

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

---

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 135094 4

ANNEE 2005



THESE N° 149/12

**IRRADIATION DES CANCERS  
PULMONAIRES NON À PETITES CELLULES  
EN INSPIRATION BLOQUÉE**

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2005

PAR

Nicolas MATHÉ  
Né le 6 mars 1976 à LIMOGES

ÉXAMINATEURS DE LA THÈSE :

Mr le Professeur Clavère P.....Président  
Mme le Professeur Melloni B .....Juge  
Mr le Professeur Vandroux J-C .....Juge  
Mme le Docteur Antonini M-T.....Juge  
Mr le Docteur Gazaille V.....Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS:**

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

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**ROCHE** Doriane

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Sumombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Sumombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOIGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	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
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

**MAUBON** Antoine (C.S)  
**MELLONI** Boris  
**MERLE** Louis (C.S)  
**MOREAU** Jean-Jacques (C.S)  
**MOULIES** Dominique (C.S)  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie  
**PARAF** François  
**PILLEGAND** Bernard (Surnombre 31/08/2008)  
**PIVA** Claude (C.S)  
**PLOY** Marie-Cécile  
**PREUX** Pierre-Marie  
**RIGAUD** Michel (C.S)  
**SALLE** Jean-Yves  
**SAUTEREAU** Denis (C.S)  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (C.S)  
**STURTZ** Franck  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard (C.S)  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (C.S)  
**VERGNENEGRE** Alain (C.S)  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)  
**YARDIN** Catherine (C.S)

RADIOLOGIE  
 PNEUMOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE  
 NEUROCHIRURGIE  
 CHIRURGIE INFANTILE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES  
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE  
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

**ALAIN** Sophie  
**ANTONINI** Marie-Thérèse  
**BOUTEILLE** Bernard  
**CHABLE** Hélène  
**DAVIET** Jean-Christophe  
**DRUET-CABANAC** Michel  
**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
**ESCLAIRE** Françoise  
**JULIA** Annie  
**LAPLAUD** Paul  
**MOUNIER** Marcelle  
**PETIT** Barbara  
**QUELVEN** Isabelle  
**RONDELAUD** Daniel  
**TERRO** Faraj  
**VERGNE-SALLE** Pascale  
**VINCENT** François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques  
 Parasitologie - mycologie  
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles  
 Médecine physique et réadaptation  
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
 Anatomie – Chirurgie Digestive  
 Biologie Cellulaire  
 Hématologie  
 Biochimie et Biologie Moléculaire  
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Anatomie et cytologie pathologiques  
 Biophysique et Médecine Nucléaire  
 Laboratoire Cytologie et Histologie  
 Biologie Cellulaire  
 Thérapeutique  
 Physiologie

#### **P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel  
**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE  
 MEDECINE GENERALE

## Je dédie ce travail

À Véronique,

Pour le bonheur que tu m'apportes, belle tahitienne,

Avec tout mon amour,

À Kylian,

Mon merveilleux rayon de soleil,

Avec tout mon amour,

À Anaëlle,

Ma petite puce qui vient de voir le jour,

Avec tout mon amour

**À notre maître et président de thèse,**

Monsieur le Professeur CLAVÈRE Pierre,  
Professeur des Universités de Radiothérapie,  
Médecin des Hôpitaux,  
Chef de service,

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse,

Nous vous remercions de votre enseignement, de votre disponibilité et de vos qualités humaines,

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**À notre jury,**

Monsieur le Professeur MELLONI Boris,  
Professeur des Universités de Pneumologie,  
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger  
ce travail,

Que celui-ci soit le témoignage de notre profond respect.

**À notre Jury,**

Monsieur le professeur VANDROUX Jean-Claude,  
Professeur des universités de Médecine nucléaire,  
Médecin des Hôpitaux,  
Chef de service

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail,  
Soyez assuré de notre respectueuse considération.

**À notre jury,**

Madame le ANTONINI Marie-thérèse,  
Maître de conférence universitaire d'exploration fonctionnelle  
physiologique,  
Médecin des Hôpitaux,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,  
Nous vous assurons de notre profond respect.



**À notre membre invité,**

Monsieur le Docteur GAZAILLE virgile,  
Chef de clinique de pneumologie,

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse,  
Soyez assuré de notre respectueuse considération.

**À ma famille,**

Pour votre soutien et votre gentillesse

**À ma belle famille,**

Qui malgré la distance a su rester présente quand il le fallait

**À mes amis,**

**Au service de radiothérapie :**

- **aux physiciens et dosimétristes, pour leur dévouement et leur patience face au nombreux calculs réalisés**
- **aux manipulateurs**
- **à tout le personnel du service**

## SOMMAIRE

I. INTRODUCTION

II. RAPPEL ANATOMIQUE

III. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER BRONCHIQUE

VI. ANATOMOPATHOLOGIE

V. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION

VI. CLASSIFICATION TNM

VII. TRAITEMENT ACTUEL DU CBNPC

VIII. TECHNIQUE D'IRRADIATION THORACIQUE

IX. ÉTUDE SUR LA RADIOTHÉRAPIE ASSERVIE À LA  
RESPIRATION

X. DISCUSSION

XI. CONCLUSION

# I. INTRODUCTION

Le cancer bronchique non à petites cellules est encore de nos jours un problème majeur de santé publique. Avec plus de 20000 nouveaux cas annuels en France, et autant de décès, la prise en charge thérapeutique de ce cancer n'a cessé d'être une priorité pour bon nombre de thérapeutes. Malgré les campagnes de prévention sur les risques du tabac, le nombre de fumeurs reste encore trop élevé actuellement, en partie à cause de l'augmentation du tabagisme chez les femmes.

Le traitement du cancer bronchique est, dans l'ensemble, assez décevant en terme de survie, le diagnostic se faisant le plus souvent à un stade avancé de la maladie. Les importants progrès réalisés en chirurgie, autant sur le plan du matériel que des techniques d'anesthésie, ont permis de réduire considérablement la morbidité opératoire. La radiothérapie, grâce aux progrès réalisés tant dans les domaines de l'imagerie, de l'informatique que dans la meilleure connaissance de l'histoire naturelle de cette maladie, a elle aussi évolué en terme de qualité d'irradiation, en particulier pour la protection des organes à risque. Enfin, la chimiothérapie vient compléter de plus en plus fréquemment cet arsenal thérapeutique.

Dans ce souci d'améliorer les possibilités et la tolérance de la radiothérapie, nous avons réalisé une étude de faisabilité sur une technique d'irradiation des tumeurs bronchiques asservie à la respiration.

## **II. RAPPEL ANATOMIQUE**

Il est nécessaire de bien connaître l'anatomie thoracique et notamment de l'arbre trachéo-bronchique avant d'envisager le traitement d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC).

## 1. L'ARBRE TRACHEO-BRONCHIQUE ET LE PARENCHYME PULMONAIRE

L'arbre trachéo-bronchique est l'élément constitutif de la ventilation, et par conséquent, le point d'entrée des agents carcinogènes pulmonaires. Il est formé de la trachée qui se divise, au niveau de la carène, en bronche souche droite et bronche souche gauche.

Chacune de ces deux bronches lobaires se divisent en bronches segmentaires qui ventilent un des segments pulmonaires. Ces derniers sont au nombre de dix dans chaque poumon.

Il existe trois lobes pulmonaires à droite (supérieur, moyen et inférieur) et deux à gauche (supérieur et inférieur). Le territoire apical du lobe supérieur gauche se nomme également *culmen* et sa partie moyenne s'appelle *lingula*. Les segments apicaux des lobes inférieurs sont également appelés segments de *Nelson*.

La ramification bronchique se poursuit avec les bronches sous-segmentaires puis les bronchioles et enfin les bronchioles terminales.

Chaque poumon est entouré d'une plèvre constituée de deux feuillets, un pariétal et l'autre viscéral. Il existe ainsi des scissures constituées par l'accolement de deux feuillets viscéraux. A gauche, une scissure sépare le lobe supérieur du lobe inférieur. A droite, il existe deux scissures : une petite scissure entre le lobe supérieur et moyen, une grande scissure séparant le lobe moyen du lobe inférieur.

Autour de l'arbre trachéo-bronchique, il existe un important réseau lymphatique, ce qui explique en partie la rapide dissémination des cellules cancéreuses.

## 2. LE MEDIASTIN ET LES CHAÎNES GANGLIONNAIRES LYMPHATIQUES

Le médiastin est une région anatomique centrale dans le thorax. Il est limité en haut par la base du cou, latéralement par les plèvres pariétales, en arrière par la colonne vertébrale, en avant par le plastron sterno-costal et en bas par le diaphragme.

Il contient de nombreuses structures anatomiques nerveuses (nerf phrénique, pneumogastrique gauche et droit...), vasculaires (crosse aortique et ses ramifications...) et lymphatiques mais aussi l'œsophage, les reliquats thymiques...

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux chaînes ganglionnaires dont la situation et les trajets de drainage sont primordiaux en cancérologie pulmonaire.

