ou péricardique malin, ou présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux dans le même lobe que la tumeur principale

Nx Ganglions lymphatiques régionaux non évaluables

N0 Pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

N1 Atteinte des ganglions péribronchiques et /ou hilaires homolatéraux

N2 Atteinte des ganglions médiastinaux homolatéraux et /ou sous carénaux

N3 Atteinte des ganglions médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux ou des ganglions scaléniques ou sus-claviculaires homo ou controlatéraux

M0 Pas de signe de métastase à distance

M1 Présence de métastase à distance

Stade	TNM
0	<i>In situ</i>
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0 T1-3 N2 M0
IIIB	Tous T N3 M0 T4 Tous N M0
IV	Tous T Tous N M0

L'extension loco-régionale d'un CBNPC est d'une grande variabilité inter individuelle. La dissémination lymphatique est capitale à comprendre, le rôle pronostique de cette diffusion ainsi que les enjeux thérapeutiques étant majeurs.

B . Critiques

La classification internationale du CBNPC repose sur le système TNM (T pour Tumor, N pour Nodes, M pour Metastase).

Les modifications successives, basées sur des études rétrospectives (10), témoignent de l'hétérogénéité de présentation clinique et du pronostic de cette maladie. Les moyens diagnostiques actuels ne permettent pas encore de définir l'exacte étendue du cancer (afin d'en optimiser le traitement) mais la classification internationale est un outil sur lequel s'appuient tous les essais thérapeutiques.

Les critiques sont nombreuses : on ne peut affirmer, par exemple, qu'une tumeur au contact de l'aorte l'envahit et devient donc non résécable même si, de part sa taille et sa situation, elle serait classée T1. D'autre part, l'atteinte ganglionnaire N2 est très hétérogène : un envahissement massif sera récusé par le chirurgien alors qu'un envahissement microscopique associé à une tumeur classée T4 tirera profit d'une chirurgie curative (11).

Pour ces raisons, certains auteurs (13) séparent les mN2 (pour *minimal* N2) non détectables par imagerie ou par biopsie au stade pré thérapeutique, des cN2 (pour *clinical* N2) diagnostiqués par l'imagerie et/ou la médiastinoscopie. Ainsi, il apparaît que seuls les cN2 tirent profit, en terme de survie, d'une chimiothérapie pré opératoire (12).

Les tumeurs volumineuses, envahissant les structures adjacentes, classées T4, peuvent également se diviser en deux groupes, selon leur résécabilité. Ainsi, un pontage prothétique veineux peut remplacer partiellement la veine cave supérieure si la tumeur l'envahit ; une anastomose trachéo-bronchique sera réalisée si la carène doit être emportée avec la tumeur.

Il persiste cependant un groupe pour lequel toute idée de chirurgie est écartée : pleurésie ou péricardite néoplasique (mais ces atteintes ne sont-elles pas déjà métastatiques ?), atteinte directe du cœur (sauf oreillette gauche), ou de l'œsophage.

Les indications thérapeutiques ne cessent d'évoluer, mais une rémission complète durable passe encore par un traitement incluant une chirurgie à visée curative. La classification internationale s'est donc vue « disséquée » de manière à dégager les groupes de patients pouvant potentiellement bénéficier d'une chirurgie (11).

Stade I	Stade II		Stade III			Stade IV
	A	B	A	B	C	
T1N0 T2N0	T1N1 T2N1	T3N0	T3N1 T1-T3mN2	T4 N0-N2 T1-T3cN2	T4 N0-N3 T1-T4 N3	T1-T4N0-N3M1
Chirurgie initiale				Induction	Pas de chirurgie	

Ce tableau, dont le but est de clarifier les indications thérapeutiques, omet la composante essentielle de la réussite du traitement : le patient. C'est évidemment en tenant compte de son état général (standardisé par le Performans Status de l'OMS), de son âge physiologique, des comorbidités associées, et de ses capacités respiratoires que les indications seront posées.

Ainsi, seulement 25% des patients sont effectivement opérés ; la majorité bénéficie de chimiothérapie et de radiothérapie exclusives. Et si l'extension loco-régionale de la maladie influe peu le choix des cytotoxiques, elle est particulièrement importante dans le plan d'irradiation.

La classification internationale, basée sur des données chirurgicales, devrait sans doute encore évoluer pour intégrer les avancées techniques et thérapeutiques des armes que sont la chimiothérapie et la radiothérapie.

C . Les facteurs pronostiques

Un facteur pronostique, mesuré lors du diagnostic de la maladie, influence l'évolution clinique de l'affection et le devenir du patient.

L'identification de ces facteurs est primordiale pour comparer des groupes homogènes de patients dans les essais cliniques. Le rôle pronostique du stade est majeur car il est le reflet anatomo-clinique de l'extension loco-régionale puis générale du cancer. Le type anatomo-pathologique est également déterminant : le carcinome épidermoïde étant associé à un meilleur pronostic.

Pour les patients opérés, le site ou le nombre de niveaux ganglionnaires envahis, le volume tumoral, le grade de différenciation, l'angiogenèse, l'envahissement des vaisseaux sanguins ou lymphatiques sont cités comme pronostiques. Pour les patients non opérés, comme pour les précédents, trois facteurs sont reconnus par tous les auteurs : l'âge, le sexe, et le *performans status* .

VI. APPORT DE LA TOMOGRAPHIE AU 18 FDG

L'imagerie métabolique est depuis longtemps utilisée en cancérologie, notamment pour l'aide au diagnostic de métastases osseuses. Récemment, l'apparition de la tomographie par émission de positons (TEP) a révolutionné le bilan d'extension des cancers, et certainement la manière d'en appréhender le traitement.

Ce type d'imagerie nécessite un traceur, émetteur de positons (« électrons positifs ») : le fluor 18, produit par un cyclotron, et dont la période physique est de 110 minutes. Le glucose est modifié puis marqué par le fluor et forme le 18 fluorodésoxyglucose (18-FDG) qui est capté par les cellules dans lesquelles il s'accumule car il n'est pas métabolisable. De nombreuses tumeurs solides ont un hypermétabolisme glucidique, le 18-FDG va donc fortement se concentrer en leur sein. Cependant, l'accumulation de 18-FDG n'est pas spécifique à 100% de la pathologie tumorale, l'inflammation, l'infection entraînent également des hyperfixations liées à l'augmentation du métabolisme glucidique (14, 15). Il est aussi important de savoir que certaines tumeurs bien différenciées n'ont pas d'accélération du métabolisme glucidique.

La détection de l'émission de positons par le fluor peut actuellement se faire par trois types de caméras (16) :

- * les tomographes à émission de positons avec détection en coïncidence sur 2 détecteurs de iodure de sodium placés à 180° : TEDC (pour Tomographie par Emission et Détection par Coïncidence) (utilisée à Limoges). Il s'agit de gamma-caméras qui réalisent également des scintigraphies conventionnelles.
- * les tomographes à émission de positons constitués de 6 détecteurs de iodure de sodium : C-PET.
- * les tomographes à émission de positons avec couronne de plusieurs centaines de détecteurs de germanate de bismuth : TEP dédiée.

Les caractéristiques techniques différentes se traduisent par des résultats de détectabilité et de sensibilité plus importantes pour la TEP dédiée, mais au prix d'un coût très supérieur.

Les indications actuelles de la TEP (retenues par l'AMM) comprennent, en cancérologie :

- Le diagnostic de malignité des nodules pulmonaires et le bilan d'extension initial des CBNPC.

- Le bilan d'extension initial des lymphomes Hodgkiniens ou non, leur suivi thérapeutique et la caractérisation des masses résiduelles.

- Le bilan d'extension initial des mélanomes, des cancers ORL.

- La recherche de récurrence et des métastases des cancers colo-rectaux.

D'autres circonstances bénéficieraient de la TEP en cancérologie thoracique, permettant de nouvelles attitudes thérapeutiques : l'évaluation du pronostic, la différenciation des masses résiduelles post-thérapeutiques du tissu tumoral actif, le diagnostic d'une rechute ou encore l'évaluation de l'efficacité d'une chimiothérapie ou de la radiothérapie.

Les données bibliographiques concernant la sensibilité et la spécificité de la TEP dans le bilan d'extension du cancer bronchique rapportent des taux constamment supérieurs à ceux obtenus par le scanner : 86% et 90% contre 60% et 75% respectivement, sur un collectif de 991 patients (17). D'autre part, la valeur prédictive négative de la TEP est excellente : une absence de fixation du FDG indique un non-envahissement ganglionnaire, une chirurgie curative peut donc être envisagée.

Il existe cependant des faux positifs qu'il est important de connaître : la tuberculose, la sarcoïdose, les pneumoconioses, les cicatrices post-chirurgicales et post-radiothérapie, l'histoplasmosse, l'aspergillose, l'actinomycoïose et les foyers infectieux. Une fixation catégorisant une adénopathie de type N3 pourrait indiquer un contrôle biopsique compte tenu des conséquences thérapeutiques.

Les faux négatifs sont représentés par les lésions tumorales inférieures à 1 cm, les tumeurs carcinoïdes et les carcinomes bronchiolo-alvéolaires (16).

En radiothérapie, la TEP a montré son influence directe sur la prise en charge curative ou palliative du patient, en révélant des extensions médiastinales trop importantes ou des métastases pulmonaires, mais l'influence est majeure dans la définition des volumes cibles.

Une étude prospective (18) rapporte l'impact de la TEP dans le bilan de patients atteints de CBNPC : sur 105 malades, 26% se sont révélés métastatiques, et lorsqu'une irradiation exclusive a été indiquée, la TEP a influencé 65% des plans de traitement.

Nestle et al. ont montré, dans une étude rétrospective (19), une diminution des champs d'irradiation grâce à la TEP pour 12 patients sur 34. En cas d'atélectasie, 8 volumes sur 17 ont été modifiés, par comparaison à 3 sur 17 en l'absence d'atélectasie.

Vanuytsel et al. ont analysé les volumes cibles de 73 patients présentant des adénomégalies médiastinales (diagnostiquées par scanner et/ou TEP) : pour 62% des patients, les données de la TEP ont modifié les volumes à irradier (20).

Munley et al. ont montré rétrospectivement que les informations de la TEP influencent les plans d'irradiation pour 12 patients sur 35 (34%) (22).

Pour Kiffer et al. 4 patients sur 15 (26,7%) auraient eu une modification de leurs champs d'irradiation si les données de la TEP avaient été intégrées à la définition des volumes cibles (21).

Il est désormais possible d'améliorer les performances de ce type d'imagerie par superposition d'images métaboliques (TEP) et anatomiques (scanner). Cette fusion d'image augmente la sensibilité et la spécificité de chaque imagerie, utilisée séparément.

Vansteenkiste et al a montré une sensibilité de 93% et une spécificité de 97% par la fusion TEP-scanner dans l'évaluation de l'extension médiastinale des CBNPC sur une étude de 68 patients (16).

En radiothérapie, l'intérêt de la fusion TEP-scanner est de contribuer largement à la définition des volumes cibles, du fait de sa précision spatiale et de sa spécificité. Nous reviendrons plus précisément sur ce point dans le chapitre « DISCUSSION ».

VII . TRAITEMENTS ACTUELS DU CBNPC

La stratégie thérapeutique dépend du stade de la maladie en tenant compte, bien entendu, du patient et de son histoire.

A . La chirurgie

1 . Indications

En l'absence de contre-indication d'ordre fonctionnelle ou générale, les indications opératoires formelles sont les stades IA, IB, IIA, IIB.

Le stade IIIA est un groupe hétérogène, comme cela a été montré précédemment. Pour les tumeurs T3, l'envahissement ganglionnaire N1 ne contre-indique pas un geste chirurgical curatif ; un envahissement ganglionnaire N2 sera, par contre, souvent récusé par les chirurgiens. Cependant, si la tumeur est classée T1N2 ou T2N2, le type d'atteinte ganglionnaire orientera la décision chirurgicale finale. En effet, des adénopathies volumineuses mais libres au sein d'une graisse médiastinale non atteinte, ce qui se rapproche du concept d'un seul « niveau » ganglionnaire atteint (9), pourront être enlevées chirurgicalement de façon satisfaisante (selon des règles carcinologiques). Mais les « gros N2 » ou *bulky*, avec effraction capsulaire et blindage médiastinal ne sont définitivement pas chirurgicaux.

Des indications sont discutées au cas par cas :

certaines tumeurs classées T4, touchant la veine cave supérieure, la trachée à l'origine des bronches souches et même les vertèbres pour certains, tirent bénéfice d'un geste chirurgical en l'absence d'envahissement ganglionnaire.

les N3 sont opérés par certains chirurgiens qui réalisent un curage ganglionnaire controlatéral.

des métastases uniques (cérébrale ou surrénalienne en général) font aussi l'objet d'exérèse avec de rares cas de survie prolongée.

2 . Le geste chirurgical

Il est réalisé par un chirurgien spécialisé, sous anesthésie générale, avec intubation sélective de façon à ce que le poumon soit affaissé. La voie d'abord est une thoracotomie postéro-latérale ou axillaire ou antérieure voire une mini thoracotomie vidéoassistée.

Lorsqu'elle est possible, la résection chirurgicale systématisée de la tumeur primitive (c'est à dire la lobectomie) associée à un curage ganglionnaire médiastinal est la règle. La pneumonectomie est parfois nécessaire, compte tenu de l'extension tumorale. Il a en effet été montré qu'une résection limitée (*wedge resection*), segmentaire, est associée à un plus fort taux de récurrence locale et à une augmentation significative du risque de décès par cancer (23).

Cependant, pour des stades précoces de la maladie, une résection tumorale économique par vidéothoracoscopie peut être proposée quand la fonction respiratoire contre indique la chirurgie (VEMS prédictif inférieur à 1 litre, PaO₂ inférieure à 60 mmHg).

3 . Résultats

La survie à 5 ans après chirurgie seule, tous stades confondus, ne dépasse pas 25 à 35% expliquant le développement des thérapeutiques adjuvantes (24).

	Stade clinique	Stade pathologique
<u>Stade I</u>	SV5	SV5
IA T1N0M0	61%	67%
IB T2N0M0	38%	57%
<u>Stade II</u>		
IIA T1N1M0	34%	55%
IIB T2N1M0	24%	39%
T3N0M0	22%	38%

Ce tableau montre les taux de survie à 5 ans des CBNPC au stade précoce, en fonction du staging clinique ou histologique. Il révèle aussi la sous-estimation du stade réel de la maladie par les méthodes diagnostiques conventionnelles.

Ces résultats confirment la nécessité des traitements complémentaires. Nous allons développer successivement les thérapeutiques adjuvantes puis néo-adjuvantes.

B . Les traitements adjuvants à la chirurgie

1 . La chimiothérapie

La majorité des essais testant la chimiothérapie en adjuvant n'a pas mis en évidence de bénéfice en terme de survie (25).

Les premières drogues utilisées furent les moutardes à l'azote, le cyclophosphamide, le méthotrexate, la lomustine, et l'hydroxyurée. Ces molécules ont pourtant une action modeste sur la maladie métastatique . Aucune amélioration de la survie sans récurrence ou de la survie globale ne fut montrée.

Une méta-analyse (26) récente a examiné le rôle de la chimiothérapie dans le traitement du CBNPC : l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine permet une amélioration de 5% de la survie à 5 ans. Les agents alkylants se montraient par contre délétères sur la survie.

L' UFT a également été testé dans des essais japonais, seul ou en association au cisplatine (notamment) avec des résultats encourageants sur la survie sans récurrence et globale.

2 . La radiothérapie

De nombreuses études ont été menées pour évaluer l'impact de la radiothérapie post-opératoire. Une revue de la littérature (28) suggère certaines attitudes thérapeutiques. Une irradiation post-opératoire ne serait pas justifiée après exérèse complète d'une tumeur classée T1-2 N0, le taux de rechute intra-thoracique étant inférieur à 10%. Elle serait indiquée après résection complète d'une tumeur avec envahissement ganglionnaire médiastinal (N2).

Une méta-analyse (PORT meta-analysis pour *post operative radiation therapy*) (27), critiquable sur le plan méthodologique, a montré un effet délétère de la radiothérapie post-opératoire sur la survie avec une diminution du taux de survie de 7% à 2 ans. Cet effet était plus marqué pour les N0 et les N1. Cependant, les paramètres de l'irradiation sont particulièrement importants à considérer dans cette indication. Afin de ne pas masquer le bénéfice sur le taux de récurrence locale, il est nécessaire de réaliser une dosimétrie basée sur les données fournies par la TDM. Les techniques modernes permettent de délivrer des doses supérieures à 50 Gy (dose optimale) sans risque majeur de toxicité pulmonaire.

Si on ne considère que les stades I (N0 sauf T3N0), deux essais randomisés ont montré clairement l'absence de bénéfice d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie (29). L'irradiation serait même délétère sur la survie.

Il est difficile de conclure pour les stades II (N1 sauf T3N1) car il n'y a que peu ou pas de séparation d'avec les N2 ou pas d'analyse spécifique pour les N1. Il semble cependant que, si l'irradiation post-opératoire en cas de N1 péribronchique n'a pas montré de bénéfice en terme de survie, la radiothérapie en cas de N1 hilair est efficace et recommandée.

Le groupe N2 profiterait d'une irradiation post-opératoire. Cela n'est pourtant montré que par des études rétrospectives (30) : la radiothérapie diminue le taux d'échec loco-régional et augmente le taux de survie.

C . Les traitements d'induction ou néo-adjuvants

Souvent associée à la radiothérapie, la chimiothérapie d'induction avait pour but initial de rendre une maladie résecable. Actuellement, les objectifs sont de contrôler simultanément la maladie locale et les micro-métastases (31).

1 . Stades précoces (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2 « minimal »)

Un essai de phase II, multicentrique, a testé une chimiothérapie par paclitaxel et carboplatine en induction pour 94 patients classés stades IB, II, et IIIA. Après 2 cycles, 6% d'entre eux avaient une réponse complète histologique sur la pièce opératoire (24).

L'essai de Depierre (32), évalue l'impact d'une chimiothérapie pré-opératoire sur la survie pour les stades IB, II, et IIIA. Le schéma thérapeutique comprenait 2 cycles de chimiothérapie d'induction par mitomycine, ifosfamide et cisplatine puis chirurgie ou chirurgie d'emblée. Cet essai a montré qu'un traitement combiné diminuait de façon significative le risque de décès ainsi que la survie au delà de 5 mois dans les CBNPC précoces.

Ces résultats sont encourageants mais demandent à être confirmés par d'autres essais randomisés.

2 . Stades localement avancés (« gros » N2, stades IIIB)

L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie a montré sa supériorité dans le traitement des CBNPC localement avancés par rapport à une irradiation seule (33).

Malheureusement, les populations étudiées sont hétérogènes quant au stade de la maladie (stade IIIA et/ou IIIB) et dans les schémas thérapeutiques utilisés (ce qui s'explique par l'absence de schéma de référence) (34).

Les chimiothérapies comportent, toutefois, toutes du cisplatine.

* Les essais de phase II (35) montrent des taux de réponses partielles de 50 à 70% et des taux de réponses complètes histologiques de 5 à 10%, sachant que l'évaluation scannographique pré-opératoire mésestime parfois la réponse au traitement. Ainsi, une réponse complète histologique peut être associée à une réponse partielle (voire à une stabilité) au scanner pré-opératoire. Les taux de survie à 3 ans sont souvent supérieurs à 30%, et les taux de décès post-opératoires varient de 0 à 15%.

Le paclitaxel et la gemcitabine, seuls ou en association (au cisplatine ou au carboplatine notamment) donnent des résultats prometteurs dans cette indication.

* Les essais de phase III ne permettent pas de conclure définitivement à l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante : les effectifs de patients sont faibles sauf pour l'essai de Depierre, les taux de survie plus élevés dans les bras chimiothérapie peuvent être dus à des défauts méthodologiques (étude de Rosell (36)) ou la différence de survie entre les deux bras s'amenuiser au fil du temps (étude de Roth (37)).

L'essai de Depierre montre que l'effet de la chimiothérapie néo-adjuvante s'exerce surtout sur les stades I et II et non sur les stades IIIA.

D . Traitement des formes inopérables

1 . Stades précoces

Dans les stades précoces (I et II), la chirurgie reste le traitement de choix. La radiothérapie est proposée aux patients inopérables pour raisons médicales. Et l'on pense souvent – à tort ! - qu'une maladie inopérable est incurable. Le taux de contrôle local par irradiation exclusive est fonction du volume tumoral : une tumeur d'un cm de diamètre est stérilisée au delà de 68 Gy.

Les études réalisées ne sont pas d'interprétation aisée : comparer une chirurgie à une irradiation implique des *stagings* ganglionnaires idéalement identiques. Et les N1 ou N2 microscopiques ne sont évidemment pas détectés par l'imagerie conventionnelle.

Des conclusions claires apparaissent toutefois : la survie à long terme va de 6 à 42% pour les vrais T1N0, ce qui est inférieur à celle des patients opérés (67%). La récurrence locale est fréquente (de 30% pour les T1 à 70% pour les T2) alors qu'elle est inférieure à 20% après une chirurgie d'exérèse.

Ces différences ne sont pas seulement dues au déséquilibre de stade, inévitable, mais reflètent en partie l'infériorité du contrôle local par la radiothérapie et donc des techniques utilisées (38).

Toutefois, le traitement de référence des CBNPC précoces chez des patients non opérables pour raisons médicales est la radiothérapie exclusive. L'association radio-chimiothérapie ne se conçoit que dans le cadre d'essais cliniques.

2. Stades localement avancés

La radiothérapie exclusive était le traitement de référence des CBNPC localement évolués jusqu'à l'apparition de la chimiothérapie. La survie à 5 ans n'excédait pas 7%.

Les techniques (utilisation de faibles énergies) et la dose totale délivrée (inférieure à 60 grays) n'expliquent pas, à elles seules, ces résultats médiocres. L'analyse des récurrences montre que les sites de progression sont principalement extra-thoraciques, illustrant le rôle potentiel majeur de la chimiothérapie (39).

L'association radio-chimiothérapie est supérieure à une irradiation seule (excès de dissémination à distance) ainsi qu'à une chimiothérapie seule (excès de récurrence locale) (40). Cette association demeure donc actuellement le standard dans le traitement des CBNPC localement évolués, non résécables (ce qui concerne 35 à 40% des patients). Deux modalités d'association sont actuellement testées : chimiothérapie à dose radiosensibilisante et à dose cytotoxique (41).

* Chimiothérapie à dose radiosensibilisante

La faible dose de chimiothérapie utilisée ne fait qu'augmenter l'effet de l'irradiation. Le cisplatine, le carboplatine, l'étoposide ont été testés dans cette indication et plus récemment les taxanes et la gemcitabine.

Il semble qu'il y ait un avantage à la radiosensibilisation quotidienne par obtention d'un meilleur contrôle local et par conséquent une amélioration de la survie. Mais l'incidence des métastases reste élevée, l'action de la chimiothérapie est donc faible, à ces doses, sur la dissémination générale de la maladie.

* Chimiothérapie à dose cytotoxique

La dose de chimiothérapie est plus élevée ; mais il est souvent nécessaire de limiter cette dose lorsque la radiothérapie est réalisée de façon concomitante.

En effet, l'association radio-chimiothérapie a classiquement été décrite sur un mode séquentiel (chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie) et l'impact de la chimiothérapie d'induction sur la diffusion métastatique a été montré par plusieurs études.

Dillman et al. (42) ont trouvé une médiane de survie de 13,8 mois (et une survie à 2 ans de 26%) en traitant 78 patients avec deux cures de cisplatine/vinblastine suivies d'une irradiation (60 Gy) comparé à 9,7 mois et 13% respectivement avec une irradiation seule.

Les résultats de l'essai du RTOG 8808 plaident également en faveur d'une radio-chimiothérapie séquentielle par rapport à une irradiation exclusive.

Les taux de contrôle local restent cependant très insuffisants, les essais de radio-chimiothérapie concomitante ont donc pour but d'optimiser ce contrôle local en agissant de façon synergique et complémentaire tout en éradiquant précocement les micrométastases.

L'essai de Schaake-Koning et al. (43) pour l' EORTC rapporte une médiane de survie de 12 mois, identique dans les trois bras (cisplatine à 6 mg/m /jour versus 30 mg/m /jour et irradiation à 55 Gy en split-course versus irradiation seule). La survie à 2 ans allait de 13% (bras irradiation seule) à 26% (bras cisplatine 6 mg/m /jour et radiothérapie). Il n'y avait pas de différence significative.

Un seul essai (44) trouve une différence significative en faveur du bras radiochimiothérapie concomitante (carboplatine les première et cinquième semaine d'irradiation) comparé à une irradiation seule.

L'essai de Furuse (45) compare les deux types de schéma (séquentiel versus concomitant) : les résultats préliminaires sont en faveur du bras concomitant ; pour des patients classés stade III, la médiane de survie passe de 13 à 16 mois et le taux de survie à 3 ans de 12,5 à 27%. La toxicité aiguë, notamment digestive (oesophagite de grade > 3) est cependant plus marquée.

Il est très important de retenir que dans toutes les études comportant de la radiothérapie les paramètres définissant le plan d'irradiation (c'est à dire les volumes cibles, la dose totale, le fractionnement et l'étalement) ne sont absolument pas uniformes. Cela s'explique par l'absence de schéma de référence. L'interprétation des résultats n'en est que plus difficile.

Nous ne savons pas encore, à l'heure actuelle, quel est le schéma optimal d'association (drogues, dose, modalités de l'irradiation). Comme nous le verrons plus loin, les résultats obtenus avec une radiothérapie optimisée, hyperfractionnée, ou de conformation sont au moins équivalents à ceux de la radiochimiothérapie.

VIII . PROBLEMES LIES A L'IRRADIATION

THORACIQUE

Historiquement, les moyens techniques de repérage d'une tumeur broncho-pulmonaire étaient assez limités. En complément d'un examen clinique bien conduit (recherche d'adénopathies sus-claviculaires et d'une paralysie récurrentielle notamment), le radiothérapeute disposait d'une radiographie standard, de tomographies médiastinales couplées à des opacifications veineuses (azygogramme) et digestive, et des données de la bronchoscopie.

A . TECHNIQUE DITE CLASSIQUE

1 . La préparation du traitement

a . Le volume cible

Le volume cible, défini comme le volume au sein duquel on souhaite délivrer une dose uniforme, égale à la dose prescrite, comprenait initialement la tumeur primitive, ses extensions et ses relais ganglionnaires hilaires, médiastinaux et sus-claviculaires.

Cette définition des cibles se base sur la connaissance empirique de la dissémination lymphatique de la maladie de Hodgkin qui se fait de proche en proche et sur l'histoire naturelle du cancer bronchique. Elle implique de grands champs d'irradiation, qui varient selon la localisation tumorale initiale.

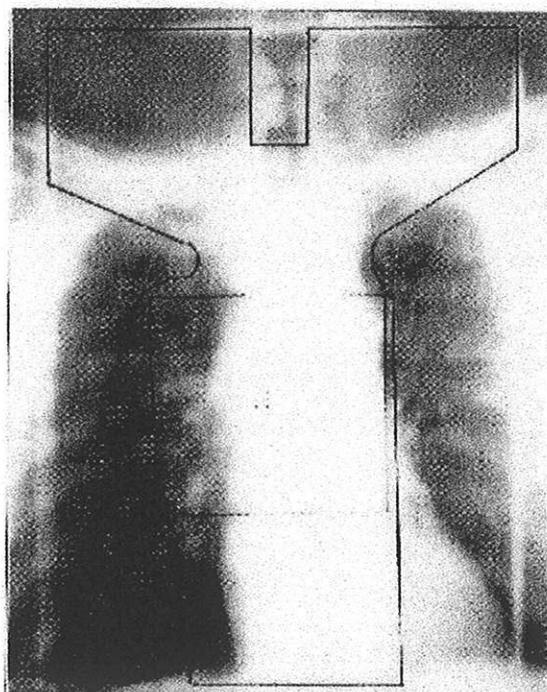
Ainsi, si la tumeur est apicale, le volume comprend «l'ensemble de la lésion visible, le hile homolatéral, le médiastin jusqu'à la carène, les deux creux sus-claviculaires et la paroi thoracique homolatérale » alors que pour une tumeur lobaire inférieure, le volume médiastinal doit descendre jusqu'au bord radiologique du diaphragme et les creux sus-claviculaires ne sont inclus dans ce volume qu'en cas d'atteinte clinique ou médiastinale supérieure.

Les champs d'irradiation initiaux, antérieur et postérieur, ont des limites radiologiques simples : 4 cm au-dessus du milieu des clavicules pour la limite supérieure (en l'absence d'adénopathie sus-claviculaire), l'interligne D8-D9 pour la limite inférieure, la jonction du tiers externe et des deux tiers internes des clavicules pour les limites latérales.

Les caches sont ensuite dessinés sur le film en tenant compte de marges de sécurité : 1 cm sous les clavicules, 1,5 à 2 cm pour le cache pulmonaire homolatéral à la tumeur, 1 cm de la limite interne des corps vertébraux pour le cache pulmonaire controlatéral et un cache trachéal de 2,5 cm de largeur et de limite inférieure C7-D1 (46).

Il paraît évident, ces limites étant pourtant basées sur des connaissances anatomiques (études chirurgicales), que ces champs sont imprécis et peu adaptés à la diversité de la maladie.

Cliché de centrage, faisceaux antérieur
(Le Bourgeois, 1992)



Cependant, la définition des volumes cibles varient selon les auteurs ; la connaissance des voies de drainage lymphatique exacte d'une tumeur donnée étant impossible et surtout le repérage de ces relais en radiographie standard ainsi qu'en radioscopie demeurant très difficile.

Fletcher (47) décrit donc des champs d'irradiation (plus que de véritables volumes) couvrant, pour une tumeur hilare ou para hilare, la lésion primitive et le médiastin de façon à avoir une marge de 2 à 3 cm autour de la tumeur. La portion médiastinale doit avoir une largeur suffisante (au moins 10 cm) et une longueur allant du creux sus-sternal à au moins 8 cm sous la carène. L'irradiation des creux sus-claviculaires n'est envisagée, pour Fletcher, qu'en cas d'envahissement du médiastin supérieur.

Ces descriptions s'appuient sur des repères radiologiques peu précis et très arbitraires ; ils sont à la mesure des moyens disponibles avant les années 1980 (apparition du scanner).

La technique classique d'irradiation du CBNPC est également la résultante de la protection des organes à risque : la balistique des faisceaux et donc la description des champs latéraux et obliques n'a d'autre but que de préserver les tissus sains des séquelles tardives.

b . Les organes à risque intra-thoraciques (46, 48 et annexe 2)

* La moelle épinière : la myélite radique est la hantise du radiothérapeute. Selon sa localisation, elle est responsable de para voire de tétraplégie. On ne doit jamais dépasser une dose de 45 Gy en fractionnement classique (5 fois 2 Gy par semaine). C'est à cause de cette contrainte que l'on utilise des champs latéraux ou obliques pour augmenter la dose au delà de 45 Gy.

* Le parenchyme pulmonaire : la dose de tolérance est de 20 Gy en dix séances si l'on irradie l'ensemble des deux poumons. Au-delà, le risque de pneumopathie radique aiguë augmente et surtout l'installation d'une fibrose à long terme limite la capacité fonctionnelle respiratoire. Ceci est particulièrement important chez les tabagiques chroniques, constituant la grande majorité des patients atteints de CBNPC, car leur fonction respiratoire est déjà altérée. La radiosensibilité pulmonaire a donc obligé à limiter la dose délivrée par les faisceaux latéraux ou de forte obliquité.

* Le cœur : il existe des risques de péricardite aiguë puis constrictive si un large volume cardiaque est irradié au delà de 40 Gy. La dose de tolérance est de 55 Gy si l'irradiation ne concerne qu'une partie du cœur. L'ischémie coronarienne est également plus fréquente lorsque une dose supérieure à 35 Gy est délivrée à la partie antérieure du cœur.

* L'œsophage : sa tolérance à l'irradiation est surtout fonction de la longueur incluse dans le champ. On observe une oesophagite aiguë dès 40 Gy qui ne laisse que rarement de séquelles tardives (sténose oesophagienne).

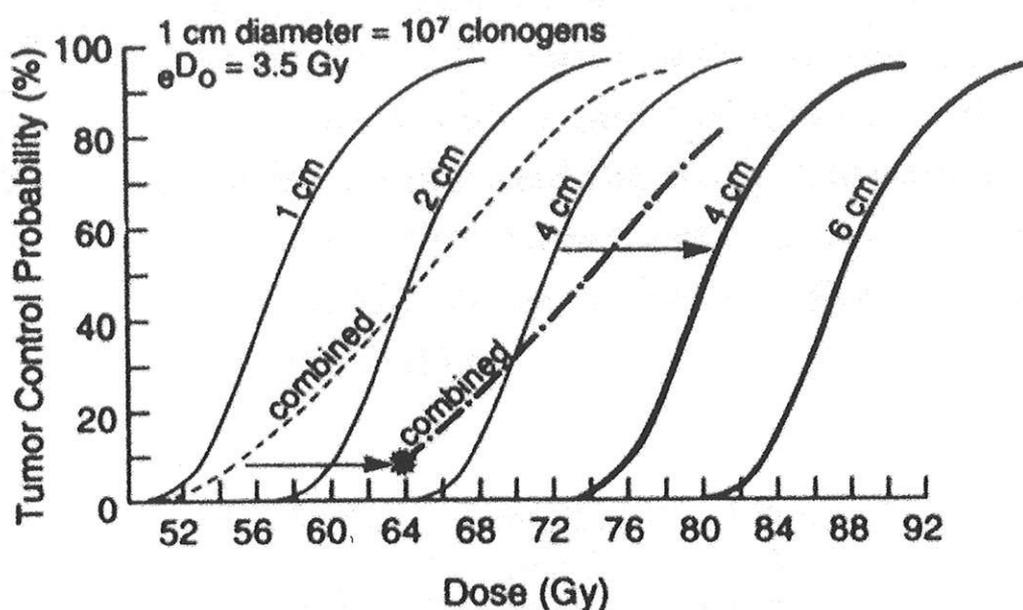
L'ensemble des organes à risque a longtemps imposé, compte tenu des volumes tumoraux et de la volonté de traiter tous les relais ganglionnaires, une limitation de la dose totale à 60-65 Gy sous peine de voir apparaître des fibroses pulmonaires et médiastinales étendues, parfois fatales.

c . Dose totale, facteur temps (49)

La dose totale dépend évidemment de l'indication thérapeutique (irradiation à visée curative ou palliative, pré, post-opératoire ou exclusive, voire associée à la chimiothérapie) ; elle reste un compromis entre obtenir un contrôle loco-régional de la maladie et protéger au mieux les tissus sains.

La dose permettant la stérilisation locale définitive de la tumeur dans 90% des cas est considérée comme la dose de contrôle tumoral. Même s'il existe des modèles expérimentaux, notamment des cultures cellulaires, cette dose est connue empiriquement.

Elle dépend essentiellement du type histologique et du volume de la tumeur. Cependant, nombreuses sont les variations intra-tumorales.



Rubin, 1992

Ces courbes illustrent la relation exponentielle reliant la dose à la probabilité de contrôle tumoral : plus le diamètre, et donc le volume tumoral, est important, plus la dose croît jusqu'à un seuil.

Ceci s'explique par les conditions d'oxygénation des cellules, qui deviennent de moins en moins favorables lorsque la masse tumorale augmente. Cette hypoxie « protège » les cellules de l'effet des rayonnements en limitant la formation de radicaux libres, responsables des cassures de l'ADN.

Le type histologique de la tumeur est également déterminant quant au contrôle local. L'expérience a permis de connaître pratiquement toutes les doses nécessaires à la stérilisation tumorale selon l'histologie. Le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome, principaux types histologiques du CBNPC, nécessitent respectivement des doses de 55 à 75 Gy et 55 à 80 Gy pour obtenir 90% de stérilisation. En comparaison, un séminome sera contrôlé par des doses de 25 à 35 Gy.

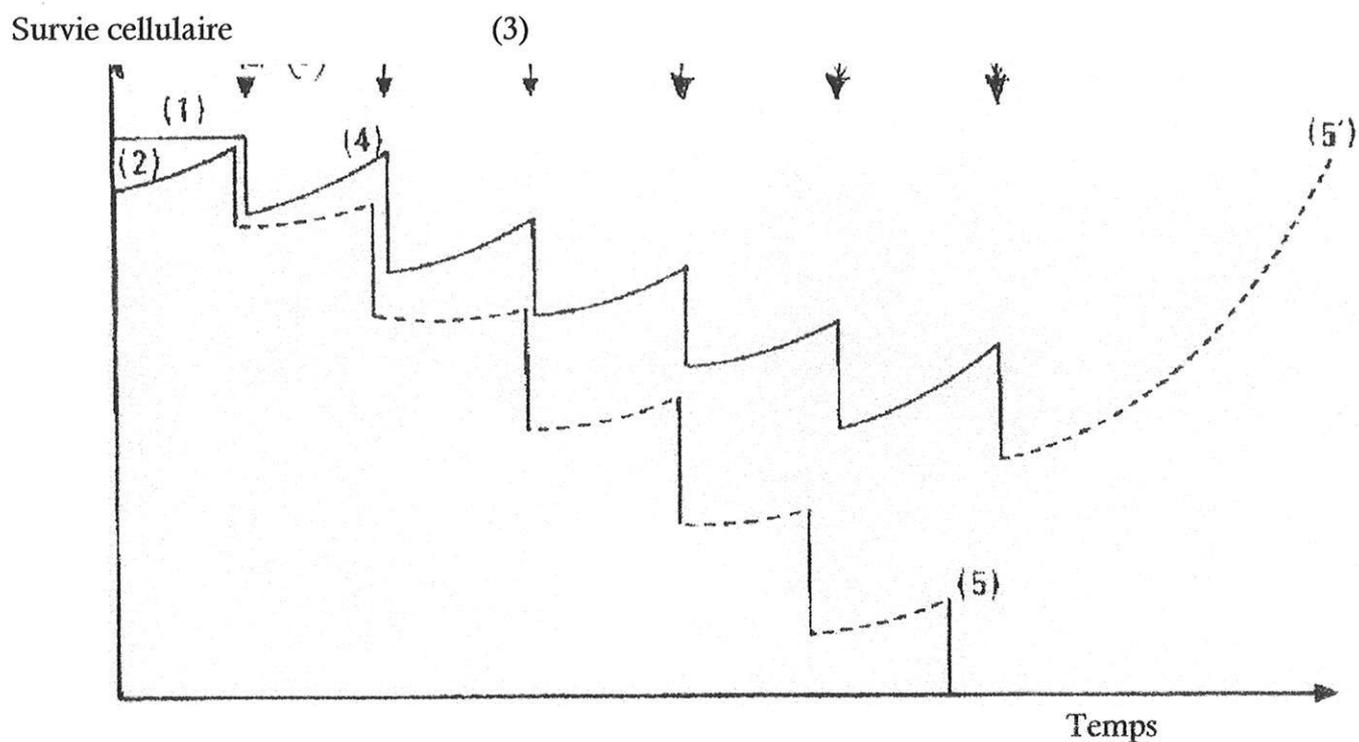
L'action biologique d'une irradiation aboutit à la mort cellulaire, soit immédiate (lésions létales), soit différée après quelques mitoses (lésions sub-létales). Ces lésions de l'ADN peuvent être réparées grâce à des mécanismes enzymatiques. Les cellules saines sont capables, jusqu'à un certain point, d'une restauration plus satisfaisante que les cellules cancéreuses expliquant l'effet différentiel entre tissus sains et tumeur (50). Cet effet différentiel est l'objectif de toute radiothérapie : il consiste à détruire une tumeur en respectant les tissus sains.

Le facteur limitatif de toute irradiation est donc représenté par les lésions tardives des tissus sains. La dose de tolérance des organes à risque se définit comme la dose entraînant, au bout de 5 ans, au maximum 5% de séquelles graves. Il est maintenant bien connu que cette dose est liée au volume de l'organe irradié.

La distribution dans le temps de cette dose est étroitement corrélée à l'efficacité et à la tolérance de l'irradiation : le fractionnement (dose par séance) et l'étalement (durée totale de l'irradiation) sont les paramètres essentiels de la distribution d'une dose donnée.

C'est encore l'expérience clinique qui a conduit à l'utilisation d'un fractionnement dit « classique » : 2 Gy par séance, 5 séances par semaine. L'étalement est donc de 6 semaines pour une dose de 60 Gy. Auparavant, une seule ou quelques séances étaient réalisées ; leurs durées étaient aussi brèves que le permettait le débit des tubes à rayons X.

On s'est aperçu que des doses par séance plus fortes (hypofractionnement) augmentaient les séquelles tardives et qu'un allongement de l'étalement favorisait certes la guérison des réactions aiguës mais aussi la multiplication des cellules cancéreuses survivantes lorsque l'index mitotique de la tumeur était élevé (50).

Fractionnement et effet différentiel (49)

- (1) Tissu sain stable
- (2) Tissu cancéreux en croissance
- (3) séance d'irradiation
- (4) réparation des lésions sub-létales
- (5) restauration du tissu sain
- (5') disparition du tissu tumoral

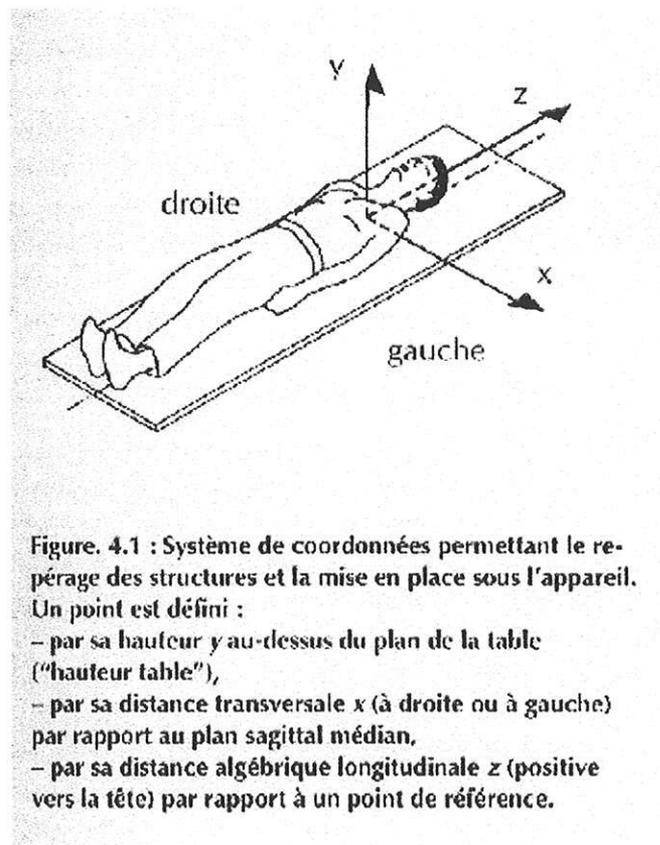
2 . Simulation, conformation

Toute la difficulté sera de traduire par des repères externes sur la peau du patient (points de tatouage) des données relatives à la localisation tumorale afin d'optimiser au maximum la délivrance de l'irradiation.

a . Acquisition des données anatomiques

La représentation de la tumeur, des organes à risque ainsi que les contours du patient vont devoir se traduire dans l'espace par des informations précises : le système de coordonnées le plus simple à utiliser est le système orthogonal.