Selon la classification de l'American Thoracic Society, on décrit :

### - les 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

### - les ganglions aortiques :

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

### - les ganglions médiastinaux inférieurs :

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



## - les ganglions N1 :

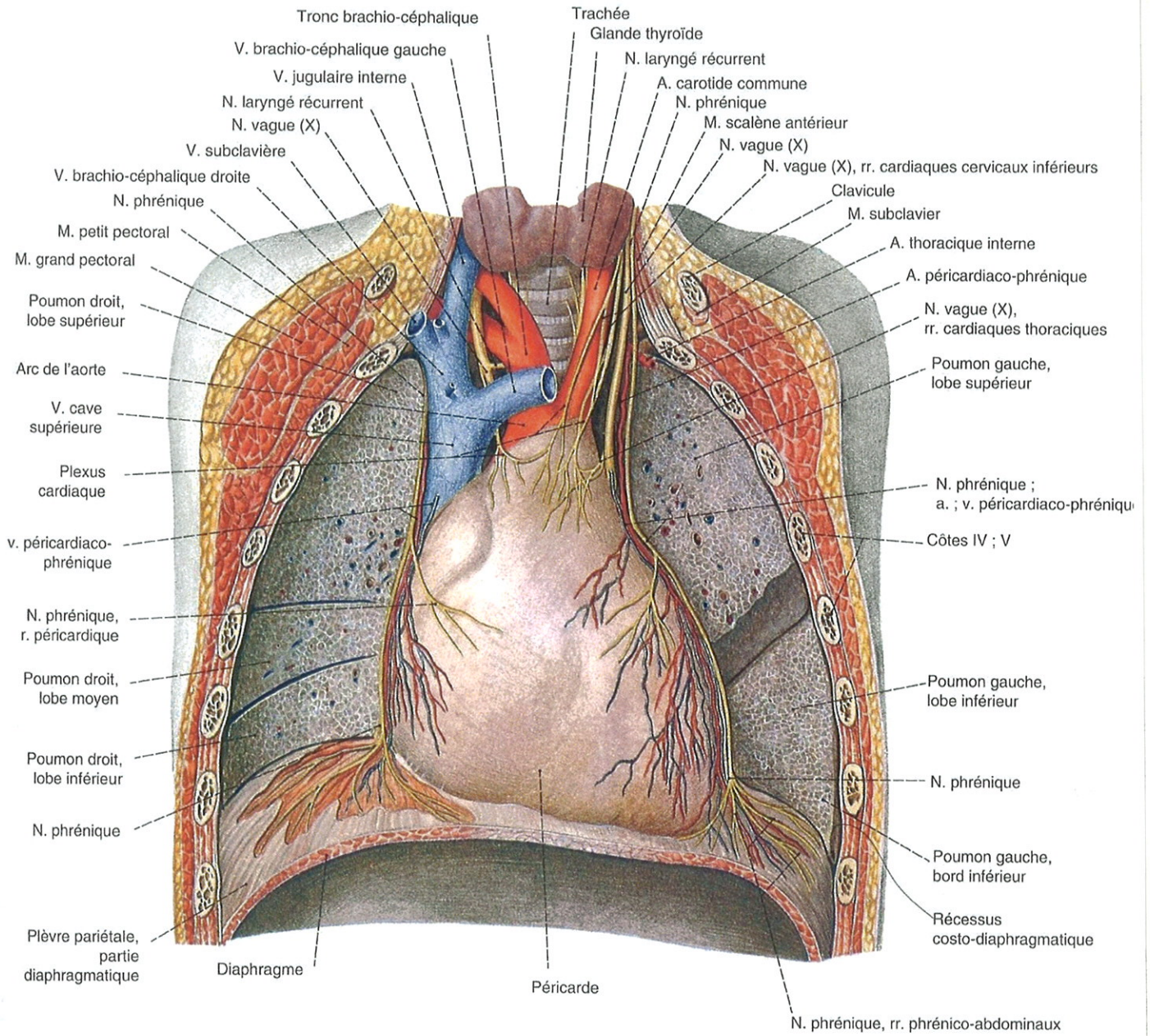
- groupe 10 : hilaires
- groupe 11 : interlobaires
- groupe 12 : lobaires
- groupe 13 : segmentaires
- groupe 14 : sous segmentaires

Dans la pathologie cancéreuse, en plus de l'anatomie des chaînes ganglionnaires du médiastin, il est important de connaître le trajet de drainage lymphatique de chaque lobe pulmonaire (1).

- Drainage du lobe supérieur droit :
  - Chaîne sous-carénaire (35%)
  - Chaîne para trachéale droite (45%)
  - Chaîne médiastinale antérieure droite (15%)
- Drainage du lobe moyen et inférieur droit :
  - Ascendant (85%) : - sous-carénaire (40%)
    - chaîne para trachéale (35%) droite puis indirectement la chaîne médiastinale antérieure droite
    - chaîne para trachéale gauche (10%), ce qui explique la possibilité d'une atteinte controlatérale précoce en cancérologie pulmonaire.
  - Descendant (15%) : - ganglions du ligament triangulaire
    - puis ganglions péri-œsophagiens
- Drainage du lobe supérieur gauche :
  - Chaîne médiastinale antérieure gauche (35%)
  - Chaîne para trachéale gauche (25%)
  - Chaîne sous-carénaire (25%)

- Chaîne para trachéale droite par l'intermédiaire de la chaîne sous-carénaire (15%), là encore avec une implication majeure en clinique.
  
- Drainage du lobe inférieur gauche :
  - Ascendant (80%) : - chaîne para trachéale gauche (25%)
    - chaîne sous-carénaire (35%) puis la chaîne médiastinale antérieure gauche, par anastomose
    - chaîne para trachéale droite (20%), par l'intermédiaire de la chaîne sous-carénaire
  
  - Descendant (20%) : - ganglions du ligament triangulaire
    - ganglions péri-œsophagiens

**Planche anatomique de la cavité thoracique et médiastin (2) :**



# **III. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER BRONCHIQUE**

## 1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

En France, en 1995, 22000 nouveaux cas de cancers bronchiques ont été diagnostiqués avec une nette prédominance masculine (19000 cas). 700 000 nouveaux cas sont diagnostiqués dans le monde chaque année.

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

La mortalité par cancer bronchique en France représente plus de 4% de la mortalité globale, sexes confondus, alors qu'elle n'était que de 0,66% en 1950.

Le cancer broncho-pulmonaire est le premier cancer chez l'homme, il représente également la première cause de mortalité et de morbidité par cancer (3).

Le 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), soit environ 19 000 décès par an chez l'homme et 2800 chez la femme (4).

Aux Etats-Unis, ce taux était de 30/100 000 en 1990 chez la femme ; le cancer bronchique est devenu la première cause de décès par cancer devant le cancer du sein.

La survie à 5 ans, tous stades confondus, est de 8% en Europe.

## 2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

Le tabagisme est reconnu comme le facteur de risque majeur du cancer broncho-pulmonaire depuis 1950. Une étude française, en 1985, a retrouvé une relation dose-effet entre la survenue de cancer bronchique et la quantité de cigarettes quotidiennes (5). Ainsi, pour moins de 10 cigarettes par jour, l'odds-ratio est de 6 [3,5-10,2], pour plus de 40 cigarettes, il est 28,8 [15,6-47,4]. Le

risque de cancer broncho-pulmonaire s'accroît également avec la durée du tabagisme : moins de 25 ans, odd-ratio à 6,4 [3,9-10,5], plus de 45 ans, odd-ratio à 26,2 [16,4-42]. Ces résultats ont été confirmés par une étude européenne multicentrique avec 7609 cas de cancer (6).

Le risque relatif de cancer bronchique primitif fumeur/non fumeur est estimé à 22 chez l'homme et 12 chez la femme d'après l'American Cancer Society Cancer Prevention Study II.

Il semblerait que la durée totale de l'intoxication tabagique soit un des facteurs de risque principaux, plus que la simple consommation quotidienne de cigarettes (7).

Il est important de noter que le sevrage tabagique est toujours bénéfique, quels que soient la dose consommée, le sexe ou l'âge de l'arrêt (6, 8). En effet, il existe une réduction du risque de décès par cancer bronchique, qui est fonction de la durée de l'arrêt de l'intoxication (9). Ce risque est d'autant plus faible que l'arrêt de l'intoxication tabagique est précoce, comme le montre une étude récente (10) : l'arrêt du tabagisme à 60, 50, 40 et 30 ans est lié à un risque de décès par cancer bronchique avant 75 ans de respectivement 10%, 6%, 3% et 2%.

Il faut signaler que le tabagisme passif est associé à une augmentation de risque de cancer bronchique de 17 à 44% selon les méta-analyses (11).

Le risque attribuable de cancer bronchique liés au tabac est très important, 91% chez les hommes et 56,8% chez les femmes selon l'étude de Simonato (6).

Cependant, il ne faut pas négliger les risques dus aux expositions professionnelles. Ce risque serait de 9,2% aux Etats-Unis, toutes expositions confondues et compris entre 9,9 et 25% en Europe après ajustement sur le tabagisme (12, 13, 14).

Parmi les différents facteurs d'exposition professionnelle, citons l'amiante dont le pouvoir cancérogène est connu depuis les années 1960 (15). Une méta-analyse plus récente estime que l'odd-ratio de décès par cancer bronchique lié à l'amiante est de 2 [1,90-2,11] (16). Enfin, il existe une interaction de type multiplicatif entre l'exposition à l'amiante et au tabac (17).

Il existe de nombreux autres agents cancérogènes comme la silice cristalline, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les composés métalliques ou les radio-isotopes (tableau 1).

**Tableau 1 : facteurs professionnels cancérigènes certains (I) ou probables (IIA) d'après le CIRC. IARC (1) et Pairon (18)**

<b>FACTEURS PROFESSIONNELS</b>	<b>CIRC</b>
Amiante	I
Arsenic et dérivés	I
Béryllium et dérivés	I
Bischlorométhyléther, chlorométhylméthyléther	I
Cadmium et dérivés	I
Chlorure de vinyle	I
Dérivés chlorés du toluène et chlorure de benzoyle	IIA
Chrome hexavalent	I
Formaldéhyde	IIA
Gaz moutarde	I
Dérivés du nickel	I
Papillomavirus (16 et 18)	I
Radon et produits de filiation	I
Silice cristalline	I
Talc contenant des fibres asbestosiques	I
2,3,7,8 tétrachlorodibenzo(para)dioxine	I
Pulvérisation et application d'insecticides arsénicaux	I
Brouillard d'acide fort contenant de l'acide sulfurique	I
Industrie du caoutchouc	I
Mine d'hématite (radon)	I
Peintres	I
Verrerie d'art	IIA
Fonderie de fonte et d'acier	I

**IV.**  
**ANATOMOPATHOLOGIE**



La très grande majorité des cancers broncho-pulmonaires (environ 95%) sont représentées par des tumeurs épithéliales. Parmi ces dernières, on en distingue trois types différents : les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les tumeurs neuroendocrines (19). Les autres variétés histologiques regroupent les sarcomes, les tumeurs carcinoïdes, les carcinomes inclassables...

## **1. LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES**

Ils représentent environ 40% des tumeurs primitives broncho-pulmonaires. Les carcinomes épidermoïdes sont souvent de localisation proximale avec une extension péri-bronchovasculaire. Macroscopiquement, la lésion est souvent représentée par un nodule excavé dans la lumière bronchique, responsable d'une sténose. La tumeur est constituée de cellules de différenciation malpighienne, œsinophiles, regroupées en massifs. Ils existent d'importantes atypies nucléaires avec une différenciation tumorale plus ou moins marquée. On distingue quatre sous-types : les carcinomes papillaires, les carcinomes à cellules claires, les carcinomes à petites cellules (dont l'aspect est différent des carcinomes neuroendocrines à petites cellules) et les carcinomes basaloïdes.

## **2. LES ADÉNOCARCINOMES**

Ces tumeurs constituent 20% des carcinomes primitifs broncho-pulmonaires. Ceux sont des carcinomes à différenciation glandulaire, de localisation plutôt périphérique ou intra-parenchymateuse. À l'examen microscopique, la tumeur est constituée de cellules sécrétantes ou non reposant sur une architecture glandulaire avec présence de tubes, d'acini, de papilles. Il existe cinq variantes : les formes acineuses, papillaires, bronchiolo-alvéolaires, solides à sécrétion mucineuse et mixtes.

Le diagnostic différentiel avec une métastase d'un adénocarcinome extra-pulmonaire peut éventuellement se poser. Une étude immunohistochimique peut alors être d'une aide précieuse.

### **3. LES CARCINOMES NEUROENDOCRINES**

Les carcinomes neuroendocrines pulmonaires sont formés d'un groupe de tumeurs hétérogènes ayant certaines caractéristiques communes. Les cellules s'individualisent par leur caractère immunohistochimique et par l'expression de marqueurs neuroendocrines (chromogranine, synaptophysine, NSE ou Neuron Specific Enolase). Au sein de ces tumeurs, on différencie quatre entités selon leur agressivité : le carcinoïde typique, non agressif, le carcinoïde atypique, faiblement agressif et deux types de haut grade de malignité : le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome à petites cellules. La classification de ces tumeurs neuroendocrine pose de nombreux problèmes aux anatomopathologistes qui ont tendance à mettre les carcinomes neuroendocrines à petites cellules dans une classe à part compte tenu de leurs caractères histologiques et cliniques très particuliers.

### **4. LES AUTRES TYPES DE TUMEURS**

Ce groupe de tumeurs est constitué de lésions très polymorphes ne correspondant pas aux trois groupes déjà décrits. Ces lésions sont beaucoup moins fréquentes que les précédentes.

En pratique, la distinction principale se fait entre carcinome à petites cellules et carcinome non à petites cellules de part leur évolutivité particulière. Les traitements correspondants à ces deux types de cancers sont également différents.

Les carcinomes non à petites cellules représentent environ 80% des cancers broncho-pulmonaires.

**Tableau 2 : Classification histologique des carcinomes broncho-pulmonaires. OMS 1999 (20)**

**1. carcinome épidermoïde**

- a. papillaire
- b. à cellules claires
- c. à petites cellules
- d. basaloïde

**2. carcinome à petites cellules**

- a. carcinome à petites cellules composites

**3. adénocarcinome**

- a. acineux
- b. papillaire
- c. bronchiolo-alvéolaire :
  - non mucineux (Clara/pneumocyte type II)
  - mucineux
  - mixed mucineux/non mucineux ou intermédiaire
- d. adénocarcinome solide à sécrétion mucineuse
- e. mixtes
- f. variantes :
  - adénocarcinome bien différencié de type foetal
  - mucineux colloïde
  - cystadénocarcinome mucineux
  - à cellules en bague à chaton
  - à cellules claires

**4. carcinome à grandes cellules**

- a. carcinome neuroendocrine à grandes cellules, composite
- b. carcinome basaloïde
- c. carcinome lympho-epithelial like
- d. carcinome à cellules claires
- e. carcinome à grandes cellules de phénotype rhabdoïde

**5. carcinome adéno-squameux**

**6. carcinome pléiomorphe, sarcomatoïde ou avec éléments sarcomateux**

- a. carcinome à cellules fusiformes et/ou géantes
  - carcinome pléiomorphe
  - carcinome à cellules fusiformes
  - carcinome à cellules géantes
- b. carcinosarcome
- c. blastome (blastome pulmonaire)

**7. tumeur carcinoïde**

- a. carcinoïde typique
- b. carcinoïde atypique

**8. carcinome de type glandes salivaires**

- a. carcinome muco-épidermique
- b. carcinome adénoïde kystique
- c. autres

**9. carcinomes inclassables**

# **V. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION**

Le diagnostic de tumeur bronchique repose sur l'examen anatomopathologique réalisé généralement sur une biopsie suite à une fibroscopie bronchique. Par la suite, il est primordial d'évaluer l'extension locale, régionale et à distance du cancer broncho-pulmonaire.

## **1. TUMEUR PRIMITIVE ET EXTENSION GANGLIONNAIRE**

La fibroscopie bronchique est un élément important pour apprécier l'extension locale de la tumeur. Elle permet d'une part la localisation précise de celle-ci, en particulier par rapport à la carène, et peut également révéler une compression extrinsèque ou visualiser d'autres localisations tumorales associées.

Une fois la fibroscopie réalisée, les examens d'imageries médicales ont une place prépondérante avec en premier lieu la radiographie thoracique de face et de profil. Pour être correctement interprétée, cette dernière doit être réalisée dans des conditions très précises : inspiration bloquée, debout (sauf si impossibilité), avec un voltage supérieur à 120 Kv, un filtre et une distance foyer/film de 2 mètres. Ainsi, la radiographie doit pouvoir répondre aux critères de qualités suivants :

- face stricte avec extrémités internes des clavicules symétriques par rapport au rachis
- inspiration dégageant sept espaces intercostaux de face, en projection sur le parenchyme pulmonaire
- visibilité des lignes médiastinales, de la région rétrocardiaque, de la trame vasculaire et des culs-de-sac costo-diaphragmatiques

Malgré une technique rigoureuse, il existe de nombreuses tumeurs non visibles ou des erreurs d'interprétation. En effet, Muhm a montré que, chez des patients à risque suivis régulièrement par radiographie thoracique, 65% des lésions étaient visibles sur des clichés antérieurs (21). Certains auteurs préconisent donc une double lecture des clichés et une comparaison systématique avec les radiographies antérieures (22).

Par la suite, l'examen tomodensitométrique reste essentiel pour préciser les rapports de la tumeur et l'atteinte ganglionnaire. Là aussi, une technique précise est indispensable pour une bonne interprétation des images. En effet, la tomodensitométrie (TDM) doit être également réalisée en inspiration bloquée. Les récents progrès techniques ont considérablement amélioré ce point car on peut, avec un appareil de tomodensitométrie multibarrettes, réaliser des coupes tout les 3 mm sur l'ensemble du thorax en moins de 10 secondes. D'autre part, l'injection de produit de contraste iodé nécessite certaines précautions :

- préparation antiallergique si allergie connue à certaines substances et à l'iode en particulier
- prévention du risque d'insuffisance rénale (réhydratation, intervalle minimum de 4 jours entre deux injections de produit de contraste)
- arrêt des biguanides pour les patients diabétiques en raison du risque d'acidose lactique

La TDM doit permettre une évaluation de l'extension locale de la tumeur en précisant si besoin l'atteinte des organes de voisinages (péricarde, œsophage, lyse costale de contiguïté...). Rendina rapporte une sensibilité de 69 % et une spécificité de 72 % pour la détermination de l'atteinte médiastinale (23). La TDM reste néanmoins l'examen de référence pour l'American Thoracic Society pour le bilan d'extension locale. La TDM permet également de localiser des adénomégalies présentes chez environ 80 % des patients lors du bilan initial. Cependant, dans la littérature, la sensibilité diagnostic est de 40 à 80 % selon les études (24).

Dans certains cas, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être utile en précisant l'atteinte extrapleurale en particulier dans les tumeurs de l'apex. Bien entendu, certaines contre-indications sont à respecter (pace-maker, corps étranger métallique...)

La médiastinoscopie est recommandée par L'american Thoracic Society pour préciser l'envahissement ganglionnaire. Les groupes accessibles sont les ganglions pré et latéro-trachéaux droit et gauche (groupes 3, 2R et L, 4L), l'origine des deux bronches souches (groupes 10R et L), le groupe sous

carénaire (groupe 7), la crosse de l'azygos (groupe 4R), le bord supérieur du tronc de l'artère pulmonaire (groupe 5) et la région sous aortique (groupe 6). Les autres groupes tels que para aortique ou para œsophagien sont trop éloignés pour être visibles.

Cependant, la réalisation d'une médiastinoscopie ne doit pas être systématique en dehors d'essai clinique. Bien que ces indications ne soient pas consensuelles, elle est très utile en pré opératoire pour différencier les atteintes ganglionnaires réellement opérables des autres atteintes sous estimées par l'imagerie.

D'autres techniques comme l'échographie trans-œsophagienne peuvent également être utilisées pour établir de façon la plus précise possible le bilan d'extension locale. L'aspiration échoguidée endoscopique à l'aiguille fine semble avoir une très bonne sensibilité et spécificité pour dépister l'atteinte des ganglions para trachéaux, sous carénaires, aorto-pulmonaires et médiastinaux postérieurs.

Enfin, pour certaines tumeurs localement avancées, une ponction-biopsie de la plèvre permettra de préciser l'envahissement de la plèvre viscérale ou pariétale.

## **2. EXTENSION À DISTANCE**

La recherche de localisations extra thoraciques est primordiale lors du bilan initial : 25 % des patients ont des métastases extra thoraciques lors de la découverte du cancer bronchique.

La TDM thoracique réalisée pour l'extension locale doit permettre de visualiser l'intégralité des deux champs pulmonaires. Il est également important de réaliser des coupes au niveau des deux surrénales, siège fréquent de localisation secondaire.

Pour explorer le foie, une échographie abdominale est indiquée pour la recherche d'éventuelles métastases. Au moindre doute, un scanner hépatique sera réalisé pour différencier une localisation secondaire d'une lésion bénigne

type angiome. Celui-ci doit être fait sans et avec injection de produit de contraste et acquisition au temps artériel puis portal.

Le scanner cérébral ne sera réalisé qu'en cas de point d'appel neurologique ou de tumeur localement très avancée type T4 ou N3 (25).

Une scintigraphie osseuse peut être demandée devant une symptomatologie évocatrice de localisation secondaire.

Cependant, devant le nombre important de métastases présentes dès le diagnostic initial, un certain nombre de protocoles évaluent l'utilité d'un bilan d'imagerie plus étendu et systématique (ex : scanner cérébral systématique).