Un point sera donc défini par sa hauteur (y ou hauteur table), sa distance transversale par rapport au plan sagittal médian (x , à droite ou à gauche), et par sa distance longitudinale (z , vers les pieds ou vers la tête) par rapport à un point de référence (exemple du creux sus-sternal ou point A) (51).



(Le Bourgeois, 1992)

* Acquisition des contours externes par des moyens mécaniques :

Pour reproduire les contours externes du patient à différents niveaux de coupes transversales, le premier moyen utilisé fut le fil de plomb. Appliqué sur la peau, la forme ainsi produite était dessinée sur un support papier. Il fallait bien entendu deux fils pour reproduire le plus fidèlement possible le contour d'une personne allongée sur une table.

Un autre système appelé « soleil » permettait aussi la reproduction du contour externe : un arceau rigide était percé de nombreux trous où coulissaient des tiges que l'on réglait en fonction de la surface cutanée.

Le système le plus employé fut le conformateur de type « pantographe » qui reproduisait des contours transversaux à des niveaux précis (z donné) mais également des coupes sagittales et para-sagittales.

Ces systèmes étaient les seuls disponibles avant l'ère du « scanneur », on conçoit aisément les limites de ce type de contour : plus ou moins fiables, peu précis, et nombre de coupes insuffisantes pour rendre réellement compte de l'anatomie du patient.

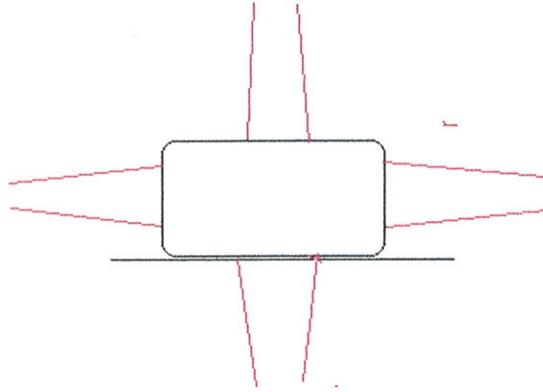
Sur ces coupes, le radiothérapeute déterminait la position du volume cible et des organes à risque grâce aux informations apportées par la clinique, la bronchoscopie, et surtout l'imagerie c'est à dire la radiographie standard, face et profil.

* Acquisition des structures internes par appareil d'imagerie :

Longtemps, le seul moyen disponible pour acquérir les structures internes d'un patient en position de traitement a été l'appareillage radiologique conventionnel.

On imagine la difficulté de transcrire sur papier, de façon précise, la position d'une tumeur, de ses relais ganglionnaires, et des organes à risque au sein de la cage thoracique par la simple information de deux clichés radiographiques orthogonaux. Comment délivrer, dans ces conditions d'imprécision, une dose tumoricide sans léser les tissus sains adjacents ?

Conformateur (années 1960)



La balistique classique des faisceaux d'irradiation en cancérologie pulmonaire est donc le résultat d'une volonté de traitement optimal et d'un manque de moyens suffisamment performants pour le mettre en œuvre.

b . Simulation

La simulation des faisceaux (ou centrage) est une étape essentielle à l'établissement du plan de traitement. Elle consiste à définir géométriquement la direction (et parfois la rotation), la taille, la position latérale et longitudinale ainsi que la hauteur des champs d'irradiation. Le simulateur les projette sur la peau du patient et les manipulateurs tatouent des points définis (souvent le centre du champ et certaines projections) qui seront les repères pour la mise en place, chaque jour, sous l'appareil de traitement.

Le centrage nécessite une parfaite immobilité du patient et sa position doit être adaptée à la technique choisie : en cas d'irradiation thoracique, le malade est en décubitus dorsal, bras le plus souvent le long du corps (mais ils peuvent être relevés au dessus de la tête lors du traitement des tumeurs lobaires inférieures) et système de contention adéquat pour une bonne reproductibilité.

Des clichés radiographiques où apparaissent les champs sont réalisés à un agrandissement donné et des caches personnalisés sont dessinés par le radiothérapeute. Les marges de 1,5 à 2 cm prévues autour du volume cible pallient à la fois les mouvements physiologiques internes de la tumeur liés à la respiration mais également les erreurs potentielles de mise en place lors de chaque séance. Cela a pour principal inconvénient d'irradier un peu plus de tissus sains et donc de limiter la dose totale au niveau tumoral.

Les techniques classiques ont longtemps été ralenties dans leur évolution par l'imprécision des moyens d'imagerie obligeant à l'utilisation de grands champs pour ne pas « manquer la cible ».

La dosimétrie était également moins précise puisqu'elle se faisait sur un support papier où l'atténuation liée aux différents tissus traversés ne pouvait être pris en compte.

3 . Résultats

La dose délivrée au niveau tumoral par la technique classique est de 60 Gy en 6 semaines. Le taux de réponse (complète et partielle) ne dépasse alors pas 56% (46) et le taux de récurrence locale est de 30%. Le taux de survie à 5 ans que peut accorder une irradiation à visée curative dans le CBNPC inopérable ou non résécable est inférieure à 10%. L'ajout d'une chimiothérapie à base de cisplatine améliore cette survie jusqu'à 14%, mais plus par diminution de l'incidence des métastases que par un meilleur contrôle local : Le Chevalier a en effet montré de façon rigoureuse (fibroscopie et biopsies systématiques) que le contrôle local à 3 mois n'était que de 15 % et seulement 10 % à 2 ans (52).

Afin d'améliorer le contrôle local, la recherche s'est portée sur l'escalade de dose mais en s'apercevant vite qu'au delà d'une certaine dose, le bénéfice en terme de survie était perdu du fait d'une augmentation des pneumopathies radiques.

L'efficacité et la toxicité étant indissociables du volume traité, les techniques ont donc évoluées dans l'optique de diminuer les séquelles, principalement pulmonaires, et d'améliorer la précision dans la définition du volume cible.

L'utilisation du scanner a permis un net progrès tant pour la définition des différents volumes que pour les calculs de dosimétrie. Cependant, la qualité des images obtenues grâce au simulateur est bien inférieure à celle des appareils de radiodiagnostic et le nombre de coupes transverses est limité par leur durée de réalisation. De plus, les valeurs de densité ne sont pas accessibles, rendant la dosimétrie moins précise.

Les techniques dites « conformationnelles » vont donc allier des outils radiologiques précis à des logiciels puissants pour permettre d'augmenter la dose tumorale totale en épargnant au mieux les tissus sains.

B . RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE

La définition de ce type de technique n'est pas simple : il s'agit d'un plan de traitement par irradiation externe utilisant une procédure complexe qui permet de corréler au plus juste le volume tumoral (le volume cible) et sa représentation virtuelle en trois dimensions. Cette procédure nécessite des étapes et des critères de qualité indispensables à sa mise en œuvre.

Les objectifs premiers de la radiothérapie conformationnelle sont d'évaluer et de réduire les séquelles tardives et d'améliorer la définition de la cible pour réaliser une escalade de dose afin d'augmenter le contrôle local de la maladie et la survie globale des patients.

1 . Les différentes étapes de la radiothérapie conformationnelle

a . La contention

La nécessité d'une immobilisation quasi parfaite du patient impose un système de contention personnalisé car le degré de précision atteint en est justifiable. La qualité de la contention influe directement sur le choix des marges de sécurité autour du volume cible et donc sur le volume de tissus sains irradié.

Pour les CBNPC, une étude a montré l'importance des erreurs de positionnement sur la probabilité de contrôle tumoral (52). Cependant, même en immobilisant parfaitement le malade, l'existence de mouvements des organes internes (et donc de la tumeur) est une des limites de la radiothérapie conformationnelle.

De nouvelles méthodes d'irradiation, telles que le DBIH, (pour deep inspiration breath-hold technique) qui consiste à réaliser une inspiration forcée afin « d'immobiliser » la tumeur et à ne délivrer la dose qu'à ce moment-là, sont encore à l'étude (53).

b . Acquisition des données anatomiques

* Imagerie

L'examen de référence est la tomодensitométrie sans injection de produit de contraste car elle est basée sur la densité électronique des tissus. Elle est réalisée en mode séquentiel pour être utilisable par les logiciels de dosimétrie. Ainsi un « scanner de repérage », en position de traitement, sert de support à la définition des volumes puis au calcul de la dose.

Les coupes sont effectuées tous les 2 à 5 mm et partent souvent du larynx pour descendre jusqu'au foie de façon à déterminer les volumes totaux de chaque organe à risque intra thoracique. Ces coupes sont transmises du système informatique de radiologie aux consoles de radiothérapie : pour chaque coupe, le radiothérapeute dessine le contour du volume cible et des tissus sains soit le parenchyme pulmonaire, le cœur, la moelle épinière et l'œsophage. Certains auteurs prennent également en compte les plexi brachiaux et le foie (54).

* Définition des volumes cibles

L'ICRU 50 (International Commission on Radiation Unit) définit des volumes cliniques qui sont déterminés par le radiothérapeute (53, 55) :

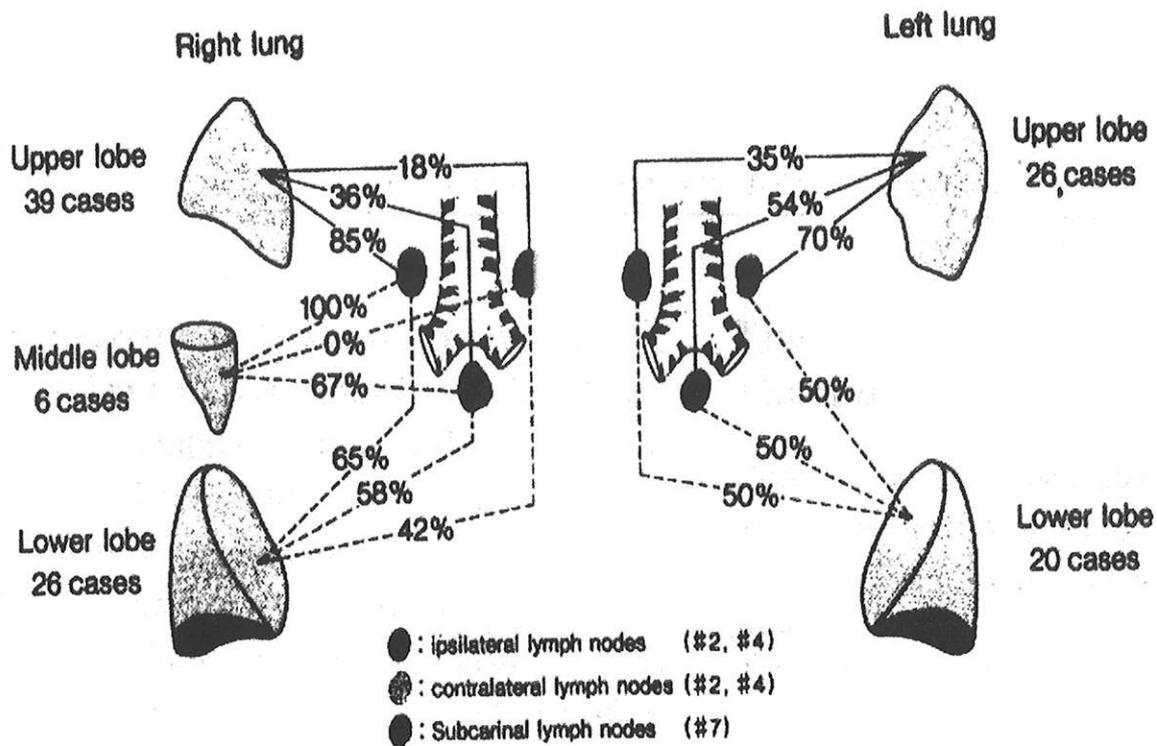
§ le volume tumoral macroscopique ou GTV (pour « Gross Tumour Volume ») qui comprend l'ensemble des lésions tumorales, mesurables, palpables ou visibles avec les moyens actuels d'imagerie.

§ le volume cible anatomo-clinique ou CTV (pour « Clinical Target Volume ») qui comprend l'ensemble du volume anatomique dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse macroscopique et /ou microscopique. Il implique l'évaluation des risques d'envahissement en fonction des connaissances cliniques. Sa définition est suffisamment floue pour que l'on inclut, à la fois la maladie microscopique autour de la tumeur dans le parenchyme pulmonaire, et également la maladie microscopique dans le réseau lymphatique.

Dans la mesure où la dose à délivrer pour éradiquer la maladie macroscopique diffère de celle à appliquer pour stériliser la maladie microscopique, il paraît logique de séparer les deux volumes, notamment tumoral et ganglionnaire puisque rien ne prouve, de façon certaine, qu'un ganglion ou une adénomégalie soit envahi par des cellules néoplasiques.

Nous n'avons que des probabilités d'envahissement ganglionnaire qui dépendent non seulement de la localisation tumorale initiale mais aussi du volume de la tumeur primitive ; d'autres paramètres entrent certainement en jeu, ce qui augmente l'imprécision dans la détermination des volumes à irradier.

Les schémas suivants montrent le pourcentage d'envahissement ganglionnaire, ainsi que sa localisation, en fonction de la tumeur primitive (d'après Funatsu 1992).



Drainage lymphatique « préférentiel » en fonction de la localisation tumorale primitive : la voie sous-carénaire est un relais majeur (53).

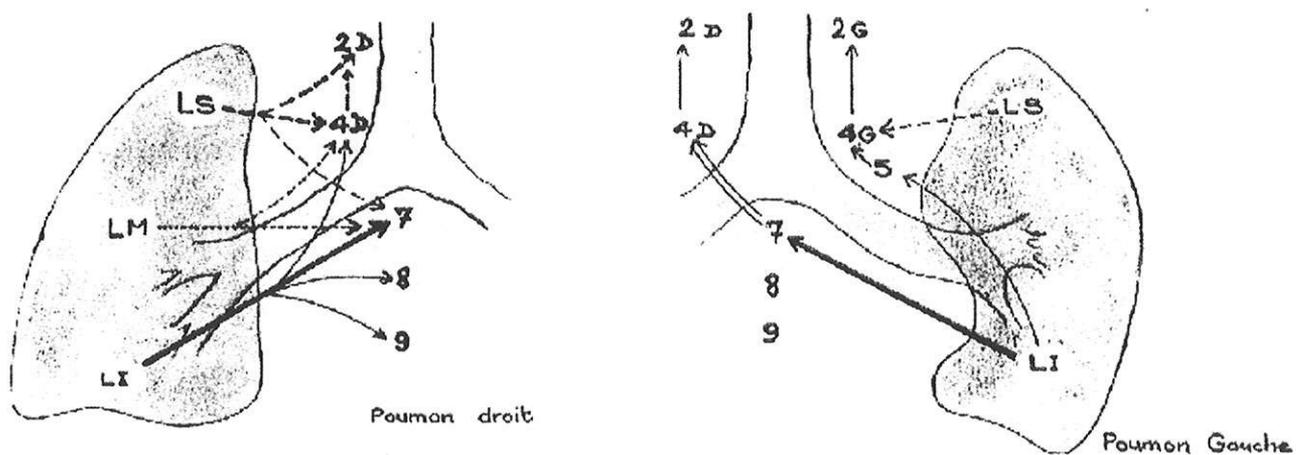


Figure 2. Drainage lymphatique.

Nohl-Oser et al. ont également bien étudié le drainage lymphatique selon la localisation tumorale initiale sur une série de 749 patients.

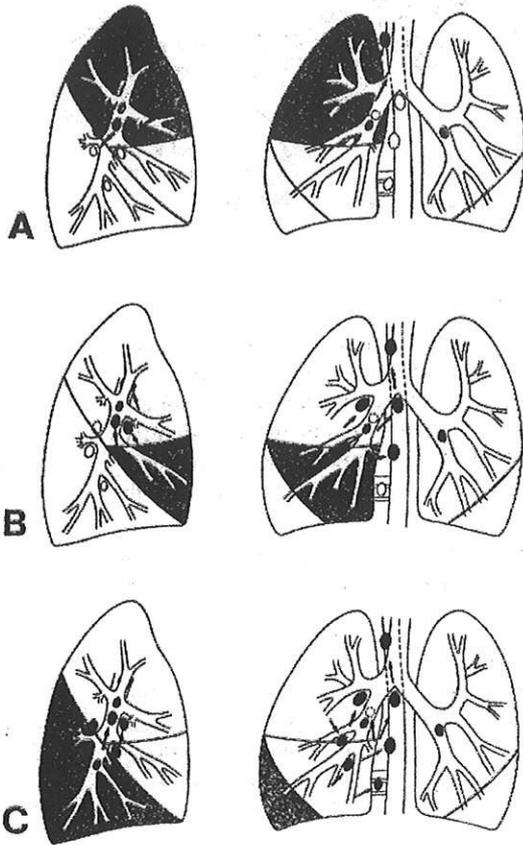


Figure 1. An outline of the lymphatic drainage of the right lung. (A) Right upper lobe tumors drain predominantly to the right paratracheal lymph nodes. (B) Middle lobe tumors drain first to the hilar and subcarinal nodes. (C) Right lower lobe tumors drain to the inferior pulmonary ligament nodes in addition to the hilar subcarinal and ultimately right paratracheal nodes. (Reprinted with permission.⁵)

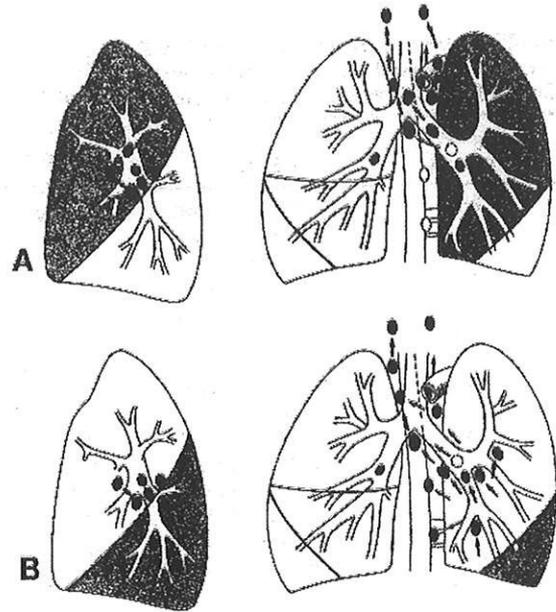


Figure 2. Diagram illustrating the lymphatic pathways from the left lung. (A) Left upper lobe tumors drain predominantly to the subaortic and periaortic lymph nodes. (B) Lower lobe tumors drain to both paratracheal areas via the hilar and subcarinal regions. (Reprinted with permission.⁵)

On s'aperçoit que pour une localisation tumorale donnée le drainage lymphatique est très variable et qu'il existe même des envahissements ganglionnaires médiastinaux (type N2) sans envahissement des ganglions situés dans le poumon ou le hile (classés N1). Cette situation porte le nom de *skip metastases*.

Les « choix » de CTV découlent de ces connaissances :

En radiothérapie exclusive :

§ L'aire ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale à la tumeur n'est incluse dans le CTV que s'il existe une atteinte médiastinale haute homolatérale (c'est à dire des régions 1 et 2) ou si la tumeur est située dans un lobe supérieur.

Les deux aires sus-claviculaires sont incluses dans le CTV s'il existe une atteinte médiastinale haute controlatérale ou une atteinte clinique sus-claviculaire (N3).

§ La région hilare (groupe numéro 10) homolatérale à la tumeur est incluse systématiquement dans le CTV, tandis que le hile controlatéral n'est pris en compte que s'il existe une atteinte médiastinale controlatérale.

§ Pour certains, des groupes ganglionnaires médiastinaux font partie du CTV de façon systématique : les ganglions rétro- et para-trachéaux (3 et 4), les groupes sous- et para- aortiques (5 et 6), et le groupe sous-carénaire (7) ; ceci quelque soit la localisation tumorale initiale.

§ Pour d'autres, la région sous-carénaire n'est incluse dans le CTV qu'en fonction de son atteinte au scanner ou de la localisation dans un lobe inférieur de la tumeur primitive.

De plus en plus, en radiothérapie conformationnelle, n'est pris en compte que le volume tumoral macroscopique avec les ganglions considérés comme envahis (c'est à dire de plus d'un centimètre de diamètre au scanner) voire la tumeur primitive seule.

En effet, les techniques d'irradiation « classique », utilisant des grands champs de façon à éradiquer une maladie microscopique potentielle, n'ont jamais montré de manière prospective un bénéfice thérapeutique par rapport à une irradiation plus ciblée.