Enfin, le dosage des marqueurs tumoraux ne semble pas utile au bilan d'extension.

### **3. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES**

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ne font pas à proprement parler partie du bilan d'extension de la maladie, mais elles permettent d'évaluer la fonction respiratoire du patient, donnée indispensable pour la décision thérapeutique ultérieure.

Les EFR comprennent classiquement : la mesure par spirométrie des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires forcés, l'étude de la mécanique respiratoire, les gaz du sang et la capacité de transfert de l'oxyde de carbone.

Les techniques de spirométrie permettent de différencier des volumes pulmonaires dits mobilisables et des volumes non mobilisables :

- les volumes mobilisables sont représentés par la capacité vitale lente et forcée (CVL et CVF), la ventilation maximale minute, le volume courant, les volumes de réserves inspiratoire et expiratoire.
- Les volumes non mobilisables sont mesurés par pléthysmographie ou par dilatation d'un gaz inerte inhalé. Ils sont constitués de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du volume résiduel (VR).

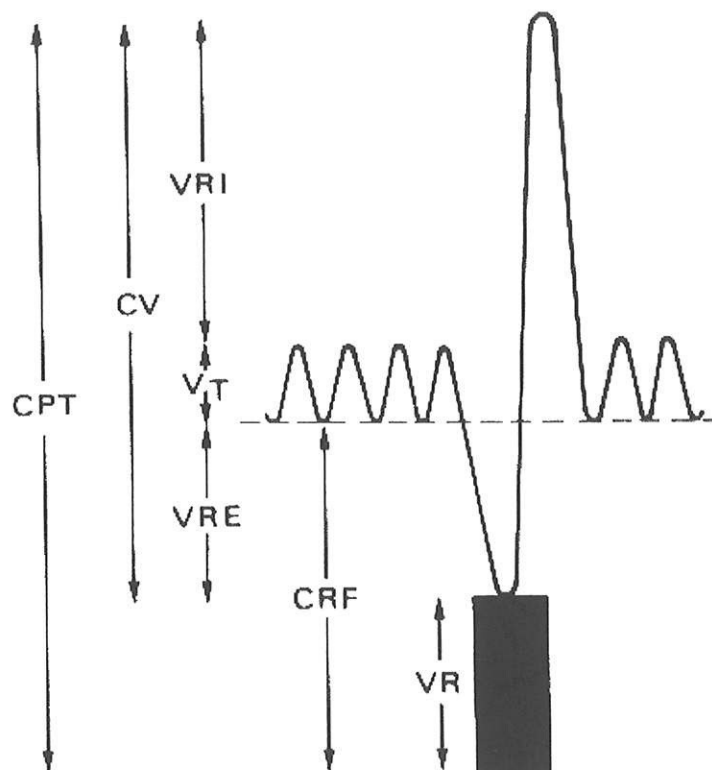
La somme de la capacité vitale et du volume résiduel représente la capacité pulmonaire totale (CPT)

Les débits expiratoires et inspiratoires sont mesurés sur des courbes débit-volume ou volume-temps. Ainsi, on différencie la capacité vitale forcée, le



volume expiré maximal par seconde (VEMS), le volume inspiré maximal par seconde, (VIMS), le débit de pointe (DP) et les débits maximaux intermédiaires expiratoires et inspiratoires.

### Subdivision des volumes pulmonaires (26)



Les EFR ont donc un rôle prépondérant en pré-thérapeutique en objectivant les possibilités de résection pulmonaire ou d'irradiation. Elles peuvent également faire envisager une préparation par bronchodilatateur ou kinésithérapie pour diminuer les complications respiratoires post-opératoires.

#### 4. APPORT DE LA TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITONS

Depuis quelques années, l'imagerie métabolique prend une place de plus en plus importante en oncologie. La tomographie à émission de positons (TEP) a permis des progrès considérables dans le bilan initial des cancers broncho-pulmonaires et par voie de conséquence dans leur prise en charge thérapeutique.

Cette technique d'imagerie nécessite l'utilisation d'un radioélément émetteur de positons et permet une étude tridimensionnelle de leur répartition *in vivo*. Le Fluor 18 est généralement utilisé compte tenu de sa longue demi-vie (109 minutes) permettant le transport du lieu de production, le cyclotron, au service de médecine nucléaire. Le glucose sanguin est alors marqué par le fluor et forme le 18 fluorodésoxyglucose (18 FDG).

Il existe, au sein des cellules cancéreuses, une perturbation du métabolisme glucidique dans les cellules cancéreuses. On note d'une part une augmentation de la captation du glucose lié à des transporteurs membranaires (GLUT 1) et d'autre part des modifications enzymatiques de la glycolyse. Ceci conduit à l'accumulation de déoxy-glucose à l'intérieur de la cellule. Ce dernier, marqué par le 18 FDG, permet de réaliser une imagerie des cellules en hyper métabolisme glucidique avec calcul d'un index de fixation (SUV : *standardized uptake value*).

Il existe actuellement trois types de caméras pour la détection des positons :

- tomographie à émission de positons avec détection en coïncidence sur 2 détecteurs de iodure de sodium placés à 180° : TEDC. Il s'agit en fait de gamma caméras réalisant des scintigraphies conventionnelles, modifiée pour capter le rayonnement bi photonique.
- tomographie à émission de positons constituée de 6 détecteurs de iodure de sodium : PENN-PET ou C-PET
- tomographie à émission de positons avec couronne de détecteurs de germanate de bismuth : TEP dédiée.

Les indications actuelles de la TEP, selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de 1998 sont les suivantes:

- diagnostic différentiel des masses pulmonaires
- bilan d'extension des cancers bronchiques non à petites cellules, des cancers colorectaux et des cancers du rhinopharynx
- bilan d'extension des lymphomes malins hodgkiniens ou non et leur suivi
- recherche de masse résiduelle, de récurrence et de métastases des cancers colorectaux et des cancers bronchiques non à petites cellules

La TEP est un examen primordial pour le diagnostic de bénignité ou de malignité d'un nodule pulmonaire avec une sensibilité de 90 à 100 % selon les études, une spécificité de 62 à 91 %, une valeur prédictive positive de 84 à 91% et une valeur prédictive négative de 89 à 100% (27, 28, 29).

En cancérologie pulmonaire, la TEP conditionne la prise en charge thérapeutique de par son aide au bilan d'extension locorégional. En effet, la TEP peut différencier une atélectasie péri tumorale de la lésion cancéreuse elle-même. La TEP est également très performante pour préciser l'atteinte ganglionnaire. Pour la recherche d'adénomégalies de 10 mm de diamètre, la sensibilité et la spécificité du scanner sont respectivement de 80 % et 65 %.

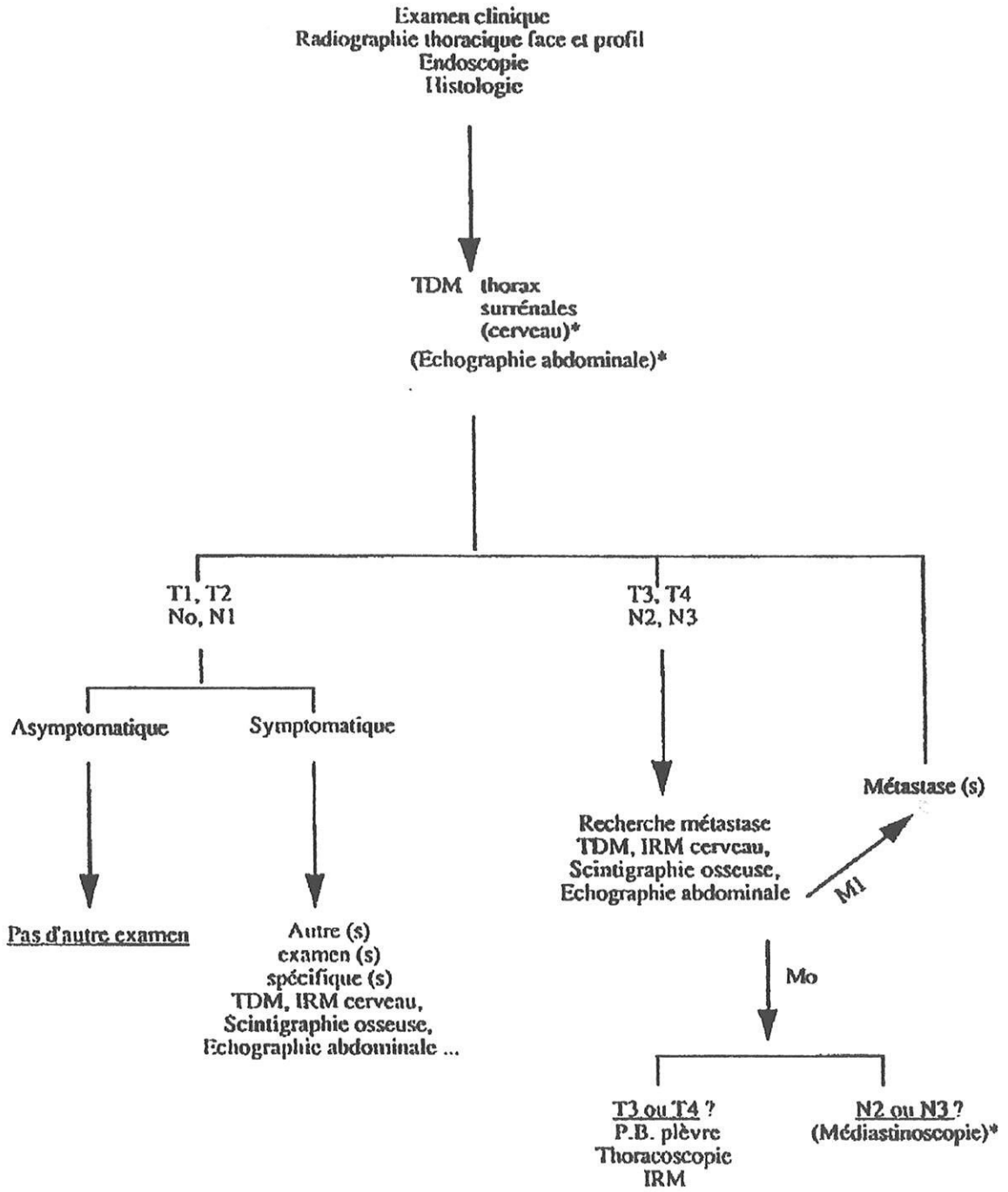
La TEP étudie cette extension ganglionnaire avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 95 % (30, 31). Ces chiffres sont variables d'une étude à l'autre, mais les données comparatives sont toujours en faveur de la TEP. Ainsi, compte tenu de l'importante spécificité et de la valeur prédictive négative de la TEP, une chirurgie curative peut être réalisée en l'absence de fixation ganglionnaire. Par contre, devant une lésion classée N2 ou N3 à la TEP, un contrôle biopsie doit être discuté pour éliminer un faux positif.