On sait aussi que ces grands champs étaient la conséquence d'une imagerie peu précise et donc que l'amélioration de la qualité des images et l'apparition de nouvelles techniques a permis l'évolution actuelle de la radiothérapie : c'est également pour mieux protéger les organes à risque (surtout le poumon) que nous cherchons aujourd'hui à préciser les volumes cibles.

La question du volume cible anatomo-clinique reste encore débattue :

* les aires ganglionnaires atteintes par le processus néoplasique ne sont actuellement pas détectables formellement de manière non invasive, la spécificité du scanner et de la TEP n'étant pas de 100% (mais 80 et 90% respectivement). Il a même été montré que les techniques histopathologiques conventionnelles sous estiment l'envahissement ganglionnaire : Chen et al retrouvent 63% de positivité ganglionnaire en immunohistochimie sur 588 ganglions considérés comme négatifs par les techniques usuelles (56).

* nous n'avons pas de preuve directe d'un réel bénéfice pour les patients à traiter la maladie microscopique, cependant une diminution significative des récurrences loco-régionales a été montrée dans les stades II et III en post-opératoire grâce à l'irradiation.

* les taux de ces récurrences loco-régionales demeurent toutefois faibles : de 1 à 15% selon les études mais leur évaluation n'est pas toujours rigoureuse.

* une irradiation ganglionnaire élective n'est pas incompatible avec une technique conformationnelle : certains territoires (hilaire et médiastinaux) reçoivent une dose substantielle (supérieure à 40 Gy) du fait de la balistique choisie (57).

Le CTV est donc laissé au libre choix du radiothérapeute, ce qui peut se traduire par des différences de volume allant du simple au double.

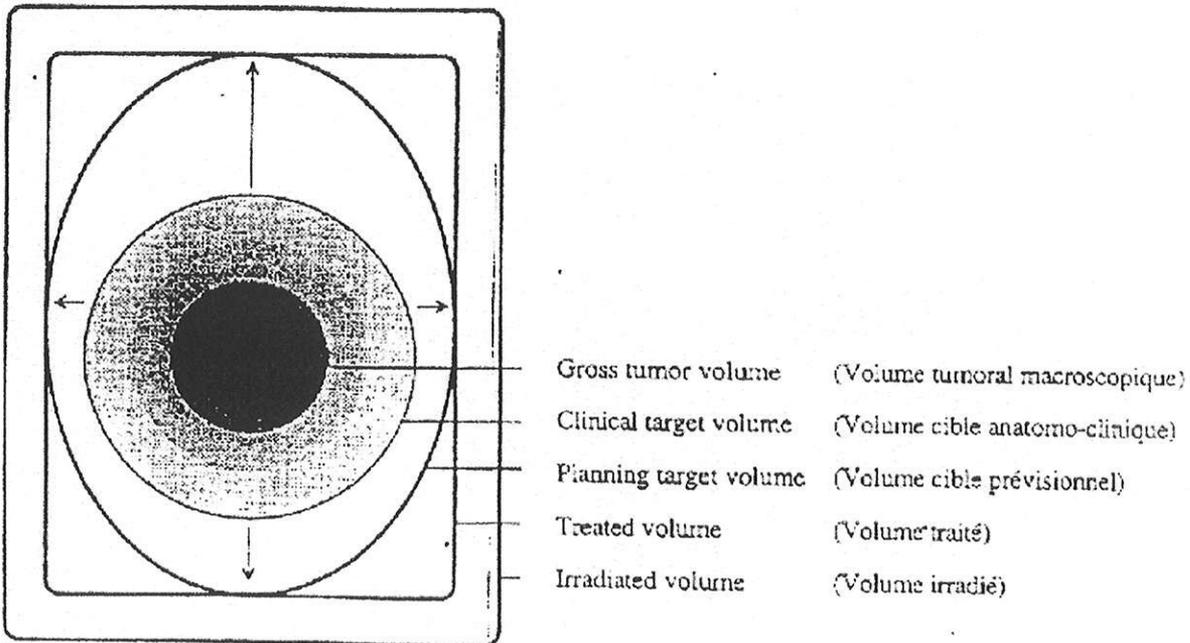
En situation post-opératoire :

Il n'y a pas de consensus concernant les régions ganglionnaires à irradier : faut-il dessiner un CTV comprenant le niveau envahi et ceux immédiatement adjacents ?

§ le volume cible prévisionnel ou PTV (pour « Planning Target Volume ») : il ajoute au volume cible anatomo-clinique les incertitudes liées, d'une part, aux mouvements des organes, et, d'autre part, aux mouvements du patient. Une marge interne est donc ajoutée autour du volume cible anatomo-clinique pour tenir compte des mouvements internes définissant le volume cible interne (ou ITV pour « *Internal Target Volume* »). Une seconde marge est ajoutée autour de ce volume afin de prendre en compte les erreurs de mise en place (*set-up margin*). Ces paramètres représentent le plus souvent une marge de 1 à 2 cm.

§ le volume traité ou TV (pour « Treated Volume ») est le volume entouré par une surface isodose choisie et spécifiée par le radiothérapeute, par exemple l'isodose 95%.

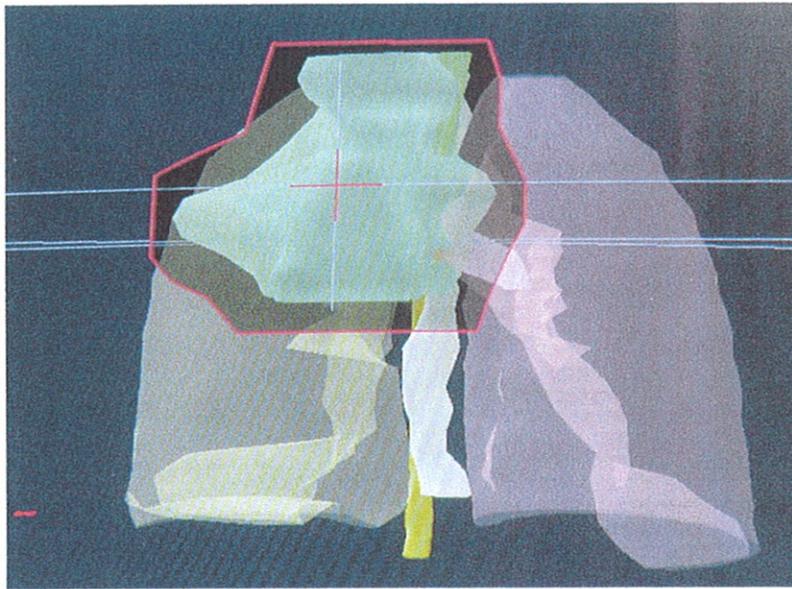
§ le volume irradié correspond au volume de tissus sains recevant une dose significative en terme de tolérance.



(rapport ICRU 50)

Les volumes ainsi définis, des logiciels spécifiques permettent leur visualisation en 3 dimensions sur les consoles de dosimétrie. Il est même possible de créer des mouvements de rotation ou de translation des différentes structures dans le but d'optimiser la balistique des faisceaux.

Cette photo illustre la clarté des images informatiques sur lesquelles le travail de dosimétrie est grandement facilité : les champs sont adaptés précisément au volume cible tout en respectant au maximum les tissus sains.



c . La simulation virtuelle

Ses objectifs sont de définir des champs d'irradiation complexes et une balistique optimisée : une approche « classique » est possible, c'est à dire 2 faisceaux opposés antérieur et postérieur jusqu'à 40 Gy puis 2 faisceaux obliques jusqu'à 65 Gy. L'utilisation du « beam eye view » (ou visualisation du champ depuis la source) permet l'arrangement de faisceaux non coplanaires dont les axes évitent au maximum les organes à risque.

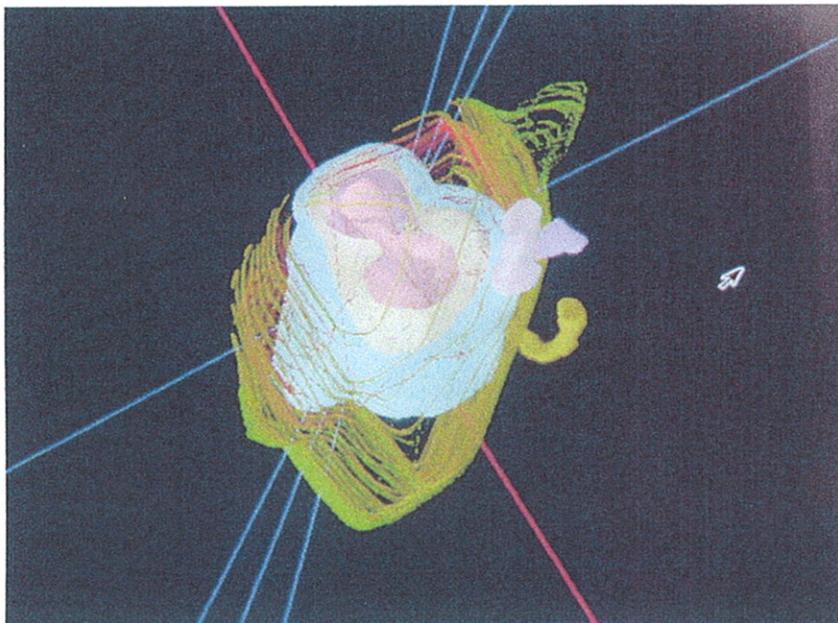
De même, les logiciels permettent la création de caches spécifiques à chaque faisceau. Ces caches peuvent actuellement se traduire par le positionnement automatique de lames au niveau du collimateur de l'appareil de traitement (collimateur multilames).

Le système de simulation virtuelle enregistre et affiche toutes les données du plan de traitement : nom des faisceaux, énergie, position de table, rotation du bras et du collimateur, localisation de l'isocentre et des modificateurs de faisceaux, tels que les filtres. La pondération de chaque faisceau est également précisée.

d . Calcul de la dose

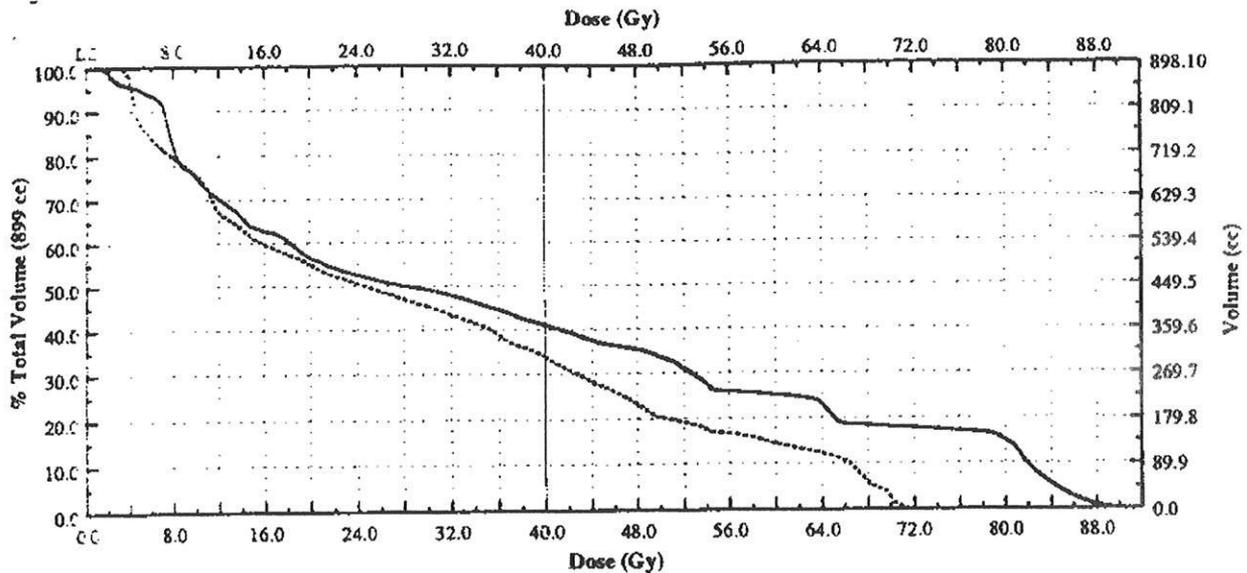
La dose au(x) PTV est définie par le radiothérapeute. Les logiciels de calcul prennent en compte les hétérogénéités tissulaires (notamment pulmonaire) et l'affichage des isodoses peut lui aussi se faire en 3 dimensions. La couverture du volume cible est donc aisément visualisable. On peut également estimer la dose de tolérance aux organes à risque.

Isodoses entourant le PTV



Le calcul des isodoses autorise la représentation d'histogrammes dose-volume (HDV) : ces courbes permettent une évaluation rapide de l'adéquation dose / volume, de l'uniformité de la dose, de la bonne couverture dosimétrique du volume cible ainsi que la tolérance potentielle des organes à risque. Typiquement, la dose est sur l'axe des abscisses et le volume (en pourcentage) sur l'axe des ordonnées. Chaque cible contourée et chaque organe a un HDV séparé (cf annexe 2).

Les HDV permettent également la comparaison entre différents plans de traitement, ce qui est d'un intérêt majeur en radiothérapie conformationnelle puisque l'on cherche à augmenter la dose à la cible en restant le moins toxique possible sur les tissus sains.



Exemple d'histogramme dose-volume au niveau du cœur (Graham, 1994). La courbe pleine illustre une technique conventionnelle et la courbe en pointillés une technique conformationnelle.

La technique conformationnelle permet de réduire le volume cardiaque recevant plus de 40 Gy d'environ 6 % sur cet exemple. Les gains sont évidemment parfois bien supérieurs. Toutefois, la représentation en volume de certains organes n'est pas forcément la meilleure : une longueur est par exemple plus adaptée à la moelle épinière et à l'œsophage.

L'optimisation des plans de traitement utilise aussi des probabilités de complications au niveau des tissus sains (ou NTCP pour Normal Tissue Complication Probabilities) et des probabilités de contrôle tumoral (ou TCP pour Tumor Control Probabilities). Cependant, ces probabilités ont été calculées à partir de données volumétriques et dosimétriques en 2 dimensions, ce qui rend leur utilisation peu fiable en radiothérapie conformationnelle. L'étude rétrospective de Martel et al (58) estime une TCP à partir de données en 3 dimensions : les résultats suggèrent que la dose nécessaire à une probabilité significative (supérieure à 50 %) de contrôle tumoral doit être au moins de 84 Gy. La survie sans progression locale (au delà de 30 mois) serait augmentée.

e . Contrôle et réalisation du traitement

La mise en place des faisceaux se fait en replaçant le patient au simulateur et des clichés de référence sont réalisés en s'aidant d'une reconstruction d'image par « empilage » des coupes tomодensitométriques appelée DRR (radiographies digitalisées reconstruites). Les caches sont sortis sur papier à l'agrandissement des films radiologiques puis redessinés sur les clichés de centrage.

Le traitement peut ensuite débuter et la position du patient et des caches (ou des lames) est régulièrement vérifiée par imagerie portale ou par gammagraphies par comparaison avec les clichés de centrage.

2 . Les résultats cliniques

a . Etudes des plans de traitement

Plusieurs études (54) ont montré l'amélioration du plan de traitement en utilisant une technique en 3 dimensions (par rapport à une approche en 2 dimensions) lorsque l'on voulait augmenter la dose au volume cible et / ou diminuer les doses aux organes à risque. Ceci signifie que l'on améliore potentiellement le contournage de la cible tumorale ainsi que sa « couverture » dosimétrique. La représentation dans l'espace des autres structures est aussi largement améliorée.

b . Premiers essais cliniques

Ces essais ont débutés dans des institutions américaines au début des années 90 : les doses allaient de 60 à 74 Gy au volume cible donnant des résultats comparables aux précédents essais mais en diminuant la toxicité notamment pulmonaire. L'apport de la technique conformationnelle a donc permis des escalades de dose. Le tableau suivant résume les principaux essais cliniques au début de la radiothérapie conformationnelle et leurs résultats.

INSTITUTION	NOMBRE DE PATIENTS	DOSE	SURVIE MEDIANE	SURVIE		
				1 AN (%)	2 ANS (%)	3 ANS (%)
Université du Michigan	88	>60	15 mois		37	15
Université de Chicago	37	60 à 70 Gy	19,5 mois	75	37	
Université de Washington	126	60 à 74 Gy	16 mois		33	
Memorial Sloan Kettering	45	64 à 72 Gy	16 mois		33	

Il est important de noter que le volume cible n'inclut, dans ces essais, que la tumeur primitive et les adénomégalies (considérées comme envahies sur des critères de taille, c'est à dire plus de 10 mm). Les résultats sont comparables à ceux d'autres séries dans lesquelles les volumes étaient plus larges, pour des patients atteints de cancer de stade identique.

c . Essais d'escalade de dose

Ces essais montrent qu'il est possible de délivrer une dose parfois supérieure à 100 Gy au volume cible grâce à un plan de traitement conformationnel : le calcul du risque de pneumopathie, en fonction de la dose reçue dans un certain volume, permet la sélection des patients pour différents protocoles d'escalade de dose.

Robertson et al (59) montre qu'en tenant compte de la dose reçue par le volume pulmonaire efficace (Veff) pour stratifier les patients (ce volume reflétant le risque de pneumopathie radique), il est possible d'augmenter la dose au volume cible jusqu'à 100,8 Gy. Il montre également qu'en irradiant la masse tumorale macroscopique uniquement et après une dose totale de 92,4 Gy, il n'y a pas de rechute à l'intérieur du volume traité et pas de pneumopathie radique.

L'essai du RTOG (52) stratifie les patients selon leur risque de pneumopathie en se rapportant au V20 c'est à dire le volume pulmonaire recevant plus de 20 Gy : en tenant compte de ce paramètre, la dose au volume cible a pu être portée à 83,8 Gy sans survenue de pneumopathie de haut grade.

La dose moyenne aux poumons est aussi reconnue, en analyse uni variée, comme un facteur prédictif de la survenue d'une pneumopathie radique (54). Cette dose serait un « seuil » au delà duquel on observe des pneumopathies liées à l'irradiation (entre 21 et 24 Gy).

Graham et al. (54) montre que le V20 est fortement corrélé à l'incidence des pneumopathies radiques (de grade 1 ou 2) : lorsqu'il est inférieur à 22%, l'incidence est nulle. Lorsque le V20 est supérieur à 40%, l'incidence des pneumopathies de grade 3 à 5 (mortelle) est de 23%.

Une irradiation conformationnelle dans le but de réaliser une escalade de dose implique donc une connaissance de plus en plus précise du risque de survenue de complications pulmonaires : outre les paramètres physiques, certains auteurs (60, 61) étudient les molécules de l'inflammation (cytokines telles que l'interleukine 1, l'interleukine 6, le tumor necrosis factor alpha, le TGF-beta ...) Des taux élevés de ces molécules pourraient prédire de la survenue d'une pneumopathie avant que l'irradiation ne débute, permettant une sélection plus rigoureuse des patients.

Le TGF-beta joue notamment un grand rôle dans les phénomènes inflammatoires induits par l'irradiation ; des taux élevés de cette cytokine prédiraient, après une dose d'irradiation standard à la cible, d'un risque accru de pneumopathie radique. Cela permettrait de sélectionner certains patients pour une escalade de dose. Il a même été montré que les patients répondeurs à l'irradiation avaient une diminution du taux de TGF-beta, contrairement aux sujets non répondeurs.

Une étude rétrospective (62) rapporte 2 autres facteurs de risque : une pression artérielle en oxygène (PaO₂) inférieure à 80 mmHg et un taux de C-reactive protein (CRP) augmenté. La survenue d'une pneumopathie sévère est corrélée de façon significative, dans cette étude, à une diminution de la survie.

Une autre manière d'augmenter la dose d'irradiation au volume cible est de modifier le schéma classique de fractionnement. Le bénéfice théorique principal est de limiter les complications tardives en réalisant plusieurs « petites » fractions par jour, c'est à dire inférieures à 1,8 Gy.

C . ACCELERATION , HYPERFRACTIONNEMENT (63)

L'effet différentiel, précédemment décrit, se base sur les capacités des cellules saines à réparer les altérations radio-induites de façon plus efficace que les cellules cancéreuses. On sait actuellement qu'il existe une différence de restauration cellulaire entre tissus à renouvellement rapide et tissus à renouvellement lent.

Les petites doses par fraction sont plus toxiques sur les tissus à renouvellement rapide (exemple :épithélium digestif). Les tissus à renouvellement lent sont plus sensibles à de fortes doses par fraction, ainsi qu'à la durée de l'intervalle entre les fractions.

Les facteurs de fractionnement sur lesquels nous pouvons avoir une influence sont :

- la dose par fraction,
- la dose totale,
- la durée du traitement,
- et l'intervalle de temps entre chaque fraction.

Chaque modification d'un de ces paramètres est susceptible d'entraîner un avantage thérapeutique. Dans l'optique d'une escalade de dose, les deux stratégies les plus utilisées sont l'hyperfractionnement et l'accélération.

* L'hyperfractionnement

Le rationnel de l'hyperfractionnement repose sur une protection plus importante des tissus sains en diminuant la dose par fraction (moins d'1,5 Gy par séance). Cela nécessite une augmentation du nombre total des séances, la dose totale est légèrement augmentée, l'étalement est inchangé. Potentiellement, cela améliore la réoxygénation cellulaire entre les fractions, et il y a une redistribution des cellules dans des phases plus radiosensibles (phases M et G2).

Exemple d'hyperfractionnement :

60 fractions de 1,1 Gy 3 fois par jour = 66 Gy en 6 semaines ce qui équivaut à
30 fractions de 2 Gy par jour = 60 Gy en 6 semaines (fractionnement classique).