Il existe en effet des faux positifs en rapport avec d'autres processus d'hyper métabolisme. Ces mécanismes sont soit d'origine inflammatoire (sarcoïdose, anthraco-silicose, maladie de Wegener, infarctus embolique, BOOP), soit d'origine infectieuse (abcès, pneumonie, infection à mycobactérie, aspergillose ....).

À noter également un certain nombre de faux négatifs principalement liés au seuil de détection des caméras (10 mm pour les TEDC, 5 mm pour les TEP dédiée). Cependant, des tumeurs à faible métabolisme peuvent parfois poser problème comme les carcinomes bronchiolo-alvéolaires ou les carcinoïdes typiques.

La TEP a également un rôle à jouer dans la recherche de localisation secondaire thoracique ou extra thoracique. La possibilité de réaliser une TEP corps entier a mis en évidence jusqu'à 30 % de localisations secondaires méconnues par les examens plus classiques (32, 33). Cette affirmation doit cependant être nuancée par le fait que ces découvertes concernent principalement les surrénales, la TEP ne permettant que difficilement l'exploration de l'encéphale.

Actuellement, et en dehors de protocole particulier, le bilan d'extension à réaliser est celui décrit lors de la conférence de consensus de Nice en 1992 (25).



( )\* : pas de consensus

# **VI. CLASSIFICATION TNM**

Le système est à la base de la classification internationale des cancers bronchiques. Il a été introduit initialement par Denoix en 1946, mais il est réellement utilisé en clinique depuis 1974. Depuis, il a été modifié à plusieurs reprises (1986 et 1997).

## 1. DESCRIPTION (34)

### Tumeur (T) :

- 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 évidente
- Tis : carcinome *in situ*
- T1 : tumeur  $\leq 3$  cm dans sa plus grande dimension, entourée de poumon ou de plèvre viscérale, sans atteinte endoscopique plus proximale que la bronche lobaire
- T2 : tumeur  $\geq 3$  cm dans sa plus grande dimension, ou atteignant la bronche souche  $\geq 2$  cm de la carène, ou envahissant la plèvre viscérale, ou associé à un trouble de ventilation étendu à la région hilare, sans intéresser le poumon entier
- T3 : tumeur quelle que soit sa taille qui envahit la paroi thoracique (apex compris), le diaphragme, la plèvre médiastinale, ou le péricarde pariétal, ou tumeur de la bronche souche  $< 2$  cm de la carène, mais sans atteinte de la carène, ou associée à un trouble de ventilation du poumon entier
- T4 : tumeur quelle que soit sa taille qui envahit le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, le corps vertébral, la carène, ou accompagnée d'un épanchement pleural ou péricardique néoplasique, ou accompagnée d'un ou plusieurs nodules tumoraux satellites situé(s) dans le même lobe que la tumeur principale

#### Extension lymphatique (N pour Nodes) :

- Nx : ganglions lymphatiques régionaux non évaluables
- N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : métastases ganglionnaires homolatérales péri bronchiques et/ou hilaires, ganglions intra pulmonaires envahis par extension tumorale directe de contiguïté
- N2 : métastases ganglionnaires médiastinales homolatérales et/ou sous-carinaires
- N3 : métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales, hilaires controlatérales, scaléniques homo ou controlatérales, ou sus-claviculaires

#### Métastase (M) :

- Mx : statut métastatique à distance non évaluable
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : présence de métastase à distance, y compris les nodules pulmonaires homo latéraux situés dans un lobe différent de la tumeur principale

À cette classification TNM correspond certains sous-groupes cliniques répartis en stades de pronostic et de gravité croissante (34).



<u>Stade</u>	<u>TNM</u>
<b>0</b>	<i>in situ</i>
<b>IA</b>	<b>T1N0M0</b>
<b>IB</b>	<b>T2N0M0</b>
<b>IIA</b>	<b>T1N1M0</b>
<b>IIB</b>	<b>T2N1M0</b>
	<b>T3N0M0</b>
<b>IIIA</b>	<b>T3N1M0</b>
	<b>T1N2M0</b>
	<b>T2N2M0</b>
	<b>T3N2M0</b>
<b>IIIB</b>	<b>T4N0M0</b>
	<b>T4N1M0</b>
	<b>T4N2M0</b>
	<b>T1N3M0</b>
	<b>T2N3M0</b>
	<b>T3N3M0</b>
	<b>T4N3M0</b>
<b>IV</b>	<b>T1 à 4 N0 à 3 M1</b>

## 2. DISCUSSION

Il est très difficile de réaliser des catégories pronostiques du cancer broncho-pulmonaire et cette dernière classification n'est pas indemne de critiques.

Ainsi, la distinction entre le groupe IIIA, théoriquement résécable, et IIIB, inopérable, ne reflète pas la réalité. En effet, une atteinte ganglionnaire N2 ne peut parfois pas être opérable en raison d'une rupture capsulaire avec envahissement extra ganglionnaire. À l'inverse, certaines tumeurs classées T4 sont réséquées couramment par certaines équipes. L'envahissement de la veine cave supérieure peut parfois faire l'objet d'une exérèse suivie de la mise en place d'un pontage prothétique veineux (35). Il en est de même pour des tumeurs avec envahissement osseux de contiguïté qui peuvent bénéficier d'une résection en bloc avec ostéosynthèse (36).

Une sous classification au sein du groupe IIIA a été proposée de manière à clarifier les indications thérapeutiques et le pronostic (37). Le groupe N2 se subdivise alors en mN2 ( pour minimal), dont l'envahissement N2 est découvert lors de la chirurgie et qui était classé N0 ou N1 en pré thérapeutique, et cN2 (pour clinique) dont la preuve histologique de l'atteinte existait en pré thérapeutique. Il apparaît en effet de façon rétrospective une différence significative en terme de survie à 5 ans entre ces deux groupes : 29 % pour les mN2 et 7 % pour les cN2 ( $p < 0,0001$ ) (38).

Une autre subdivision existe entre les T4 potentiellement résécables (T4<sup>1</sup> : envahissement de la veine cave supérieure, d'une vertèbre, de la trachée) et les T4 définitivement inopérables (T4<sup>2</sup> : péricardite ou pleurésie néoplasique, atteinte de l'œsophage) (39).

Il est alors possible, d'après certains auteurs, de proposer une certaine stratégie thérapeutique en fonction du stade initial du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (tableau 3).

**Tableau 3 : sous-groupes pronostiques et thérapeutiques (39).**

STADE I	STADE II		STADE III			STADE IV
	A	B	A	B	C	
T1NO	T1N1	T3NO	T3N1	T4 <sup>1</sup> NO-N2	T4 <sup>2</sup> NO-N3	T1-T4NO-N3M1
T2NO	T2N1		T1-T3mN2	T1-T3cN2	T1-T4 N3	
<b>Chirurgie initiale</b>				<b>Induction</b>	<b>Pas de chirurgie</b>	

Le groupe « induction » réunit des patients dont le pronostic après chirurgie seule est très défavorable, et où la place de la chimio-radiothérapie reste à préciser.

Cependant, cette subdivision est très discutée car il n'existe pas, à ce jour, de preuve concernant l'intérêt d'une association radio-chimiothérapie en néo-adjuvant.

Ces différentes classifications thérapeutiques sont encore imparfaites car elles ne prennent pas en compte un des facteurs essentiels de la réussite du traitement : l'état général du patient (le Performans Status d'après l'OMS). En effet, entre l'âge physiologique du patient et les éventuelles contre-indications opératoires (comorbidités associées, capacité respiratoire trop limitée pour réaliser une exérèse...), peu de patients pourront réellement bénéficier d'une chirurgie à visée curative.

### **3. FACTEURS PRONOSTIQUES**

L'identification de facteurs pronostiques permet de comparer le devenir et les traitements d'un groupe de patients homogènes.

Comme nous l'avons vu précédemment, le stade initial de la maladie est un facteur primordial car il reflète l'extension locorégionale de la tumeur et l'éventuelle extension métastatique.

D'autres facteurs rentrent en compte comme le type anatomopathologique : le carcinome épidermoïde est associé à un meilleur pronostic.

Pour les patients opérés, on retrouve fréquemment cité : le site et le nombre de ganglions envahis, le volume tumoral, le grade de différenciation, l'angiogénèse, l'envahissement des vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

Pour les patients non opérés, on retiendra surtout l'âge, le sexe et le performans status.

# **VII. TRAITEMENT ACTUEL DU CBNPC**

La prise en charge thérapeutique d'un cancer bronchique dépend, comme nous l'avons vu, du stade initial de la maladie ainsi que de l'état général du patient.

## **1. LA CHIRURGIE**

### **A. indication**

La chirurgie est incontestablement le traitement de référence, sauf contre-indication d'ordre générale, pour les CBNPC de stade IA, IB, IIA et IIB.

Les progrès des différentes techniques chirurgicales et des méthodes d'anesthésie ont permis une importante diminution des complications péri opératoires qui sont d'environ 4 à 8 % à l'heure actuelle.

Les tumeurs classées IIIA sont, comme nous l'avons déjà évoqué, un groupe plus hétérogène. Ainsi, les cancers T3N1 doivent en priorité bénéficier d'un traitement chirurgical. De manière plus générale, la survie globale à 5 ans des patients N1 opérés est de 40 à 50 % selon les équipes, avec une différence en fonction du siège de l'atteinte ganglionnaire (53,6 % si ganglions intra lobaires, 38,5 % si ganglions extra lobaires) (40).