Le RTOG a d'abord comparé des schémas d'hyperfractionnement (1,2 Gy 2 fois par jour avec un minimum de 4 heures entre les séances) en augmentant la dose totale : 60 Gy, 64,8 Gy, 69,6 Gy, 74,4 Gy, ou 79,2 Gy. Aucune différence significative n'a été observée concernant les effets aigus ou tardifs sur les tissus sains. Dans le groupe 69,6 Gy, la médiane de survie et la survie à 2 ans étaient significativement augmentées si l'on considérait un sous-groupe de patients à l'état général conservé.

Un essai prospectif a comparé une irradiation « standard » (60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour) au schéma hyperfractionné délivrant 69,6 Gy en 58 fractions de 1,2 Gy 2 fois par jour ; un troisième bras testait deux cycles de chimiothérapie (par cisplatine et navelbine) précédant l'irradiation « standard » vérifiant que l'association était supérieure à la radiothérapie seule. La médiane de survie était respectivement de 11,4 mois, 12,3 mois et 13,8 mois et la survie à 1 an de 46%, 51% et 60%.

* L'accélération

L'accélération du traitement consiste à diminuer la durée totale de l'irradiation de façon à limiter la repopulation des cellules tumorales. On sait que les CBNPC prolifèrent rapidement, avec une médiane de doublement de 7 jours. Toute interruption (ou prolongation) du traitement a une conséquence négative sur la survie : les essais 8311, 8321 et 8403 du RTOG l'ont montré en analysant ce paramètre. Cependant, cette stratégie thérapeutique augmente les réactions précoces (notamment muqueuses) à l'irradiation. On ne peut donc la concevoir dans le traitement des tumeurs à cinétique de prolifération lente, peu sensibles à l'accélération.

Exemples d'accélération :

25 fractions de 2 Gy par jour, tous les jours = 50 Gy (du lundi au dimanche) sur 3,5 semaines équivaut à 25 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaines = 50 Gy sur 5 semaines (fractionnement classique).

Le « *concomitant boost* » ou surimpression concomitante est également une technique d'accélération permettant une escalade de dose. Un exemple : des grands champs reçoivent 25 fractions de 1,8 Gy par jour, 5 jours par semaines le matin, et des champs réduits reçoivent 1,2 Gy, 4 jours par semaines le soir les deux dernières semaines du traitement. La dose est donc de 45 Gy sur le grand volume et de 54,6 Gy sur le volume réduit en 5 semaines.

L'essai 8407 du RTOG teste cette technique dans le but d'augmenter la dose totale de 63 à 70,2 Gy : une fraction d'1,8 Gy par jour est délivré sur des grands champs suivie 4 à 6 heures plus tard d'une fraction d'1,8 Gy sur des champs réduits, 2 à 3 fois par semaine. L'étalement est de 5 semaines. La survie à 1 et 2 ans est respectivement de 44 et 22%, comparable à celle observée avec une radio-chimiothérapie.

L'association de l'hyperfractionnement et de l'accélération a pour but de diminuer la durée du traitement (donc de diminuer la repopulation tumorale) tout en augmentant la dose totale (pour améliorer le contrôle local) sans majorer les effets secondaires tardifs sur les tissus sains (la toxicité aiguë étant le plus souvent supérieure que dans une irradiation classique).

Exemple :

36 fractions de 1,5 Gy 3 fois par jour sur 12 jours consécutifs = 54 Gy

Cet exemple décrit le schéma d'irradiation testé par Saunders et al. (63) appelé CHART (pour *Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy*). Comparé au schéma classique (60 Gy en 6 semaines), la survie à 2 ans est de 10% supérieure par le CHART.

Un autre schéma n'incluant pas les week-ends a été testé par l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG 4593) : la médiane de survie était de 13,5 mois et la survie à 1 an de 57%. Ceci est comparable aux résultats des essais de radio-chimiothérapie, avec un fractionnement classique.

L'adjonction d'une chimiothérapie à une irradiation hyperfractionnée améliore encore les résultats en terme de survie mais au prix d'une toxicité importante.

L'essai 9106 du RTOG a testé une irradiation bifractionnée (1,2 Gy 2 fois par jour jusqu'à 69,6 Gy) associée, de façon concomitante à du cisplatine et de l'étoposide : sur 79 patients, la médiane de survie atteignait 19 mois et la survie à 1 an, 67%. Cependant, il y eu 57% de toxicité hématologique de grade 4, 53% d'oesophagite de grade 3, et 25% de pneumopathie de grade 3 (cf annexe1).

La comparaison des schémas radiothérapie séquentielle versus concomitante, et hyperfractionnée versus fractionnement classique a été publiée par Byhardt et al. (64) : le premier groupe de patients recevait une chimiothérapie suivie d'une irradiation « standard », 60 Gy en 6 semaines, le second groupe testait une chimiothérapie à la fois séquentielle et concomitante à l'irradiation « standard », le troisième groupe était traité par irradiation hyperfractionnée et chimiothérapie concomitante. Les résultats suggèrent que le troisième schéma thérapeutique engendre une plus forte incidence de toxicité aiguë (notamment oesophagienne) mais aussi de toxicité tardive pulmonaire. Il est donc impératif de chercher l'équilibre entre efficacité et toxicité.

NOTRE ETUDE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude prospective est d'évaluer l'apport de la TEP au 18 FDG dans la définition des volumes cibles en cancérologie broncho-pulmonaire.

Les objectifs secondaires sont de montrer les conséquences de la modification de ces volumes sur les plans d'irradiation et sur les organes à risque intra-thoraciques.

II. ETUDE PRE-CLINIQUE

Il nous a fallu, dans un premier temps, valider la technique de fusion des images scanner et de la TEP. Ceci a été possible grâce à un fantôme constitué d'un récipient cylindrique contenant 6 sphères de différents diamètres fixées sur des tiges en plexiglas. Ces sphères contenaient de l'eau radioactive de même concentration (0,64 $\mu\text{Ci/ml}$), alors que le reste du récipient renfermait une eau radioactive de concentration différente (0,214 $\mu\text{Ci/ml}$). Le rapport d'activité sphère/bruit de fond était donc de 3. Des repères plombés associés à une goutte de FDG ont été placés à quatre endroits, de façon non coplanaire, sur la surface du récipient.

Les coupes tomodensitométriques et la TEP du fantôme ont été réalisées et acquises de la même manière que pour un patient. La fusion d'image a pu se faire grâce à la superposition des repères visibles à la fois sur le scanner et sur la TEP : les sphères ont été visualisés sur les deux types d'imagerie et bien « fusionnés » par cette technique des repères. Le logiciel de recalage a permis de fusionner les coupes des deux modalités avec une erreur inférieure à 3 mm.

III . MATERIELS ET METHODES

A . Patients

* Sélection: n'ont été inclus dans l'étude que des patients présentant un carcinome bronchique non à petites cellules non métastatique au diagnostic mais localement évolué, contre-indiquant la chirurgie. Ces patients ont tous bénéficié d'un scanner de repérage et d'une TEP au 18-FDG en vue d'une fusion d'image.

* Caractéristique de la population: l'étude a inclus 12 patients d'octobre 2000 à décembre 2001. L'âge moyen est de 64,2 ans (50 à 78 ans).

L'histologie tumorale a été obtenue par biopsies endo-bronchiques ou médiastinoscopie. Le bilan d'extension a compris une radiographie standard face et profil, un scanner thoracique avec coupes sur les surrénales, un scanner cérébral, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse.

Le tableau page suivante résume les caractéristiques tumorales et les traitements réalisés.

patient	sexe	localisation tumorale	TNM	traitement	images TDM
1	m	LSD	T3N2M0	3 x CDDP/NVL puis RT	T + N loge de Baréty
2	m	LSG	T4N2M0	2 x CDDP/NVL puis RTCT	atélectasie LSG envahissement aortique
3	m	LSD	T4N2M0	2 x CDDP/NVL puis RT	atélectasie LSD
4	m	LSD	T3N1M0	2 x CDDP/NVL puis RT	T hilare
5	m	LSG	T4N2M0	4 x CDDP/NVL puis RT	T hilare + atélectasie LSG
6	m	LSG	T2N3M0	CDDP/NVL puis RT	T + N FAP+ hile G
7	m	LSG	T2N2M0	2 x CDDP/NVL puis RTCT	T LSG + atélectasie
8	m	LSD+LM	T4N2M0	3 x CDDP/NVL puis RTCT	T hilare + N loge de Baréty
9	m	LSD	T4N2M0	2 x CBDCA/ NVL puis RTCT	T hilare + N pré-trachéales
10	m	BSD+BSG	T4N3M0	2 x CDDP/NVL puis RT	T sous, pré et rétro-carénaire
11	m	LSD	T4N2M0	CDDP/NVL	T LSD +N loge de Baréty, envahissement AP D
12	m	LIG	T4N3M0	2 x CDDP/NVL puis RTCT	atélectasie LIG +N pré-aortiques

Légende : m : masculin, LSD : lobe supérieur droit, LSG : lobe supérieur gauche, LM : lobe moyen, BSD, BSG : bronche souche droite, bronche souche gauche, LSG : lobe supérieur gauche, LIG : lobe inférieur gauche, CDDP : cisplatine, NVL : navelbine, RT : radiothérapie, CT : chimiothérapie, T : tumeur, N : adénopathie, FAP : fenêtré aorto-pulmonaire, AP : artère pulmonaire.

B . Matériel

La première étape a consisté en une « pré-simulation » dès lors qu'une irradiation avait été décidée. Comme pour un centrage classique, le patient a été installé en décubitus dorsal, bras le plus souvent le long du corps, avec un système de contention personnalisé (billot sous la nuque, cales sous les genoux voire sous la tête...)

La scopie permet de déterminer la hauteur sur laquelle vont être effectuées les coupes scanner : la limite supérieure se situe au dessus des creux sus-claviculaires et la limite inférieure sous les coupes diaphragmatiques de façon à prendre la totalité du volume pulmonaire. La scopie permet de fixer cette limite en inspiration.

Un point de référence est alors tatoué (le centre du champ) définissant un « zéro ». A partir de cette marque, les autres repères des champs seront déterminés.

La TEP est réalisée le même jour que le scanner de repérage : 4 repères contenant une bille de plomb puis une goutte de 18-FDG sont scotchés sur la peau du patient. Ces repères sont placés au niveau de la fourchette sternale, de l'appendice xyphoïde, et latéralement sur la ligne axillaire. Le patient est au repos 1 heure avant l'injection de 18-FDG : 130 à 185 MBq sont injectés dans une solution salée par perfusion intra-veineuse. Les données sont acquises sur une gamma caméra 2 têtes (Axis, Picker) sans correction d'atténuation par source externe.

Les coupes scanner sont réalisées tous les 0,5 à 1 cm dans le service de radiologie par les manipulateurs de radiothérapie. La position du patient et sa contention sont évidemment respectées. Le « zéro » tatoué le jour de la pré-simulation est marqué par une croix plombée et les repères sont identifiables grâce au plomb qu'ils contiennent.

Les images scanner sont enregistrées puis transférées sur une console informatique de travail (Advantage Window) qui sert aussi de lien avec les systèmes informatiques des services de radiothérapie et de médecine nucléaire (format DICOM).

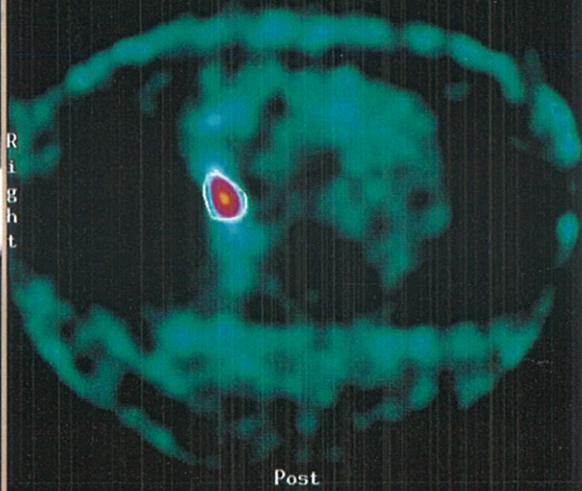
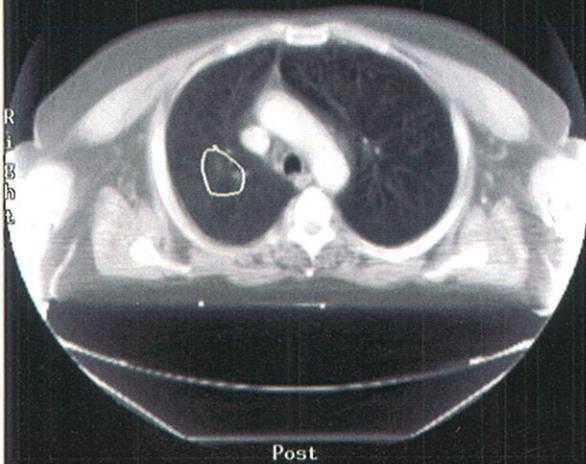
Si l'on dispose d'un scanner diagnostic avec injection de produit de contraste, l'acquisition des images scanner pour le repérage se fait sans injection. Dans le cas contraire, une injection a été réalisée afin de distinguer les adénopathies médiastinales des structures vasculaires.

La TEP est ensuite réalisée dans le service de médecine nucléaire, le patient étant toujours dans la même position que lors du repérage, et avec la même contention. La détection des positons se fait par 30 « pas » successifs des 2 têtes de la caméra qui tournent de 180 degrés autour du patient. Le temps d'acquisition est de trente minutes par tomographie. L'acquisition des images permet d'obtenir des coupes par reconstruction itérative. Une échelle de couleur est appliquée sur la « pile » de coupe et on choisit d'entourer la région colorée qui représente 50% de la valeur maximale (témoin de la captation maximale du traceur).

La fusion des images est réalisée grâce à un logiciel de « recalage » (« Volume Registration », Picker) les données tomographiques ayant été « découpées » à la même épaisseur que les coupes scanner. Le recalage est facilité par la visualisation des repères : les erreurs sont de l'ordre de 2 à 3 mm. Les contours des zones hyperfixantes sont dessinés sur les images fusionnées par le médecin qui a effectué le recalage. Ces images sont ensuite transmises sur supports papier et films dans le service de radiothérapie. Le GTV 3 est donc le résultat du report de cette information, par le radiothérapeute, sur des images scanner seules ; nous ne disposons pas actuellement de la visualisation des images fusionnées directement sur les consoles informatiques de dosimétrie.

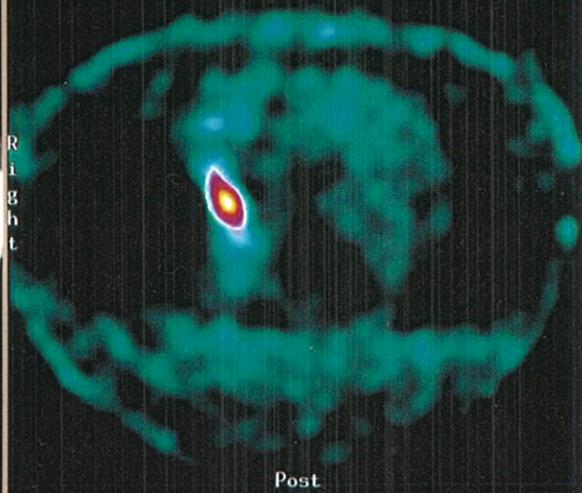
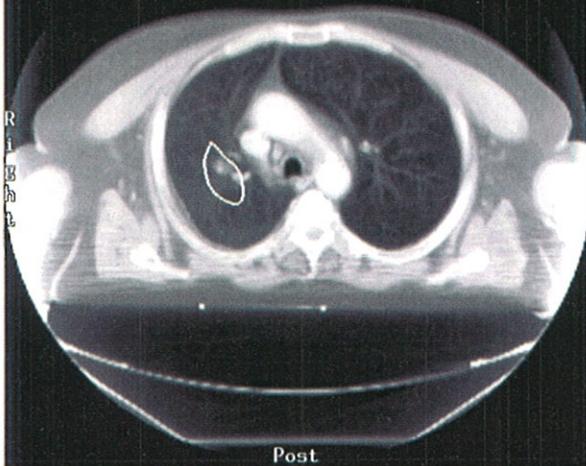
La page suivante illustre le type de documents sur lesquels nous avons travaillé. Le contour de la zone hyperfixante sur la TEP est reporté sur la TDM.

FC MAURICE FUSION TDM/FDG 5 6mm/coupe CHU LIMOGES 22/12/2000



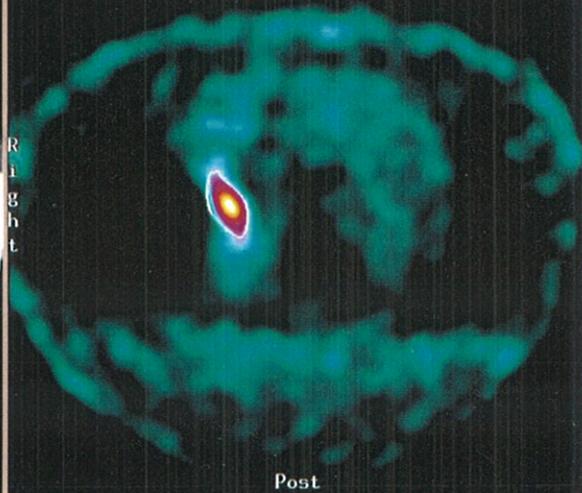
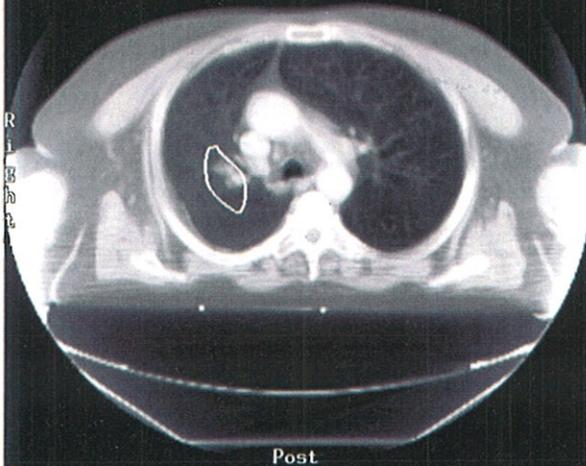
Slice 22

FOL MAURICE FUSION TDM/FDG 5 6mm/coupe CHU LIMOGES 22/12/2000



Slice 23

FO MAURICE FUSION TDM/FDG 5 6mm/coupe CHU LIMOGES 22/12/2000



Slice 24

C . Méthode

* Définition des volumes cibles

Pour chaque patient 3 volumes cibles (PTV 1, 2 et 3) ont été définis coupe après coupe en suivant les recommandations de l'ICRU 50 :

- le GTV 1 ne comprenait que le volume tumoral macroscopique visible au scanner de repérage. Le CTV 1 prenait en compte l'extension tumorale microscopique autour de la tumeur, représentée par une marge de 6 mm autour du GTV 1, mais aussi la probabilité d'extension ganglionnaire hilare et médiastinale en fonction de la localisation de la tumeur primitive (cf page 58). Le PTV 1 entourait le CTV 1 avec une marge de 9 mm.

- le GTV 2 comprenait la tumeur macroscopique et les ganglions dont le plus petit diamètre dépassait 1 cm sur le scanner de repérage. S'il n'existait pas d'adénopathie, on ne prenait en compte que la tumeur macroscopique. Le CTV 2 entourait le GTV 2 avec une marge de 6 mm et le PTV 2 entourait le CTV 2 avec une marge de 9 mm.

- le GTV 3 était défini par la fusion d'image entre scanner de repérage et TEP. Le CTV 3 entourait le GTV 3 avec une marge de 6 mm et le PTV 3 entourait le CTV 3 avec une marge de 9 mm.

Remarque : 4 patients sur les 12 avaient des atélectasies lobaires quasiment complètes et bien que l'on puisse faire varier les niveaux de gris, la différenciation entre tumeur et parenchyme pulmonaire non aéré fut le plus souvent impossible. Certains scanners injectés ont apporté des informations supplémentaires mais la précision du contourage du GTV est restée limitée.

* Définition des contours externes et des organes à risque

Les contours externes ont été dessinés automatiquement par le logiciel de Dosigray mais il arrive que l'on soit obligé de reprendre certains contours à la main. Ces contours ont une importance dans le calcul des doses reçues par chaque tissu.

Tous les organes à risque intra-thoraciques ont été contourés, coupe par coupe, par le radiothérapeute : les poumons droit et gauche, le cœur, l'œsophage, et la moelle épinière. Cette dernière peut également être définie automatiquement mais il a fallu reprendre plusieurs coupes à chaque fois car le contour n'avait pas été dessiné.

L'ensemble de ce travail permet une reconstitution en 3 dimensions du thorax du patient où apparaissent les volumes cibles et les organes à risque (que l'on choisit de voir le plus souvent par transparence).

* Prescription de la dose

Il a été décidé de délivrer 46 Gy sur le PTV 1 et 66 Gy sur le PTV 3, définis pour chaque patient (étude 1). Ces doses sont conformes aux recommandations en vigueur en l'absence de bénéfice prouvé d'une irradiation limitée au volume tumoral macroscopique.