Par contre, la prise en charge des N2 peut poser problème. Comme nous l'avons vu, il est classique de différencier l'envahissement ganglionnaire en mN2 et cN2. Cette distinction se justifie par le fait que la survie à 5 ans des patients opérés mN2 est inférieure à 10 % alors qu'elle est d'environ 25 % pour les cN2, selon les études (41, 42). De même, l'atteinte de plusieurs chaînes ganglionnaires est un facteur de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 25 à 35 % lorsque qu'une seule chaîne est envahie et de 7 à 19 % si plusieurs chaînes sont touchées (41, 42) . L'envahissement de plusieurs chaînes est plus fréquent pour les cN2 que pour les mN2.

Il existe également des cas où une exérèse chirurgicale peut être proposée après réunion multidisciplinaire :

- Compte tenu des progrès des techniques chirurgicales, certaines tumeurs T4 avec envahissement de la veine cave supérieure, de la trachée ou d'une vertèbre peuvent bénéficier d'une exérèse avec reconstruction
- Une lésion métastatique unique, en particulier cérébrale ou surrénalienne, peut bénéficier d'une exérèse ne contre indiquant pas un geste sur la tumeur primitive pulmonaire.
- Enfin, certaines équipes opèrent les atteintes ganglionnaires N3, bien que cela ne soit pas consensuel.

## **B. le geste chirurgical**

Le geste chirurgical doit être pratiqué par un chirurgien spécialisé, le patient étant sous anesthésie générale avec intubation sélective de sorte que le poumon à opéré soit affaissé. La voie d'abord est alors une thoracotomie s'il n'y a pas de contre-indication respiratoire.

Il existe deux techniques possibles : la lobectomie ou la pneumonectomie, toutes deux associées à un curage ganglionnaire. Lorsqu'elle est carcinologiquement possible, la lobectomie est à privilégier car elle sera plus facilement tolérée par le patient. D'autre part, la mortalité post-opératoire est de 3,5 % pour la lobectomie contre 6 à 9 % pour la pneumonectomie.

Il est également possible, pour des lésions très limitées, de proposer une résection limitée (*wedge resection*) par vidéothoroscopie lorsque l'état respiratoire du patient interdit la thoracotomie.

Le curage ganglionnaire à réaliser reste un sujet de polémique. On distingue un effet le curage radical du médiastin au curage limité ou *sampling* qui

se limite à l'exérèse des ganglions qui semblent anormaux ou qui sont facilement accessibles à la chirurgie.

Sur le plan technique, bien que plus agressif, le curage radical ne semble pas être corrélé à de plus grandes complications post-opératoires. Néanmoins, son bénéfice sur la survie n'est pas clairement établi.

Parmi les quelques études comparant les résultats de ces deux types de curages, une seule a montré un avantage en terme de survie pour le curage radical avec une médiane à 59 mois contre 34 mois pour le curage limité (43).

La médiastinoscopie n'est pas à proprement parler une technique chirurgicale curative. Elle permet cependant de différencier les envahissements ganglionnaires réellement opérables. En effet, l'imagerie sous-estime parfois l'extension initiale ganglionnaire : selon certaines études, près de 20 % des tumeurs classées N0 se sont révélées N2 à l'histologie.

Cette technique peut également être utile dans le cadre d'essais pour évaluer la réponse histologique à un traitement d'induction.

### **C. Les résultats**

Malgré les progrès techniques de ces dernières années, la survie à 5 ans des patients traités par chirurgie seule est de 25 à 35 %, ce qui explique le développement de thérapies associées à cette dernière pour améliorer la prise en charge de ces patients.

La chirurgie restant une étape curative essentielle, des études de radiochimiothérapies néo-adjuvantes ont essayé, en diminuant la taille de la tumeur initiale, de rendre opérables des lésions qui ne l'été pas de par leur extension locale.

Par ailleurs, devant le nombre important de récurrence post-opératoire, des traitements après l'intervention ou adjuvants ont été mis en place.

## 2. LES TRAITEMENTS D'INDUCTION OU NEO-ADJUVANTS

Dans un premier temps, le but des traitements néo-adjuvants était de rendre résécables des lésions initialement inopérables. Par la suite, la prise en charge des micro-métastases s'est imposée comme une idée forte.

### A. chimiothérapie néo-adjuvante

Les essais randomisés de chimiothérapie d'induction sont peu nombreux et souvent associés à un traitement par radiothérapie post-opératoire.

Rosell a randomisé 60 patients de stade IIIA en chimiothérapie pré-opératoire (3 cycles de mitomycine, ifosfamide, cisplatine) versus chirurgie seule suivie de radiothérapie post-opératoire (50 grays) (44). Il existe alors une nette amélioration de la survie médiane dans le groupe avec chimiothérapie (26 mois contre 8 mois pour la chirurgie seule,  $p < 0,001$ ). Cependant, la méthodologie et les critères pronostiques choisis sont sujets à caution.

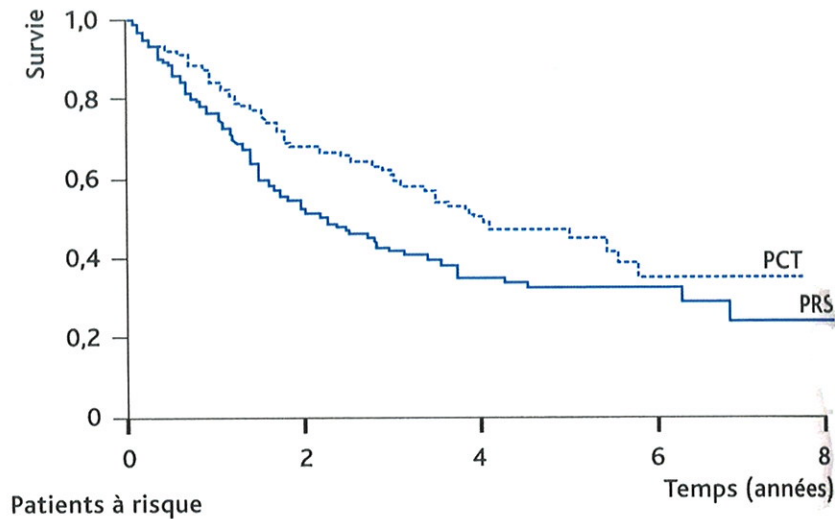
Un autre essai de chimiothérapie d'induction (3 cycles de cisplatine, étoposide, cyclophosphamide) retrouve également un bénéfice pour cette dernière (45). Néanmoins, compte tenu du faible nombre de patients, les résultats à long terme pour la survie ne retrouvent aucun bénéfice d'une telle approche thérapeutique ( $p=0,053$ ) (46).

Enfin, un essai français incluant 375 patients a comparé une chimiothérapie pré-opératoire (2 cycles de mitomycine, ifosfamide, cisplatine suivi de 2 cycles en post-opératoire si le patient est répondeur) contre chirurgie seule, suivie de radiothérapie en cas d'exérèse incomplète (47, 48). Compte tenu d'une légère surmortalité, non significative, pour le traitement néo-adjuvant, la chimiothérapie a un impact positif sur la survie au-delà de la période de traitement ( $p=0,044$ ). Le bénéfice observé concerne surtout les patients N0 ou N1.



#### **Tableau 4 : chimiothérapie pré-opératoire (48) : survie globale**

**PCT : chimiothérapie première**  
**PRS : chirurgie première**  
**37 mois versus 26 mois (p=0,15)**



Un autre aspect de la chimiothérapie néo-adjuvante est son action sur les micrométastases. Ainsi, dans l'essai de Depierre, la probabilité de métastase à distance était nettement diminuée dans le groupe avec chimiothérapie (32 % contre 18 % pour la chirurgie seule), bien que cela soit sans impact significatif sur la survie (48). Un autre essai français, comparant radiothérapie contre chimiothérapie et radiothérapie, retrouve des résultats similaires (43 % avec chimiothérapie contre 60% pour la radiothérapie seule) (49). Encore une fois, aucune différence n'a été observée en terme de survie, ni de récurrence locale.

#### **B. chimio-radiothérapie néo-adjuvante**

Précédemment, nous avons vu que la chimiothérapie pré-opératoire diminue le risque de métastase sans agir sur le contrôle local ni sur la survie. Il paraît alors intéressant d'associer un traitement par chimio et radiothérapie, cette dernière diminuant de façon significative les récurrences intra-thoraciques (nous détaillerons cet aspect dans le chapitre suivant).

Il existe de nombreux essais de phase II de radio-chimiothérapie pré-opératoire.

Les doses utilisées en radiothérapie sont généralement de 45 grays en fractionnement classique sur 5 semaines, parfois en bifractionné. La chimiothérapie la plus prometteuse semble être 2 cycles de l'association cisplatine-étoposide. La mortalité post-opératoire est de 4 à 8%. La toxicité observée est principalement hématologique et œsophagienne. Le taux de réponse histologique complète est de 5 à 26,7 % (50).

À ce jour, un seul essai de phase III, non publié, a comparé une radio-chimiothérapie pré-opératoire (30 grays en 15 fractions avec cisplatine-fluorouracile) à une chimiothérapie pré-opératoire seule (2 cycles de MVP) (51). Les résultats sont en faveur du bras radio-chimiothérapie en terme de réponse (67 % vs 44 %,  $p=0,02$ ), de résection (52 % vs 31 %,  $p=0,03$ ) et de survie sans progression à 3 ans (40 % vs 21 %,  $p=0,04$ ). Cependant, le schéma d'irradiation est très critiquable car il ne correspond pas au standard d'une radiothérapie thoracique aussi bien en terme de dose totale que de dose par séance. De plus les chimiothérapies utilisées dans cet essai ne sont pas consensuelles.

Les traitements néo-adjuvants semblent donc être prometteurs. D'autres études sont actuellement en cours pour essayer de confirmer l'intérêt d'une association radio-chimiothérapie pré-opératoire.

### **3. LES TRAITEMENTS ADJUVANTS À LA CHIRURGIE**

#### **A. chimiothérapie adjuvante**

De nombreux essais cliniques ont testé l'intérêt d'une chimiothérapie post-opératoire dans le cancer broncho-pulmonaire. La plupart de ses protocoles n'ont pas retrouvé de bénéfice en terme de récurrence ni de survie, et se sont parfois montrés délétères compte tenu de la toxicité chimio-induite.