Cependant, des études théoriques ont été réalisées en ne considérant que le PTV 2 ou le PTV 3, d'une part pour montrer une différence de volume et d'autre part pour évaluer les conséquences sur les organes à risque. Ainsi, une étude a délivré 66 Gy sur le PTV 2 (étude 2) et une autre 66 Gy sur le PTV 3 (étude 3) de manière optimisée.

* Balistique des faisceaux

L'étude 1 a été réalisée en utilisant 2 faisceaux antéro-postérieurs et 2 faisceaux obliques pour le PTV 1 (un patient) ou 2 à 3 obliques pour ce même volume, selon les patients. Le PTV 3 était traité par 2 ou 3 obliques réduits. La taille des champs, la rotation du bras du statif, l'orientation des filtres, les caches puis le positionnement des lames ont été déterminés grâce à la visualisation en 3 dimensions et l'utilisation du Beam Eye View.

L'étude 2 a utilisé des faisceaux antéro-postérieurs associés à 2 obliques pour un patient ou plus généralement 2 ou 3 faisceaux obliques.

L'étude 3 a utilisé des faisceaux antéro-postérieurs pour un patient et 2 à 3 obliques pour les autres. Chaque champ d'irradiation a été adapté à la conformation de la cible tout en respectant au maximum les tissus sains.

* Dosimétrie, recueil des données

Les calculs de dose ont été faits par le logiciel Dosigray dans chaque plan de coupe, ce qui permet d'obtenir des histogrammes dose-volume (HDV). (cf annexe 1)

Ainsi, pour chaque étude, les volumes des GTV (1, 2 et 3) et des PTV (1, 2, et 3) mais également le volume pulmonaire recevant plus de 20 Gy (V20 pulmonaire), et le volume cardiaque recevant plus de 40 Gy (V40 cardiaque) ont été déterminés par les HDV.

Le calcul de la distribution des doses sur une coupe sagittale médiane a permis de mesurer la longueur de moelle épinière irradiée (recevant une dose supérieure à 10 Gy), la longueur totale d'œsophage irradiée et la longueur d'œsophage recevant plus de 40 Gy.

IV . RESULTATS

Le tableau ci-dessous résume l'influence de la TEP lors de la fusion d'image.

Patients	images TDM	influence TEP
1	T + N loge de Baréty	fixation T seule
2	atélectasie LSG envahissement aortique	différenciation T/atélectasie
3	atélectasie LSD	différenciation T/ atélectasie
4	T hilare	fixation T seule
5	T hilare + atélectasie LSG	pas de différence
6	T + N FAP+ hile G	fixation T + N hile
7	T LSG + atélectasie	différenciation T/atélectasie
8	T hilare + N loge de Baréty	fixation T seule
9	T hilare + N pré-trachéales	fixation T seule
10	T sous, pré et rétro-carénaire	fixation T + N
11	T LSD +N loge de Baréty, envahissement AP D	métastase pulmonaire controlatérale
12	atélectasie LIG +N pré-aortiques	lâcher de ballons pulmonaire

Légende : LSD : lobe supérieur droit, LSG : lobe supérieur gauche, LM : lobe moyen, BSD, BSG : bronche souche droite, bronche souche gauche, LSG : lobe supérieur gauche, LIG : lobe inférieur gauche, T : tumeur, N : adénopathie, FAP : fenêtre aorto-pulmonaire, AP : artère pulmonaire.

Remarque préliminaire : l'exploitation des données n'a été possible que pour 9 patients sur les 12 sélectionnés. En effet, la TEP a permis de découvrir des métastases pulmonaires pour 2 d'entre eux, contre-indiquant l'irradiation à visée curative. Les images scanner ont malheureusement été effacées prématurément pour le troisième patient. L'imagerie métabolique a donc été capitale dans la décision de traitement palliatif (cf annexe 3).

A . Volumes tumoraux (GTV)

L'analyse des GTV a permis de mettre en évidence des variations de volumes parfois importantes résultant de la prise en compte de la fusion d'image scanner /TEP. Ainsi, le GTV 1 (volume tumoral macroscopique déterminé par le scanner seul) est supérieur au GTV 3 (volume déterminé par la fusion d'images) pour 7 patients sur 9 (77%). Cette diminution de volume est en moyenne de 27,4% avec des extrêmes allant de 6 à 58 %.

La différence la moins marquée s'explique par la localisation périphérique de la tumeur primitive (patient 1), permettant une meilleure distinction entre la tumeur et les éléments médiastinaux (notamment les adénopathies).

La diminution de volume la plus importante obtenue grâce à l'information de la fusion d'image est la conséquence de la distinction tumeur primitive / atélectasie (patient 7). La diminution a été de 13 et 42% respectivement pour les deux autres patients présentant des atélectasies (patients 5 et 3) (cf annexe 4).

Enfin, pour deux patients (patient 6 et patient 9), le GTV 3 s'est révélé supérieur au GTV 1, la fusion d'image ayant permis le contourage de zones tumorales difficiles à distinguer au scanner. Le GTV 3 était supérieur de 6 % au GTV 1 pour le patient 6 et de 15% pour le patient 9.

Tableau résumant les différences de GTV selon les études

Différences de volumes	GTV2/GTV1	GTV3/GTV2	GTV3/GTV1
Patient 1	32%	-36%	-6%
2	31%	-71%	-58%
3	0%	-42%	-42%
4	33%	-56%	-34%
5	0%	-13%	-13%
6	7%	-1%	6%
7	6%	-15%	-9%
8	19%	-43%	-30%
9	14%	-0,90%	15%
moyennes	20%	-31%	

B . Volumes traités (PTV)

L'intérêt d'une analyse spécifique des volumes traités (PTV) est de montrer l'impact réel de la TEP sur le plan d'irradiation. En effet, le PTV 1, concernant des régions ganglionnaires potentiellement envahies, s'est révélé constamment supérieur au PTV 2 et au PTV 3. Le PTV 2, déterminé lui aussi par l'information du scanner, est resté supérieur ou égal (pour un patient) au PTV 3.

Les différences de volume sont très variables : elles vont de 20 à 83% entre le PTV 1 et le PTV 2, avec une moyenne de 43,8%. Les écarts sont moins marqués entre le PTV 1 et le PTV 3 : le PTV 1 est supérieur de 37 à 88% au PTV 3 avec une moyenne de 62%. Les différences entre PTV 2 et PTV 3 vont de 0 à 53% avec une moyenne de 31,7%.

Il est intéressant de constater qu'une augmentation de volume du GTV, secondaire aux données de la TEP ne se traduit pas forcément par une augmentation du PTV (patients 6 et 9). Cependant, ces augmentations ne dépassaient pas 15%.

Tableau résumant les différences de PTV selon les études

Différences de volumes	PTV 1/PTV 2	PTV 3/PTV 1	PTV 3/PTV 2
1	83%	88%	32%
2	20%	62%	53%
3	22%	53%	40%
4	33%	67%	51%
5	30%	37%	10%
6	67%	81%	41%
7	32%	47%	23%
8	56%	72%	36%
9	52%	51%	0%
moyennes	43,90%	62%	31,80%

C . Volume pulmonaire recevant plus de 20 Gy (V20)

Le V20 est considéré comme un facteur prédictif de la survenue d'une pneumopathie radique. Il existe en effet une corrélation entre ce volume et l'incidence des pneumopathies aiguës secondaires à l'irradiation. L'incidence est nulle si le V20 est inférieur ou égal à 22% ; elle de 8% si le V20 est compris entre 22 et 31% (54).

Les poumons sont évidemment les organes à risque les plus sensibles à l'irradiation, surtout chez des patients fumeurs. Leur protection passe avant tout par une définition plus précise des volumes cibles. C'est ce que nous avons tenté de réaliser dans notre étude.

V20 par patient, en fonction du volume cible considéré

Patients	Etude 1	Etude 2	Etude 3
2	32%	26%	16%
3	30%	32%	23%
4	29%	28%	16%
5	39%	30%	30%
6	45,8%	28%	17%
7	38%	29%	14%
8	43%	35%	20%

Les V20 des patients 1 et 9 n'ont pas été calculés en raison du manque de coupes tomographiques sur une partie de leur volume, rendant les résultats ininterprétables.

Dans l'étude 1, les V20 sont compris entre 29 et 45,8%, avec une moyenne de 36,6%. Il est particulièrement intéressant de constater que le V20 ne dépend pas seulement de la couverture dosimétrique de la cible : il n'y a pas de proportionnalité entre le volume du PTV et le V20. Ceci s'explique par les différences de volume pulmonaire total. Une atélectasie lobaire voire bi lobaire diminue ce volume et si l'irradiation permet une réexpansion pulmonaire par levée d'atélectasie, il paraît souhaitable de recalculer le nouveau volume.

Dans l'étude 2, le volume cible, défini par le scanner, est irradié à 66 Gy. On ne considère plus que la tumeur et les ganglions supérieurs à 1cm de diamètre. Les V20 sont inférieurs à ceux de l'étude 1 pour une raison principale : l'absence d'irradiation ganglionnaire prophylactique (qui augmente le volume cible). Cependant, les différences sont peu marquées. La moyenne des V20 est de 30,2% dans cette étude.

L'étude 3 montre réellement l'impact sur le V20 de la modification du volume cible par l'apport de la fusion d'image. Par rapport à l'étude 2, les diminutions du V20 vont de 0 à 15%, avec une moyenne de 10,3%. Ces diminutions sont la conséquence directe de la diminution du volume cible par la fusion d'images.

Le seul patient qui ne bénéficie pas d'une réduction de son V20 (patient 5) est celui pour lequel le volume défini par la TEP est identique à celui défini par le scanner. Nous avons donc obtenu une réduction du V20 pour 6 patients sur 7 (85%) entre l'étude 2 et l'étude 3 (cf annexe 1).

Les gains les plus importants quant à la protection du parenchyme sain s'observent pour les patients présentant une atélectasie (patients 2, 3, et 7), des adénomégalies non fixantes (patients 6 et 8) ou une tumeur accolée au hile pulmonaire (patient 4).

D . Volume cardiaque recevant plus de 40 Gy

Il paraît évident que ce volume dépend de la localisation tumorale primitive : les tumeurs lobaires inférieures et para-médiastinales augmente le risque de toxicité cardiaque lié à l'irradiation malgré une optimisation du plan de traitement. Nous n'avons eu à analyser que des tumeurs lobaires supérieures (à l'exception du patient 8 qui présentait une extension lobaire moyenne) mais pour beaucoup, hilaires (patients 4, 5, 8 et 9).

L'information de la fusion d'image nous a donc été d'une grande utilité pour épargner au maximum le tissu cardiaque.

V40 cardiaque en fonction des études

Patients	Etude 1	Etude 2	Etude 3
2	21%	0%	0%
3	0%	0%	0%
4	28%	22%	0%
5	33%	25%	26%
6	30%	0%	0%
7	16%	13%	0%
8	67%	56%	40%

Dans l'étude 1, le V40 ne dépasse pas 33% sauf pour le patient 8 : nous avons pu respecter les principes de protection du cœur malgré un large volume irradié. Cependant, l'importance de la localisation tumorale et son extension demeurent des éléments déterminants quant à la dose reçue par le cœur. Le patient 8 en est un bon exemple : la tumeur est volumineuse (elle s'étend de la lobaire supérieure droite à la lobaire moyenne), et au contact du hile. Une étude dosimétrique optimisée ne permet pas de diminuer fortement la dose au cœur (67% de son volume reçoit au moins 40 Gy). Le cœur est, par contre, parfaitement protégé dans le cas du patient 3. La localisation (lobaire supérieure droite) et l'absence d'extension médiastinale expliquent ce résultat.

L'étude 2 autorise une protection plus nette du tissu cardiaque par une diminution du volume cible. Toutefois, les différences vont de 0 à 30% (avec une moyenne de 11,3%). La différence la plus marquée (patient 6) peut s'expliquer par une optimisation balistique, autorisée par une variation de forme du volume cible, et donc un changement d'isocentre.

L'étude 3 reflète l'apport de la fusion d'image sur les possibilités de protection cardiaque par une meilleure définition du volume cible. On s'aperçoit que cette protection est honorable pour la majorité des patients (2, 3, 4, 6 et 7), ceci indépendamment de la localisation tumorale (lobaire supérieure gauche pour les patients 2 et 7) ou de son extension au scanner (patient 2 : envahissement aortique, patient 6 : adénomégalies de la fenêtre aorto-pulmonaire).

L'explication est donnée par les résultats de la fusion d'image : pour tous ces patients, la TEP a permis une diminution du volume cible soit en délimitant la tumeur au sein d'une atélectasie (patients 2, 3, et 7), soit en éliminant du volume des zones considérées comme tumorales au scanner (adénomégalies du patient 6 et tumeur hilare du patient 4). Les gains en terme de protection du cœur ne sont pas négligeables : les différences vont de 16 à 30% (c'est à dire que le cœur peut voir son volume recevant plus de 40 Gy diminuer d'un tiers).

Pour le patient 8, le volume tumoral est modifié par la fusion d'image mais reste cependant trop important pour autoriser une meilleure protection cardiaque (40% reçoit plus de 40 Gy). La TEP permet quand même une diminution de 16% du V40.

Le patient 5 est un exemple complémentaire puisque la fusion d'image ne retrouve pas de différence entre la tumeur et l'atélectasie qui l'accompagne. Il n'y a donc aucune différence de V40 cardiaque entre l'étude 2 et l'étude 3.

Nous pouvons donc conclure que l'information de la TEP, intégrée dans le plan d'irradiation d'une tumeur bronchique, permet dans un certain nombre de cas d'améliorer la protection du tissu cardiaque.

E . Longueur oesophagienne irradiée

Il nous a paru intéressant de distinguer la longueur totale d'oesophage irradiée et la longueur recevant plus de 40 Gy, dose seuil au delà de laquelle le risque d'oesophagite aiguë est plus fréquente. La longueur totale est aussi déterminante dans l'incidence des complications aiguës.

Longueur totale d'oesophage irradiée (cm)

Patients	Etude 1	Etude 2	Etude 3
1	17,3	4,4	0
2	24,3	17,9	13
3	20	15,8	14,4
4	19,9	11,7	9,5
5	19,3	8	7,5
6	19,2	10,4	7,9
7	22,5	15,1	3
8	18,1	11,7	5,6
9	18,4	9	10,6
Moyennes	19,8	11,5	8

Longueur recevant plus de 40 Gy (cm)

Patients	Etude 1	Etude 2	Etude 3
1	14,7	2,6	0
2	21,1	12	13
3	16,7	12,5	11,5
4	17,9	10	8,3
5	16,6	5,3	4
6	17	7	5,6
7	20,5	7,9	0
8	15,9	8,7	3,8
9	16,4	5,5	8,8
moyennes	17,4	8	6

Dans tous les cas, la longueur totale est supérieure dans l'étude 1 par rapport aux études 2 et 3. Ceci n'est pas surprenant car le volume cible comprenait la tumeur et les régions ganglionnaires médiastinales potentiellement envahies. L'œsophage fait partie du médiastin et limiter son irradiation est quasiment impossible. Ainsi les résultats sont homogènes, allant de 17,3 à 24,3 cm.

La comparaison de l'étude 2 et de l'étude 3 est plus intéressante : la longueur totale d'œsophage a été diminuée au profit de l'étude 3 sauf dans le cas du patient 9 où la TEP a permis une augmentation du volume cible. L'influence de la fusion d'image sur la définition des volumes cibles a donc un retentissement indirect sur la protection de l'œsophage. Les diminutions de longueur vont de 1,4 à 12,1 cm, témoignant de l'importance de ce retentissement.

Les conclusions sont superposables si l'on considère la longueur œsophagienne recevant plus de 40 Gy.

F . Longueur de moelle épinière irradiée

La moelle épinière est un organe plus « facile » à protéger que l'œsophage à cause de sa distance par rapport au médiastin : l'utilisation de faisceaux obliques avec des caches adaptés permet parfois de ne délivrer à la moelle que des doses inférieures à 10 Gy. Cependant, on sait que sa tolérance à l'irradiation est nettement supérieure à celle du parenchyme pulmonaire (45 versus 20 Gy), et l'utilisation de faisceaux antéro-postérieurs permettent souvent une protection plus importante des poumons. C'est l'expérience des dosimétristes qui permet d'évaluer au mieux la balistique ainsi que la pondération des faisceaux pour une protection optimale des organes à risque.

Longueur de moelle irradiée selon les études (en cm)

Patients	Etude 1	Etude 2	Etude 3
1	16,5	3,6	0
2	24,3	18,6	0
3	19,1	17,7	0
4	0	0	0
5	18,3	9,3	9
6	19,9	9,8	0
7	24,2	19,1	0
8	22,5	11,9	0
9	3,8	3,7	3,3

Les différences constatées dans une même étude sont ici le résultat d'un choix de balistique. La fusion d'image permet encore, indirectement, de protéger la moelle épinière par une plus grande précision du volume cible. La localisation particulière d'une tumeur ou son volume important (patients 5 et 9) limiteront parfois l'avantage d'utiliser la fusion d'image.

V. CONCLUSIONS de L'ETUDE

La fusion d'image a permis de modifier nos volumes cibles pour tous nos patients ; l'analyse séparée du GTV et du PTV montre l'apport de la TEP pour l'inclusion de ganglions tumoraux ou de coulées néoplasiques dans le GTV. On s'aperçoit alors que pour 7 patients sur 9 (77%), la fusion d'image autorise une diminution du volume cible, mais que pour 2 patients sur 9 (23%), le GTV est au contraire augmenté. Cependant, la conséquence n'est pas forcément une augmentation du volume traité (PTV).

Les organes à risque ont également bénéficié de l'apport de la TEP dans le plan d'irradiation : le V20 pulmonaire a été diminué dans 6 cas sur 7 (85%) si on ne considère que les études 2 et 3. Le V40 cardiaque a, lui aussi, été diminué dans 85% des cas. La longueur oesophagienne irradiée a été diminuée entre l'étude 2 et l'étude 3 dans 8 cas sur 9 (88%) et la longueur de moelle dans 66% des cas.

Il est particulièrement intéressant de constater qu'une simple diminution du volume cible ne permet pas dans 100% des cas de réduire la toxicité aux tissus sains. D'autres paramètres liés à la tumeur (localisation, extension médiastinale ou postérieure, forme, atélectasie associée) ou au patient (variations anatomiques, volume pulmonaire total amputé par une atélectasie plus ou moins marquée voire diminué par un syndrome restrictif) obligent à la réalisation de plans de traitement adaptés à chaque patient.

La fusion d'image permet toutefois un gain de précision dans la définition de la cible : l'étape suivante sera de savoir si nous sommes aussi efficaces en n'irradiant que le volume défini par la fusion par rapport à celui irradié actuellement en radiothérapie conformationnelle (volume tumoral macroscopique comprenant les adénomégalies vues au scanner).

VI . DISCUSSION

A . Critiques méthodologiques

L'analyse des résultats de cette étude n'est à interpréter qu'au regard du faible effectif de la population. Nous n'avons cependant voulu montrer que la faisabilité d'une telle approche en observant et en tentant d'expliquer les données obtenues. La fusion d'image scanner/TEP a montré tout son intérêt dans notre étude :

- en diagnostiquant des patients métastatiques au niveau pulmonaire
- en différenciant tumeur et atélectasie
- en précisant des extensions médiastinales (adénopathies ou coulées néoplasiques)

Nous avons pu, grâce à ces informations, modifier les contours des volumes cibles dans la majorité des cas (88%). Toutefois, un certain nombre de biais n'autorise pas de conclusion définitive.

En effet, les biais concernant les observateurs sont nombreux : la définition des volumes cibles sur un scanner de repérage ne sera pas la même si le contour est réalisé avec l'aide d'un radiologue ou par différents radiothérapeutes. Ceci a bien été montré par Senan et al. (65), le rapport du plus grand volume sur le plus petit, délimité par des radiothérapeutes différents, était de 1,6. Caldwell (66) a montré que cette variation inter-observateurs pouvait être diminuée par la fusion d'image scanner/TEP, spécialement lorsque les volumes étaient difficiles à contourer.

L'imagerie métabolique obtenue pour la réalisation de notre étude a été réalisée grâce à une caméra hybride de type CDET (détection par coïncidence) dont la sensibilité est légèrement inférieure à celles d'une caméra TEP dédiée (93 versus 89%) (17). Le manque de sensibilité concerne les ganglions médiastinaux compris entre 10 et 20 mm. La spécificité est toutefois comparable.

Le problème essentiel réside dans le choix, arbitraire, du niveau de positivité attribué à l'intensité de l'hyperfixation. Dans notre étude, une échelle de couleur est appliquée à l'ensemble des coupes tomographiques (l'échelle de gris étant beaucoup plus difficile d'utilisation), et il a été choisi d'entourer la zone correspondant à 50% de la fixation maximale. On comprend aisément la conséquence directe de ce choix sur la définition des volumes cibles.

Il serait intéressant de quantifier la fixation tumorale du FDG et de créer des unités standards si la sensibilité de détection de la caméra était unique dans tout le champs. Cela est actuellement possible avec des caméras de type TEP dédiée : le *standard uptake value* (valeur de fixation standard) ou SUV. Ce type d'appareil permet une quantification objective de la fixation tumorale.

D'autre part, la méthode de recalage des images scanner et de la TEP varie selon les centres. Nous n'avons utilisé que quatre repères externes, placés à des endroits peu reproductibles (ligne axillaire). Giraud et al. (67) se servent aussi de 4 repères placés sur la peau du patient (un sur l'apophyse xyphoïde, le second sur la ligne médiane sagittale à hauteur des neuvième et dixième vertèbres dorsales, les derniers de part et d'autre, à mi épaisseur du patient). Le recalage des images pour la fusion se fait selon une correspondance triangulaire et les erreurs sont inférieures à 5 mm.

Les autres techniques de fusion d'image utilisent un recalage par ligne, par surface, ou un recalage itératif. Une fusion par la mise en correspondance des structures internes a également été testée (68). La précision de ces techniques dépend beaucoup de l'expérience des utilisateurs. Une autre méthode, basée sur une segmentation automatique des images (69), s'avère plus objective ; les erreurs sont de 2 à 3 mm dans le plan transverse, 3 à 4 mm dans la direction longitudinale, et environ 1,5 degré en rotation.

Une autre critique concerne la reproduction visuelle de la fusion d'image sur le scanner de repérage : dans notre étude, les images fusionnées sont transmises dans le service de radiothérapie sur un support papier. C'est ensuite au radiothérapeute de contourer le volume cible en fonction de ce qu'il voit sur le document. Il s'agit d'un biais supplémentaire dans la mesure où la fusion n'apparaît pas directement sur la console de dosimétrie.

La littérature fournit d'autres exemples de transmission d'images : un logiciel spécifique permet d'obtenir les images fusionnées sur les écrans de dosimétrie dans l'étude de Giraud (67), les images sont enregistrées et transmises séparément en radiothérapie puis fusionnées dans l'étude de Erdi (68).

A tous ces « détails » techniques s'ajoute le problème des mouvements respiratoires lors de chaque examen (scanner et TEP) : l'idéal serait de pouvoir acquérir les deux types d'images simultanément.

B . La fusion d'image dans le plan d'irradiation des CBNPC

L'apport de la fusion scanner/TEP dans le plan d'irradiation a d'abord été étudié rétrospectivement. Il ne s'agissait pas d'une fusion informatique mais d'une superposition de coupes tomographiques frontales (reconstruites) sur un cliché de centrage dans l'étude de Kiffer et al. (21). Le champ d'irradiation aurait été modifié pour 4 patients sur 15 si l'imagerie métabolique avait été prise en compte.

Dans l'étude de Debois et al. (67), la TEP et le scanner ont été comparés visuellement pour 105 patients. Cela a permis une diminution de la taille des champs d'irradiation dans 34,3% des cas et une augmentation dans 18,1% des cas. Le V20 pulmonaire a été diminué pour 47% des patients.

Munley et al. (22) ont également évalué l'apport de la TEP dans le plan d'irradiation sans véritablement fusionner les images : le GTV était contouré sur le scanner et sur la TEP. En visualisant simultanément les contours, le plan d'irradiation basé sur le scanner était modifié dans 34% des cas.

Nestle et al. (19), précédemment cités, ont montré que pour 12 patients sur 34 (35%), la TEP permettait une diminution des champs d'irradiation en différenciant tumeur et atélectasie.

Plus récemment et de façon prospective, des études ont analysé l'impact de la fusion d'image scanner/TEP sur le plan d'irradiation des CBNPC. Les paramètres retenus ne sont malheureusement pas homogènes, tout comme les techniques de recalage des images.

Giraud et al. ont montré une modification du plan d'irradiation par la fusion d'image chez 5 patients sur 12 (41%). La raison principale était la découverte de ganglions néoplasiques non détectés par le scanner. Une meilleure délimitation du volume cible a été possible pour un patient présentant une atélectasie. Plus que le volume tumoral lui-même, c'est le volume tumoral recevant 95% de la dose prescrite qui a été analysé : ce V95 a été augmenté pour 2 patients sur 5 et diminué pour 3 patients sur 5. Le V20 pulmonaire a été diminué d'en moyenne 22,8% pour 4 de ces 5 patients, alors qu'il a été augmenté de 5,5% pour le dernier patient.

En comparaison, notre étude trouve une modification du plan d'irradiation dans 91% des cas puisque pour un seul patient, la TEP n'a pas eu d'influence sur la définition du volume cible. Les caractéristiques tumorales visualisées sur le scanner sont la raison principale de ces résultats discordants : notre série a inclus 5 patients présentant une atélectasie, 7 patients présentant des adénopathies médiastinales, et 8 patients sur les 12 avaient une tumeur proximale (hilaire) ou envahissant le médiastin.

Le V20 pulmonaire a été diminué en moyenne de 10,3% dans notre étude, ce qui peut être le reflet de la diminution des volumes cibles par la fusion d'image mais en tenant compte du nombre de patient présentant une atélectasie (5 sur 12 dans notre étude et 1 sur 12 dans l'étude de Giraud et al.).

L'étude de Erdi et al. a analysé les PTV définis par le scanner seul puis par la fusion d'images scanner/TEP pour 11 patients. Tous les PTV ont été modifiés lors de la prise en compte de la fusion d'image. Ce volume a été augmenté dans 7 cas sur 11 (63%) avec une moyenne de 19%, afin d'inclure des ganglions néoplasiques. Plutôt que le V20, l'analyse des probabilités de complication pulmonaire a montré qu'elles étaient au maximum de 22% dans le plan d'irradiation déterminé par la fusion et de 21% dans le plan déterminé par le scanner seul, ceci malgré l'augmentation du PTV.

Ce PTV a été diminué pour 4 patients (36%) avec une moyenne de 18%. Dans 2 cas, cette diminution est liée à l'exclusion d'une atélectasie.

L'étude de Mah et al. (70) a aussi montré une modification des PTV grâce à l'information de la fusion d'image ; dans 22% des cas, l'augmentation de ce volume était liée à l'inclusion d'adénopathies envahies détectées par la TEP. L'originalité de cette étude a été de considérer les variabilités inter-observateurs lors de la définition des volumes cibles. Ainsi, la fusion d'image a permis de diminuer ces variabilités : parmi 3 radiothérapeutes, le ratio entre le plus grand et le plus petit GTV, définis par le scanner, était de 2,31 alors qu'il n'était plus que de 1,56 avec la fusion. Dans 29% des cas et selon les observateurs, le PTV défini par la fusion n'aurait pas été correctement traité si l'on avait conservé le plan d'irradiation du PTV défini par le scanner seul.

C . Perspectives de recherche

Au terme de ce travail, de nombreuses questions demeurent : quels territoires ganglionnaires faut-il inclure dans le CTV pour une tumeur donnée ? Quelle place faut-il accorder à la fusion d'image dans le plan d'irradiation ? Comment gérer, en cours de traitement, le problème de l'atélectasie aux vues des résultats de la TEP ?

* Amélioration de la définition du CTV

Nous ne sommes pas en mesure, à l'heure actuelle, de savoir quelles régions ganglionnaires irradier en fonction de la tumeur bronchique primitive. Une étude récente (71) a calculé les probabilités d'envahissement ganglionnaire médiastinal en fonction de plusieurs paramètres : la localisation tumorale primitive, le type histologique, le stade tumoral et métastatique, et le statut ganglionnaire (pondéré de la sensibilité et la spécificité de l'examen diagnostique, scanner ou TEP). Il est très intéressant de constater que ce calcul montre une probabilité d'envahissement ganglionnaire en 4R (région paratrachéale droite) de 18,7% s'il s'agit d'une tumeur lobaire supérieure droite classée T2, ceci avec une TEP négative. Cette probabilité s'élève à 94,9% lorsque la TEP est positive.

Dès lors, la TEP s'avère être un « outil » remarquable quant au diagnostic et la fusion d'image particulièrement précieuse pour la définition du volume cible macroscopique (tumeur et adénopathies) mais il est probable que le volume cible à irradier soit un peu plus étendu en fonction de la probabilité d'extension microscopique.

La fusion d'image permet d'analyser encore plus précisément les ganglions lymphatiques thoraciques. Elle devrait pouvoir affiner les résultats de ces probabilités. Cette fusion pourrait s'intégrer dans le plan d'irradiation d'une escalade de dose, définissant le volume dans lequel serait délivré la plus haute dose.

* Les problèmes liés à l'atélectasie

Actuellement, un patient présentant une atélectasie secondaire à un CBNPC est irradié sur un large volume pulmonaire (sauf si la fusion d'image a permis de distinguer tumeur primitive et parenchyme sain). Une radiographie thoracique est pratiquée après 10 séances (soit 20 Gy) pour vérifier la levée d'atélectasie par fonte tumorale. Si tel est le cas, la logique veut qu'un nouveau scanner de repérage soit pratiqué de manière à redéfinir le volume cible puis à refaire un nouveau plan de traitement. Ce qui est, en théorie, la meilleure attitude à adopter, n'est en pratique pas réalisable compte tenu des contraintes logistiques du service, retardant trop longtemps la reprise de l'irradiation. Nous avons donc recours à de nouvelles coupes scanner réalisées par le simulateur.

L'intérêt de la fusion d'image ayant été démontré pour les patients présentant une atélectasie (19), le bénéfice à réaliser régulièrement, pendant le traitement, ce type d'imagerie serait certain.

* Améliorer le contrôle local

Une amélioration du contrôle locale du CBNPC nécessite une augmentation de la dose totale délivrée au sein de la tumeur et de ses extensions. Comme il a été montré dans notre étude, la prise en compte de la fusion d'image TDM/TEP dans le plan d'irradiation permet une meilleure protection des tissus sains dans la majorité des cas. Certains essais de radio-chimiothérapie utilisent des protecteurs tissulaires tels que l'amifostine avec une bonne efficacité. Nous pouvons imaginer combiner une technique d'irradiation optimisée, intégrant la fusion d'image et l'emploi de protecteurs tissulaires avec la chimiothérapie dans un avenir proche.

CONCLUSION

La radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules est complexe, de par la difficulté à définir précisément la cible et la proximité d'organes à risque très radiosensibles. Cela explique en partie les résultats assez décevants de l'irradiation sur le contrôle tumoral loco-régional.

La TEP au 18-FDG est une nouvelle technique d'imagerie métabolique, basée sur la détection de l'augmentation de la glycolyse des tissus tumoraux. Elle a montré sa supériorité par rapport au scanner dans le diagnostic des adénopathies médiastinales néoplasiques, en terme de sensibilité et de spécificité. La fusion d'image scanner/TEP améliore ces paramètres, même si des biais techniques en limitent encore la précision. L'idéal serait de réaliser les deux types d'image simultanément.

Notre étude a évalué l'apport de cette fusion d'image dans la définition du volume cible. Elle confirme la modification de ce volume dans la majorité des cas et montre les conséquences possibles sur les organes à risques intra-thoraciques. La fusion d'image a permis une diminution du volume cible en cas d'atélectasie ou en excluant des ganglions non métastatiques mais également en précisant le contour de tumeurs très proches du médiastin. Un plus petit volume cible tumoral autorise un plan de traitement protégeant encore mieux les tissus sains. Ultérieurement, nous pourrions proposer de délivrer des doses très supérieures afin d'augmenter le contrôle local de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rouvière H, Delmas A. Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 2, tronc. Edition Masson Paris 1992 : 279-349.
2. Mountain CF, Dressler C. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997 ; 111 : 1718-1723.
3. Hill C. Epidémiologie du cancer bronchique. Oncologie thoracique. Bilan du XX siècle. Perspectives du XXI siècle. Editions La Simarre 1999 ; 27-39.
4. André F, Jacot W, Pujol JL, Grunenwald D, Le Chevalier T. Epidémiologie, facteurs pronostiques, bilan d'extension et traitement des cancers bronchiques non à petites cellules. Bull Cancer, 1999 ; supplément FMC numéro 3 : 17-41.
5. Conférence de consensus sur l'aide à l'arrêt de la consommation du tabac. ANAES Paris, 8 et 9 octobre 1998.
6. Cabanne F, Bonenfant JL. Anatomie pathologique. Edition Maloine Paris, Les Presses de l'université Laval Québec 1986 ; 1004-1010.
7. Navratil E. Anatomie pathologique. Cancers broncho-pulmonaires primitifs. Impact Internat. Edition Edinter 1995 ; (23,24) : 407.
8. Conférence de consensus de Nice. Société de pneumologie de langue française. Bilan d'extension préthérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules. Bull Cancer 1992 ; 79 : 509-517.
9. Guibert B. Chirurgie du C.N.P.C. Indications. Limites. Médiastinoscopie. A propos de 2068 cas personnels et revue de la littérature. Cinquième journée de cancérologie, Jean Papillon. Les cancers bronchiques non à petites cellules. Lyon, 2000. 30-35.
10. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986 ; 89 : 225S-233S.

11. Grunenwald D. Classification T.N.M des cancers bronchiques. Oncologie thoracique. Bilan du XX siècle. Perspectives du XXI siècle. Editions La Simarre 1999 ; 17-25.
12. André F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Brouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T. Survival of patients with resected N2 NSCLC : evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000 ; 18 (16) : 2981-2989.
13. Massard G. Place de la chirurgie dans une approche multidisciplinaire des CBNPC de stade 3. Rev Mal Respi 1998 ; 15 : 396-406.
14. Maublant J. Le PET-scan : une avancée majeure pour le diagnostic des cancers. Eurocancer 99. John Libbey Eurotext, Paris 1999 : 117-119.
15. Talbot JN, Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, De Beco V. Pratique clinique de la TEP au [18F]-fluoro-2-désoxyglucose en France. Eurocancer 99. John Libbey Eurotext, Paris 1999 : 87-89.
16. Ducloux T. La tomographie par émission de positons au 18 F-FDG dans les cancers broncho-pulmonaires. Thèse de Médecine, Limoges 2000 : 29-32.
17. Vaylet F, De Dreuille O, Maszelin P, Guigay J, Foehrenbach H, Marotel C, Dot JM, Grassin F, Margery J, Gaillard JF, L'Her P. Une révolution en pneumologie : la tomographie par émission de positons. Cinquième journée de cancérologie, Jean Papillon. Les cancers bronchiques non à petites cellules. Lyon 2000 : 9-19.
18. Kalff V, Hicks RJ, Mac Manus MP, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, Hogg A, Ball DL. Clinical impact of 18F Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non small-cell-lung cancer : a prospective study. J Clin Oncol 2001 ; 19 (1) : 111-118.

19. Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B, Hellwig D, Niewald M, Ukena D, Kirsch CM, Sybrecht G, Schnabel K. F-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) : 593-597.
20. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, Gatti GG, Huyskens DP, Kutcher GJ. 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 : 317-324.
21. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, Quong G, Feigen M, Schumer W, Clarke P, Knight SR, Daniel FJ. The contribution of 18 F-Fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer* 1998 ; 19 : 167-177.
22. Munley MT, Marks LB, Scarfone C, Sibley GS, Patz EF, Turkington TG, Jaszczak RJ, Gilland DR, Anscher MS, Coleman RE. Multimodality nuclear medicine imaging in three dimensional radiation treatment planning for lung cancer : challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999 ; 23 : 105-114.
23. Griffith Pearson F. Non-small cell lung cancer Role of surgery for stages I-III. *Chest* 1999 ; 116 : 500S-503S.
24. Pisters KMW. The role of chemotherapy in early stage (stage I and II) respectable NSCLC. *Semin Radiat Oncol* 2000 ; 10 (4) : 274-279.
25. Strauss GM. Role of chemotherapy in stages I to III NSCLC. *Chest* 1999 ; 116 (6) : 509S-516S.
26. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in NSCLC : a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trial. *Br J Med* 1995 ; 311 : 899-909.

27. PORT Meta-analysis Trialists Group : post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer : systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998 ; 352 : 257-263.
28. Van Houtte P, Mornex F, Rocmans P. Limites et perspectives de la radiothérapie postopératoire dans le cancer bronchique. *Cancer/Radiother* 1998 ; 2 : 252-259.
29. Sawyer TE, Bonner JA. Postoperative irradiation in non small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000 ; 10 (4) : 280-288.
30. Sawyer TE, Bonner JA. Postoperative irradiation in non small cell lung cancer. Lung cancer. Principles and practice. Edition Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. Chapitre 43 : 778-796.
31. Albain KS, Pass HI. Induction therapy for locally advanced non small cell lung cancer. Lung cancer. Principles and practice. Edition Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. Chapitre 44 ; 798-820.
32. Depierre A, Milleron B, Lebeau B, et al. An ongoing randomized study of neoadjuvant chemotherapy in resectable non small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 16-19.
33. Johnson DH, Turrisi AT. Combined modality treatment for locally advanced unresectable non small cell lung cancer. Lung cancer. Principles and practice. Edition Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. Chapitre 52 ; 910-920.
34. Meko J, Rusch VW. Neoadjuvant therapy and surgical resection for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000 ; 10 (4) : 324-332.
35. Milleron B, Depierre A, Moro-Sibilot D. L'approche néo-adjuvante des cancers bronchiques non à petites cellules résecables. *Eurocancer 99*. John Libbey Eurotext. Paris 1999 : 53-55.

36. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994 ; 330 (3) : 153-158.
37. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M et al. A randomised trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 673-680.
38. Wagner H Jr. Resectable non-small cell lung cancer in the medically inoperable patient : curative management with radiation therapy. *Lung cancer. Principles and practice. Edition Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. Chapitre 46 : 829-842.*
39. Curran WJ Jr. Radiotherapy for locally advanced lung cancer : an overview. *Lung cancer. Principles and practice. Edition Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. Chapitre 45 : 823-828.*
40. Sause WT. The role of radiotherapy in non small cell lung cancer. *Chest* 1999 ; 116 : 504S-508S.
41. Mornex F, Chapet O. Cancers bronchiques non à petites cellules localement évolués : place de la chimioradiothérapie exclusive. *Cancer/Radiother* 2001 ; 5 (1) : 71-76.
42. Dillman RO, Herndon J, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non small cell lung cancer : seven years follow up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 1210-1215.
43. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenout J, Van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non small cell lung cancer. *N Eng J Med* 1992 ; 326 : 524-530.

44. Ball D, Bishop J, Smith J, Crennan E, O'Brien P, Davis S 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 : 267-272.
45. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyosahi Y. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesin, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 (9) : 2692-2699.
46. Le Bourgeois JP, Chavaudra J, Eschwege F. Cancers thoraciques. Radiothérapie oncologique. Science et pratique médicale. Edition Hermann, éditeurs des sciences et des arts 1992 : 359-371.
47. Fletcher GH, Bloedorn FG. Thorax, lung. Techniques of treatment. Textbook of Radiotherapy. Editions Lea & Febiger. Philadelphia 1966 : 409-411.
48. Michel-Langlet P, Raoul Y, Martin D. Effets iatrogènes de la radiothérapie. Oncologie radiothérapique. Edition Masson 1996 : 270-289.
49. Gérard JP. La radiothérapie. Cours de la faculté de médecine de Lyon.
50. Le Bourgeois JP, Chavaudra J, Eschwege F. Radiobiologie. Bases biologiques de la radiothérapie. Radiothérapie oncologique. Science et pratique médicale. Edition Hermann, éditeurs des sciences et des arts 1992 : 3-27.
51. Le Bourgeois JP, Chavaudra J, Eschwege F. Plan de traitement : acquisition des données anatomiques. Radiothérapie oncologique. Science et pratique médicale. Edition Hermann, éditeurs des sciences et des arts 1992 : 98-110.
52. Mornex F, Giraud P, Van Houtte P, Mirimanoff R, Chapet O, Loubeyre P. La radiothérapie conformationnelle du CBNPC. *Cancer/Radiother* 1999 ; 3 : 425-436.

53. Mornex F, Loubeyre P, Giraud P, Chapet O, Van Houtte P, Bonnette P, Sentenac I. Volume tumoral macroscopique et volume-cible anatomoclinique en radiothérapie : cancer bronchique. *Cancer/Radiother* 2001 ; 5 : 659-670.
54. Graham MV, Harms WB. Three-dimensional radiation therapy. Lung cancer. Principles and practice. Edition Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. Chapitre 48 : 853-866.
55. Chavaudra J. Définition volumique en imagerie médicale. Dernières recommandations de l'ICRU pour la prescription, l'enregistrement et le compte-rendu de la radiothérapie. 4^{ème} journées du département de radiothérapie du centre Oscar Lambret. La radiothérapie conformationnelle 3D.p 1-15.
56. Liengswangwong V, Bonner JA. Point : the potential importance of elective nodal irradiation in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000 ; 10 (4) : 308-314.
57. Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, Braban LE, Schindelheim R, Leibel SA. Elective nodal irradiation of non-small-cell lung cancer with three dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 50 (3) : 681-685.
58. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, Kessler ML, Strawderman M, Turrisi AT, Lawrence TS, Fraass BA, Lichter AS. Estimation of Tumor Control Probability model parameters from 3D dose distributions of non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1999 ; 24 : 31-37.
59. Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, Turrisi AT, Martel MK, Pu AT, Littles JF, Martinez FJ, Francis IR, Quint LE, Lichter AS. Dose escalation for non small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 (5) : 1079-1085.

60. Vujaskovic Z, Marks LB, Anscher MS. The physical parameters and molecular events associated with radiation induced lung toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2000 ; 10 (4) : 296-307.
61. Chen Y, Rubin P, Williams J, Hernady E, Smudzin T, Okunieff P. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 (3) : 641-648.
62. Inoue A, Kunitoh H, Sekine I, Sumi M, Tokuyue K, Saijo N. Radiation pneumonitis in lung cancer patients : a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 (3) : 649-655.
63. Mehta MP, Harrari PM. Altered fractionation schedules for lung cancer. *Lung cancer. Principles and practice. Edition Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. Chapitre 47 : 843-852.*
64. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, Emami B, Komaki R, Fisher B, Lee JS, Lawton C. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 42 (3) : 469-478.
65. Senan S, van Sörnsen de Koste J, Samson M, Tankink H, Jansen P, Nowak PJCM, Krol ADG, Schmitz P, Lagerwaard FJ. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 1999 ; 53 : 247-255.
66. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Nimu Ganguli S, Ehrlich LE. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung cancer tumors on CT : the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 (4) : 923-931.