Une méta-analyse a repris les résultats d'études de chimiothérapie adjuvante contre chirurgie seule ou chirurgie et radiothérapie post-opératoire (52). Cela confirme l'effet toxique de la chimiothérapie dans la plupart des essais. Cependant, un groupe d'études plus récentes à base de cisplatine se démarque et retrouve un bénéfice absolu de 3 % à 2 ans et de 5 % à 5 ans pour les patients traités par chimiothérapie post-opératoire.

En 2004, une étude randomisée a semble-t-il confirmé le bénéfice d'une association à base de Cisplatine (plus etoposide, vindésine, vinblastine ou vindésine) chez les patients opérés avec une amélioration significative de la survie globale à 5 ans (53)

#### **B. radiothérapie adjuvante**

La radiothérapie post-opératoire est une technique utilisée et évaluée depuis de nombreuses années dans de multiples études. Cependant, il est difficile de se faire une idée précise de son efficacité. Une méta-analyse a repris les résultats de 9 essais regroupant 2128 patients et la conclusion est peu encourageante : la radiothérapie est inefficace et nocive après exérèse chirurgicale complète avec une diminution de la survie de 7 % à 2 et 5 ans ! (54)

Néanmoins, ces résultats doivent être fortement nuancés de part la présence de nombreux biais statistiques. Il s'agit en effet d'un groupe de patients très hétérogène avec des tumeurs du stade I au stade III, d'histologies

différentes et dont les critères d'exérèse chirurgicale complète ne sont pas identiques d'une étude à l'autre.

Une critique supplémentaire, et non la moindre, pouvant expliquer ce surcroît de toxicité, concerne les techniques d'irradiation. Les études répertoriées dans cette étude sont pour la plupart anciennes avec comme corollaire des systèmes informatiques dosimétriques moins performants que ceux actuellement utilisés et l'absence de dosimétrie 3 D. De plus, selon les études, le traitement a été effectué par un accélérateur linéaire ou par un appareil de cobalthérapie, ce dernier appareil étant du fait des caractéristiques physiques du rayonnement émis, inadapté au traitement de tumeur intra-thoracique. Enfin les doses par séance sont variables.

Ces deux derniers points sont très importants comme le confirment les deux études suivantes :

Dautzenberg remarque que la dose journalière est un élément capital du pronostic (55). Ainsi, bien que cette étude soit aussi fondée sur des techniques d'irradiation dépassées à ce jour, il en ressort que le taux de mortalité non lié au cancer augmente avec la dose par séance : 16 % si moins de 2 grays, 26 % si plus de 2 grays.

Une équipe belge a mis en évidence que la qualité de l'irradiation est également fondamentale dans la prise en charge de ces patients (56). Dans leur étude, la survie à 5 ans des patients traités par radiothérapie après pneumonectomie était de 4 % si le traitement était effectué par une source de cobalt 60 et de 30 % s'il s'agissait d'un accélérateur linéaire.

De plus, la radiothérapie conformationnelle a permis de faire des progrès considérables en terme de prévention des organes sains intra-thoraciques et donc de diminuer la morbidité de l'irradiation. Nous développerons ce dernier point ultérieurement.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré l'intérêt de la radiothérapie post-opératoire dans la diminution du risque de récurrence locale. Une étude

récente retrouve, sur 104 patients opérés d'un cancer bronchique de stade I, 1 récurrence sur 51 patients traités par radiothérapie post-opératoire contre 12 sur 53 pour la chirurgie seule (57). Des résultats similaires sont retrouvés pour des tumeurs de stade II et III : Feng retrouve 40 % de récurrences après chirurgie pour des cancers de stade III contre 16 % après radiothérapie adjuvante (58).

Le rôle bénéfique de la radiothérapie pour le traitement des stades II opérés ne paraît cependant pas acquis (59).

La place de la radiothérapie adjuvante reste donc encore imprécise et les études aux résultats contradictoires ne font que souligner l'importance de la technique utilisée pour obtenir le meilleur index thérapeutique pour le patient.

### **C. radio-chimiothérapie adjuvante**

Suite aux résultats obtenus pour la radiothérapie et la chimiothérapie adjuvantes, des essais ont été réalisés pour voir l'impact de l'association de ces deux modalités thérapeutiques en post-opératoire. Pour le moment, les premiers résultats ne mettent pas en évidence de différence entre radiothérapie et chimio-radiothérapie post-opératoire (60).

## **4. TRAITEMENT DES TUMEURS INOPERABLES**

Il faut distinguer deux types de cancers inopérables : d'une part, les patients qui ne peuvent être opérés pour d'autres raisons que le cancer seul, et d'autre part, les patients dont la tumeur est trop évoluée localement ou à distance pour être réséquée de façon satisfaisante.

## A. stades précoces

Comme nous l'avons exposé précédemment, le traitement de choix des cancers bronchiques de stade I ou II est la chirurgie. Cependant, de nombreux patients sont inopérables du fait de contre-indications anesthésiques (insuffisance cardiaque, rénale...) ou parce que leur état respiratoire ne permet pas d'envisager une lobectomie ou une pneumonectomie (vérifié par les épreuves fonctionnelles respiratoires ou EFR).

Le traitement consiste alors en une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie. Il ne s'agit pas pour autant de traitements dits palliatifs car ils sont réalisés dans le but de « guérir » le patient.

Les études à ce sujet ne sont toutefois pas faciles à analyser. En effet, les patients traités par radiothérapie exclusive n'ont pu bénéficier d'une évaluation de l'envahissement ganglionnaire, ou *staging*, que de façon radiologique. Cela implique une possible sous évaluation du stade initial de la maladie, les ganglions N1 et N2 microscopiques n'étant découverts qu'à l'examen anatomopathologique.

Les traitements par radiothérapie seule permettent d'obtenir des résultats intéressants avec une survie médiane à 20 mois (61). Récemment, une étude prospective a comparé, pour des stades T1N0, la survie après chirurgie et radiothérapie dite CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) que nous reverrons plus tard (62). Les récurrences locales sont plus nombreuses après radiothérapie (27 %) ou *wedge resection* (proche d'une tumorectomie) (19,1 %) qu'après lobectomie (18,4 %). Les résultats obtenus pour la survie à 1 et 5 ans sont respectivement : 98 % et 74 % pour la tumorectomie, 97 % et 68 % pour la lobectomie, 80 % et 39% pour la radiothérapie.

Des études recherchent l'intérêt d'une association radio-chimiothérapie dans la prise en charge de ces patients.

A l'heure actuelle, le traitement de référence pour les cancers de stade I et II inopérables reste la radiothérapie exclusive (63).

## **B. stades localement avancés**

Depuis une vingtaine d'années, la radiothérapie est le traitement de référence pour les cancers bronchiques localement avancés. Dès 1982, le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) a montré qu'une irradiation à la dose de 50 à 60 grays permettait d'obtenir des taux de survie de 10 à 20 % à 2 ans et de 5 à 10 % à 5 ans pour des tumeurs de stade III (64).

D'autres études ont essayé d'améliorer ces résultats en modifiant les modalités d'irradiation en particulier avec une irradiation accélérée et hyperfractionnée (CHART). Nous développerons ce thème dans le chapitre dédié aux techniques de radiothérapie.

Devant le nombre de récurrences extra-thoraciques après irradiation exclusive, l'association radio-chimiothérapie est apparue comme une thérapeutique prometteuse. Il est alors classique de différencier les chimiothérapies à doses radiosensibilisantes et à doses cytotoxiques.

### **- Chimiothérapie à dose radiosensibilisante :**

Dans ce cas, le but de la chimiothérapie est principalement d'augmenter la réponse à la radiothérapie. De nombreuses drogues ont été essayées dans cette indication, en particulier le cisplatine, l'étoposide ou le carboplatine, plus récemment, les taxanes ou la gemcitabine. L'objectif est alors d'obtenir une amélioration de la réponse locale mais également de la survie globale.

Un essai randomisé avec 331 patients a retrouvé une survie sans récurrence après radiothérapie et cisplatine (6mg par jour) de 59 % à un an et 31 % à 2 ans alors qu'elle n'est que de 41 % et 19 % pour la radiothérapie seule (65).

Plusieurs études ont utilisé le carboplatine comme radiosensibilisant de façon hebdomadaire ou quotidienne sans observer de bénéfice en terme de survie (66, 67, 68).

Des doses faibles de chimiothérapie ne peuvent contrôler le problème des métastases en transit et donc de la dissémination ultérieure de la maladie.

- **Chimiothérapie à dose cytotoxique :**

Dans ce cas, la chimiothérapie a un double objectif : augmenter le contrôle local et diminuer le risque de métastase à distance.

Une importante méta-analyse regroupant 52 essais, soit 9387 patients, a retrouvé un bénéfice en terme de survie en faveur de l'association chimio-radiothérapie : 3 % de gain de survie globale à 2 ans et 2 % à 5 ans (69).

À noter que ce bénéfice était plus marqué pour les chimiothérapies à base de cisplatine.

Cette association a eu lieu, dans un premier temps, de façon séquentielle. Dillman, en 1990, a comparé deux cycles de Cisplatine / Vinblastine suivis d'une irradiation de 60 grays à une irradiation seule (70). Il en ressort un bénéfice de survie à 2 ans et à 3 ans en faveur du bras avec chimiothérapie (26% et 23% contre 13% et 11%,  $p = 0,01$ ).

Des résultats similaires ont été retrouvés avec la même association ou avec d'autres types de chimiothérapie (Vindésine-CCNU-cyclophosphamide-cisplatine pour Le Chevalier) (71, 72).

Par la suite, il est apparu logique d'essayer de traiter par radio-chimiothérapie concomitante de manière à obtenir un meilleur contrôle local.

Récemment, une étude randomisée a confirmé le bénéfice d'une radio-chimiothérapie concomitante (2 cycles de cisplatine 20mg par jour pendant 5



jours) par rapport à une irradiation seule (64 grays en 32 fractions de 2 grays chacune) (73). La survie sans récurrence est alors à 3 ans est alors de 0 % pour le groupe radiothérapie contre 10 % pour l'association ( $p=0,0006$ ).