67. Giraud P, Grahek D, Montravers F, Carette MF, Deniaud-Alexandre E, Julia F, Rosenwald JC, Cosset JM, Talbot JN, Housset M, Touboul E. CT and 18F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimisation of conformal radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 (5) : 1249-1257.
68. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, Macapinlac HA, Hu YC, Braban LE, Humm JL, Squire OD, Chui CS, Larson SM, Yorke ED. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiat Oncol* 2002 ; 62 : 51-60.
69. Cai J, Chu JCH, Recine D, Sharma M, Nguyen C, Rodebaugh R, Saxena A, Ali A. CT and PET lung image registration and fusion in radiotherapy treatment planning using the chamfer-matching method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 43 (4) : 883-891.
70. Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Nimu Ganguli S, Ehrlich LE, Tirona R. The impact of 18FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma : a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 52 (2) : 339-350.
71. Giraud P, De Rycke Y, Minet P, Danhier S, Dubray B, Helfre S, Dauphinot C, Rosenwald JC, Cosset JM. 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 ; 6 : 725-736.

ANNEXES

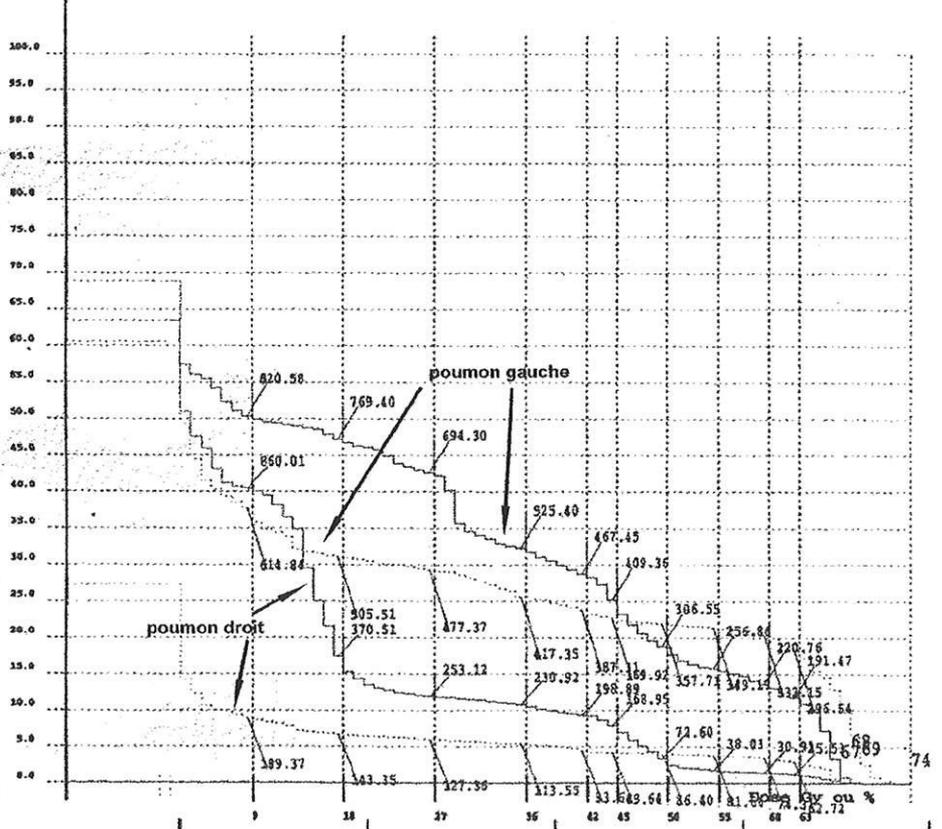
ANNEXE 1 : Histogrammes dose-volume comparant les volumes pulmonaires recevant plus de 20 Gy suivant les études. La protection pulmonaire est supérieure dans l'étude 3 où le volume cible est déterminé grâce à la fusion d'image.

ANNEXE 2 : Echelle RTOG de toxicité aiguë sur les organes à risque intra-thoraciques.

ANNEXE 3 : Découverte de métastases pulmonaires grâce à la TEP. La fusion d'image révèle des foyers invisibles au scanner.

ANNEXE 4 : Exemple de différenciation tumeur/atélectasie grâce à la fusion d'image : le volume cible est de définition beaucoup plus aisée.

Volume en % HDV : comparaison des études 2 et 3 sur le V20 pulmonaire



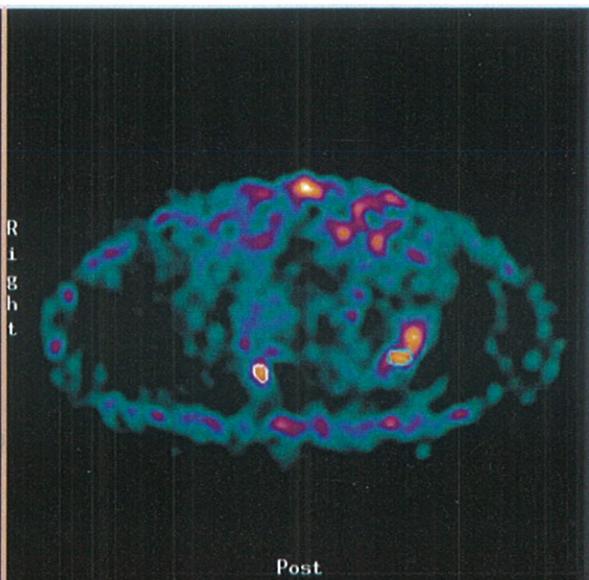
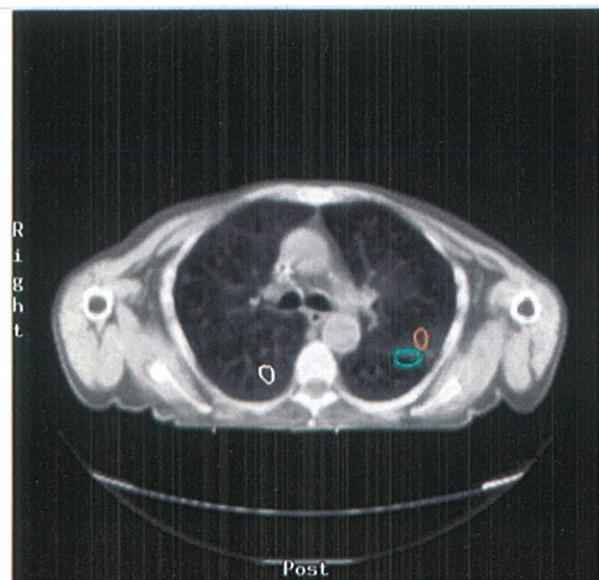
poumon_d.	2127.14	cm3
poumon_g.	1631.30	cm3
poumon_d.	2127.14	cm3
poumon_g.	1631.30	cm3

Etude 2 ———
 Etude 3
 Echelle en cm %

ECHELLE RTOG de TOXICITE AIGUE

	grade I	grade II	grade III	grade IV
Poumons	toux sèche, dyspnée légère	toux persistante, nécessité d'antitussifs, dyspnée au moindre effort	toux sévère ne répondant pas aux antitussifs ou dyspnée de repos ou pneumopathie clinique ou radiologique, oxygénothérapie ou corticothérapie intermittentes	insuffisance respiratoire sévère, oxygénothérapie en continu ou ventilation assistée
Oesophage	dysphagie légère ou odynophagie, nécessité de topiques anesthésiants, alimentation mixée	dysphagie modérée ou odynophagie, nécessité d'antalgiques, alimentation semi-liquide	dysphagie ou odynophagie sévère, déshydratation ou perte de poids > 15%, alimentation orale liquide ou parentérale	sténose, ulcération, perforation, fistule
Cœur	asymptomatique, anomalies ECG	symptomatique, anomalies ECG et signes radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive ou de péricardite	insuffisance cardiaque congestive, angor, péricardite nécessitant un traitement	identique grade III + arythmie ne répondant pas à un traitement médicamenteux

le grade V correspond au décès

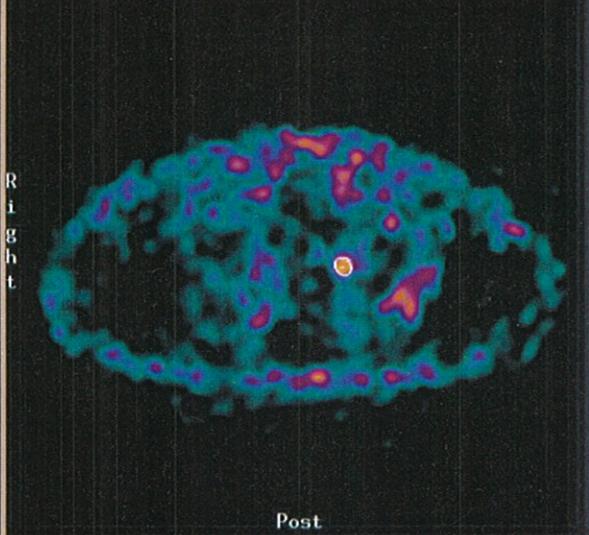
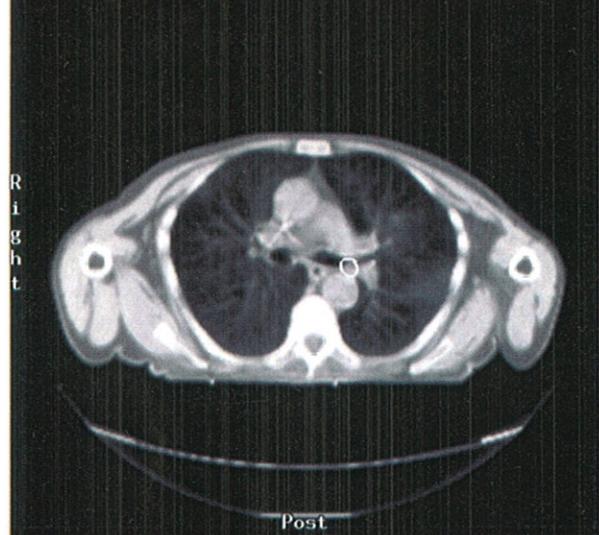


Slice 30

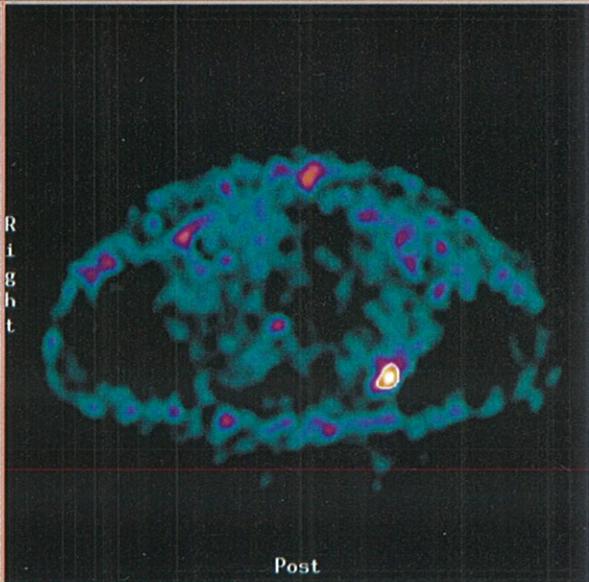
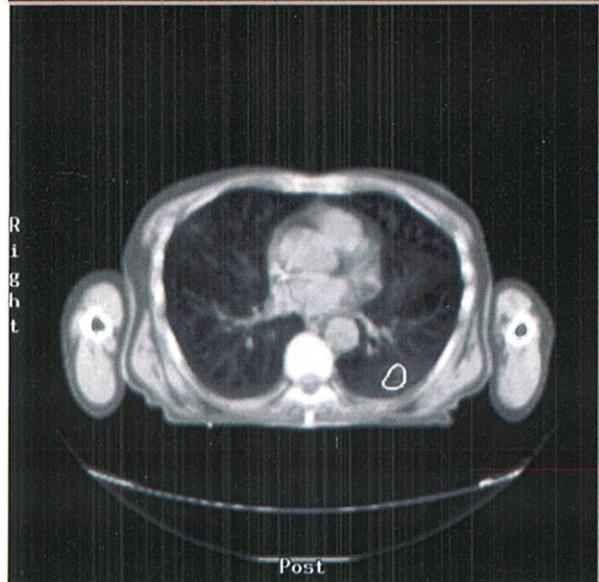
FRA

PIERRE FUSION TDM/FDG

5.6mm coupe CHU LIMOGES 05-1-2001

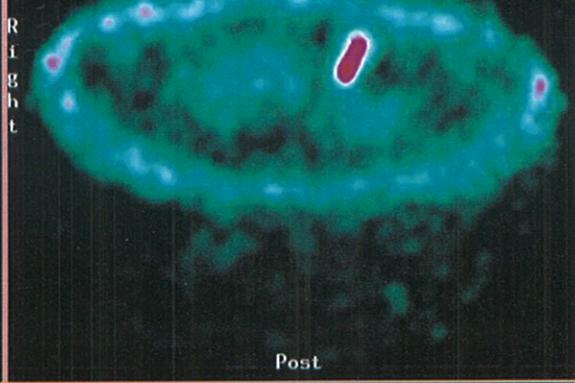


Slice 32



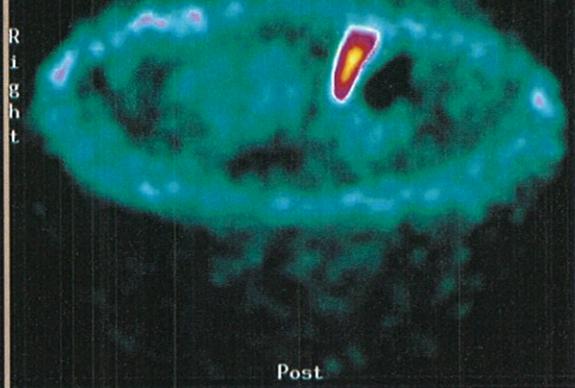
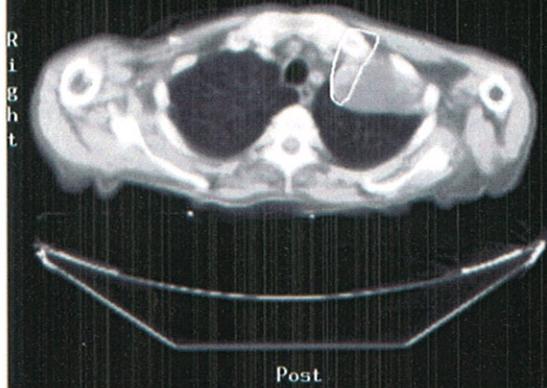
Slice 40

ET GABRIEL FUSION TDM/FDG 5 6mm/coupe CHU LIMOGES 22/12/2000



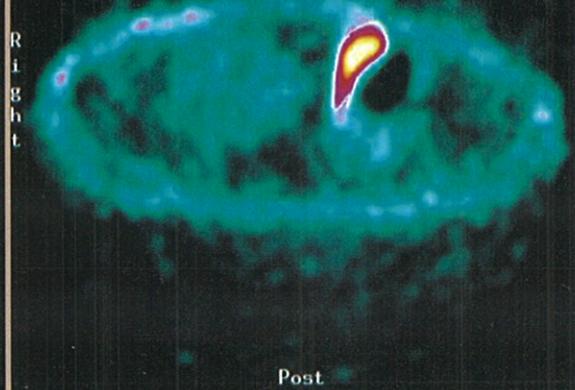
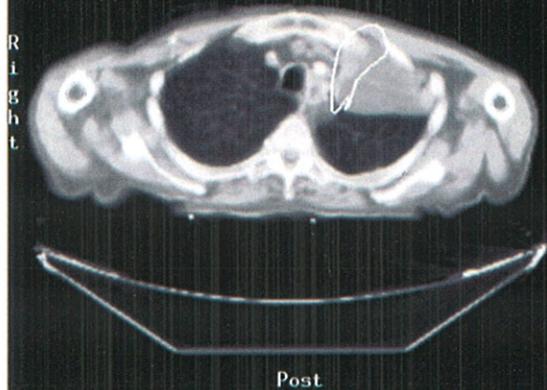
Slice 16

ET GABRIEL FUSION TDM/FDG 5 6mm/coupe CHU LIMOGES 22/12/2000



Slice 18

ET GABRIEL FUSION TDM/FDG 5 6mm/coupe CHU LIMOGES 22/12/2000



Slice 20

TABLE DES MATIERES

	pages
<u>INTRODUCTION</u>	8
<u>GENERALITES</u>	11
I. Rappel anatomique	12
A . Arbre trachéo-bronchique	12
B . Médiastin et chaînes ganglionnaires lymphatiques	12
II. Epidémiologie du cancer bronchique	17
A . Epidémiologie descriptive	17
B . Epidémiologie analytique	18
III. Anatomie pathologique	20
A . Carcinome épidermoïde	20
B . Adénocarcinome	20
C . Tumeurs neuro-endocrines	21
D . Carcinomes à grandes cellules	21
IV. Bilan d'extension	22
A . Tumeur primitive	22
B . Ganglions lymphatiques	22
C . Dissémination métastatique	24
V. Système TNM et classification internationale	25
A . Description	25
B . Critiques	27
C . Facteurs pronostiques	29
VI. Apport de la TEP au 18-FDG	30

VII. Traitements actuels du CBNPC	33
A . La chirurgie	33
1 . <i>Indications</i>	33
2 . <i>Le geste</i>	34
3 . <i>Résultats</i>	34
B . Traitements adjuvants	35
1 . <i>La chimiothérapie</i>	35
2 . <i>La radiothérapie</i>	36
C . Traitements néo-adjuvants	37
1 . <i>Stades précoces</i>	37
2 . <i>Stades localement avancés</i>	37
D . Traitements des formes inopérables	38
1 . <i>Stades précoces</i>	38
2 . <i>Stades localement avancés</i>	39
VIII. Problèmes liés à l'irradiation thoracique	42
A . Technique dite « classique »	42
1 . <i>La préparation du traitement</i>	42
a . Le volume cible	42
b . Les organes à risque intra-thoraciques	44
c . Dose totale, facteur temps	45
2 . <i>Simulation, conformation</i>	48
a . Acquisition des données anatomiques	49
b . Simulation	51
3 . <i>Résultats</i>	52
B . La radiothérapie conformationnelle	53
1 . <i>Les différentes étapes de la radiothérapie conformationnelle</i>	54
a . La contention	54
b . Acquisition des données anatomiques	54
c . La simulation virtuelle	61
d . Calcul de la dose	62
e . Contrôle et réalisation du traitement	64
2 . <i>Les résultats cliniques</i>	64
a . Etudes des plans de traitement	64
b . Premiers essais cliniques	65
c . Essais d'escalade de dose	66
C . Accélération, hyperfractionnement	67

<u>NOTRE ETUDE</u>	72
I. Objectifs de l'étude	73
II. Etude pré-clinique	73
III. Matériels et méthode	74
A . Patients	74
B . Matériel	76
C . Méthode	79
IV. Résultats	82
A . Volumes tumoraux (GTV)	83
B . Volumes traités (PTV)	84
C . Volume pulmonaire recevant plus de 20 Gy (V20)	85
D . Volume cardiaque recevant plus de 40 Gy	87
E . Longueur oesophagienne irradiée	90
F . Longueur de moelle épinière irradiée	91
V. Conclusions de l'étude	93
VI. Discussion	94
A . Critiques méthodologiques	94
B . La fusion d'image dans le plan d'irradiation des CBNPC	96
C . Perspectives de recherche	99
<u>CONCLUSION</u>	101
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	103
<u>ANNEXES</u>	113

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N^o 118

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) a largement bénéficié des progrès de l'imagerie conventionnelle ces vingt dernières années avec l'utilisation de la tomodensitométrie (TDM) pour les calculs de dosimétrie. Cependant, le contrôle local n'est que de 10% à 2 ans, et la survie à 5 ans des patients atteints ne dépasse pas 15%, tous stades confondus.

La tomographie par émission de positons (TEP) au 18 FDG est plus sensible et plus spécifique que la tomodensitométrie pour la détection des foyers tumoraux médiastinaux (ganglions ou coulées néoplasiques). Elle permet également de délimiter la tumeur au sein du parenchyme pulmonaire atélectasié.

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'apport de la TEP dans la définition des volumes cibles grâce à la fusion d'image TDM/TEP. Les conséquences sur les organes à risque intra-thoraciques ont aussi été analysées.

12 patients ont été inclus dans une étude prospective. Les volumes cibles ont été définis d'abord sur les images TDM puis sur les images fusionnées. Ces volumes ont été modifiés pour 88% des patients (diminués dans 77% des cas et augmentés dans 23% des cas). Les nouveaux plans d'irradiation ont permis une meilleure protection des organes à risque dans la majorité des cas. La fusion d'image autorise une définition plus précise des volumes cibles, son intégration dans le plan d'irradiation permettra, à l'avenir, d'augmenter les doses et d'améliorer le contrôle local du CBNPC.

MOTS-CLES

Carcinome bronchique non à petites cellules, radiothérapie, TEP au 18-FDG, fusion d'image TDM/TEP.