Furuse a comparé un traitement par chimiothérapie (Mitomycine, Vindésine, Cisplatine) et radiothérapie séquentielle (54 grays) à une chimio-radiothérapie concomitante (74). Il existe alors un bénéfice significatif pour la survie en faveur du bras concomitant : 16,5 mois de survie médiane contre 13,3 mois pour le bras séquentiel et survie à 5 ans de 15,8 % contre 8,9 %. En dehors d'une toxicité hématologique augmentée pour le traitement concomitant, les problèmes œsophagiens ou pulmonaires sont identiques dans les deux bras.

Actuellement, d'autres essais sont en cours pour trouver la meilleure combinaison possible. Le traitement par radio-chimiothérapie concomitante ayant des résultats supérieurs au traitement séquentiel, il est possible de modifier d'une part les drogues utilisées ou leur rythme d'administration et d'autre part les techniques de radiothérapie.

Des auteurs essayent donc des traitements concomitants avec de nouvelles drogues types paclitaxel, docétaxel ou gemcitabine. On peut également envisager une association chimio-radiothérapie avec une chimiothérapie supplémentaire d'induction ou de consolidation.

Il est également primordial de tenir compte du mode d'irradiation. Ce dernier est très variable d'une étude à l'autre en terme de volume, de dose totale ou de fractionnement, ce qui rend difficile toute interprétation claire. De plus, l'amélioration des techniques permet de traiter avec des doses plus fortes sans augmenter pour autant la toxicité radio-induite, ce qui sous-entend un possible bénéfice pour la survie des patients. En effet, comme nous le verrons ultérieurement, un traitement par radiothérapie optimisée seul conduit à des résultats au moins équivalents à ceux d'une radio-chimiothérapie concomitante.

# **VIII. TECHNIQUES D'IRRADIATION THORACIQUE**

La radiothérapie est un traitement utilisé depuis de nombreuses années dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules.

Les premiers radiothérapeutes étaient très restreints quant aux possibilités d'imagerie pour déterminer la zone à irradier. En plus d'un examen clinique minutieux à la recherche d'adénopathie, ils disposaient d'une radiographie thoracique standard parfois accompagnée d'une tomographie médiastinale ou d'opacification veineuse et des résultats de la bronchoscopie associée ou non à une bronchographie.

Les données empiriques ainsi recueillies ont conduit à une radiothérapie dite conventionnelle. Par la suite, suivant les progrès de l'imagerie, les techniques d'irradiation se sont modernisées avec comme objectif principal d'augmenter l'efficacité de ce traitement tout en diminuant ces effets secondaires.

## **1. RADIOTHÉRAPIE DITE CONVENTIONNELLE**

Le but de la radiothérapie est de délivrer une dose suffisante en regard de la tumeur tout en respectant les organes à risque intra-thoraciques. Ces contraintes dosimétriques sont connues depuis longtemps et permettent d'éviter ou de prévoir les effets secondaires de l'irradiation.

### **A. les principes du traitement**

#### **a. les organes à risques**

- **La moelle épinière** : c'est un des organes principaux à épargner afin d'éviter l'apparition d'une myélite radique, précoce ou tardive. Cette atteinte se manifeste cliniquement par une para voire une tétraplégie selon la localisation de l'irradiation. Dans le cadre des effets secondaires précoces, ces symptômes peuvent être régressifs alors qu'ils sont irréversibles en cas de réactions tardives. La dose reçue par la moelle épinière ne doit jamais

dépasser 45 grays en fractionnement classique (5 séances par semaine de 2 grays chacune). C'est pour cette raison que l'on utilise des faisceaux latéraux ou obliques pour obtenir des doses plus élevées au niveau de la tumeur bronchique.

- **L'œsophage** : on observe principalement des effets secondaires précoces à type d'œsophagite aiguë. Les symptômes de brûlure ou dysphagie apparaissent généralement dès 40 grays et dépendent de la longueur de tissu irradié. Les effets secondaires tardifs, comme les sténoses œsophagiennes, sont beaucoup plus rares.
  
- **Le cœur** : les effets secondaires observés dépendent à la fois de la dose et du volume irradié. Ainsi, il existe un risque important de péricardite aiguë, voire constrictive dans un second temps, si la totalité du cœur reçoit une dose de 40 grays. Par contre, une petite zone de péricarde peut supporter des doses de l'ordre de 55 grays. Il faut noter cependant que les risques d'ischémie coronarienne sont plus élevés si la partie antérieure du cœur reçoit une dose de 35 grays.
  
- **Le parenchyme pulmonaire** : là aussi, les effets secondaires vont dépendre de la dose et surtout du volume. La tolérance des poumons n'excède pas 20 grays, en fractionnement classique, si l'ensemble du parenchyme est irradié. Au-delà, d'importantes réactions inflammatoires entraînent l'apparition d'une pneumopathie radique aiguë pouvant être mortelle. Les effets secondaires tardifs se manifestent par une fibrose responsable d'une diminution de la capacité fonctionnelle respiratoire. Ce dernier point est capital car les patients atteints d'un CBNPC ont en grande majorité une fonction respiratoire déjà altérée de par la lésion tumorale elle-même ou de par leur antécédent de tabagisme. Nous reparlerons ultérieurement des problèmes de tolérance corrélée au volume pulmonaire irradié en précisant les notions de V20 et V30 (respectivement, 20 % et 30 % du volume pulmonaire).

## **b. les volumes cibles**

Le volume cible est défini par la zone au sein de laquelle on souhaite délivrer une dose homogène, correspondant à la dose prescrite. Ce volume, défini de façon empirique, correspond à la tumeur et aux aires ganglionnaires adjacentes, c'est-à-dire les ganglions médiastinaux et éventuellement les ganglions sus-claviculaires.

Ainsi, pour une tumeur apicale, le volume cible comprendra la lésion initiale, le hile homolatéral, le médiastin au moins jusqu'à la carène et les creux sus-claviculaire. Pour une tumeur lobaire inférieure, les creux sus-claviculaires ne seront pas traités ; par contre, le champ médiastinal descendra plus bas, jusqu'au diaphragme.

Le traitement comporte une première irradiation par deux faisceaux antéro-postérieurs opposés, qui sont par la suite réduits pour le surdosage, associés à deux faisceaux latéraux, parfois obliques.

Les limites de ces champs sont assez simples et conventionnelles (75) :

Pour les faisceaux antérieurs :

- limite supérieure : 4 cm au dessus du milieu des clavicules si les ganglions sus-claviculaires doivent être traités, plus s'il existe une atteinte palpable au dessus de cette limite.
- Limite inférieure : en générale, jonction entre la 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> vertèbre, variable en fonction de la localisation tumorale.
- Limites latérales : verticales, passant par la jonction des 2/3 internes et du 1/3 externe des clavicules.

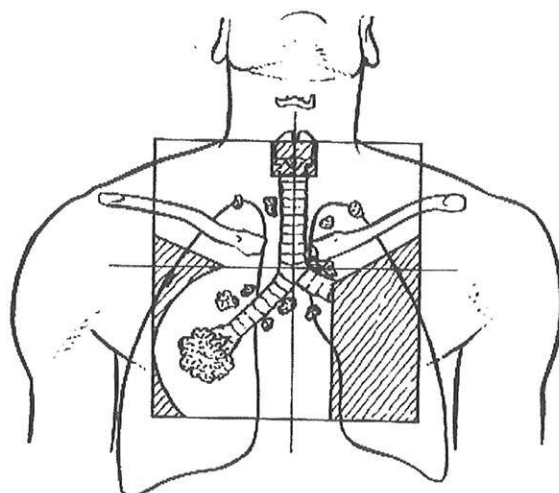
Pour les faisceaux latéraux :

- limite supérieure : la fourchette sternale
- limite inférieure : en fonction de la localisation tumorale, généralement 3 cm sous la carène
- limite postérieure : 1 cm en arrière du bord antérieur des corps vertébraux
- limite antérieure : en fonction de la tumeur, au minimum 3 cm en avant de la trachée.

Par la suite, des caches « personnalisés » sont tracés directement sur le cliché de repérage, en respectant certaines marges de sécurité :

- un cache trachéal de 2,5 à 3 cm de largeur, avec une limite inférieure en C7-D1
- un cache pulmonaire homolatéral avec une marge de sécurité de 1,5 à 2 cm par rapport au volume cible
- un cache pulmonaire controlatéral avec, en général, une limite interne à 1 cm des corps vertébraux
- la limite supérieure des caches pulmonaires se situe à 1 cm sous le bord inférieur des clavicules.

### **Faisceau thoracique antérieur (75)**



Cependant, tous les auteurs ne s'accordent pas sur les volumes à traiter. Pour Fletcher, les champs d'irradiation, pour une tumeur hilare, doivent couvrir la lésion avec une marge de 2 à 3 cm et prendre le médiastin de façon importante : au moins 10 cm de large et 8 cm sous la carène (76). Par contre, les creux sus-claviculaires ne sont irradiés qu'en cas d'envahissement du médiastin supérieur.

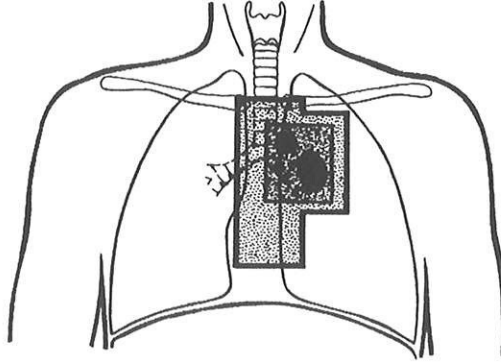


Fig. 8-3. Hilar and parahilar tumors. Well differentiated squamous cell carcinoma. The larger area is irradiated with two parallel opposing fields. The darker area (small volume) is treated with rotation avoiding the spine.

Cette diversité ne fait que traduire la difficulté de définition des volumes tumoraux, limité par les techniques d'imagerie de l'époque, le scanner n'ayant fait son apparition que dans les années 80.

D'autre part, il paraît évident que ce type de traitement est très peu adapté à la diversité du cancer bronchique et aux malades qui en sont atteints.

### c. la dose totale et le fractionnement

L'action principale de la radiothérapie est de créer des lésions au niveau de l'ADN (acide désoxyribonucléique) pour entraîner la mort des cellules tumorales. Ces dernières ont en effet une importante capacité de prolifération mais un très faible potentiel de réparation de l'ADN, contrairement aux cellules des tissus sains : cet effet différentiel résume l'objectif de la radiothérapie !

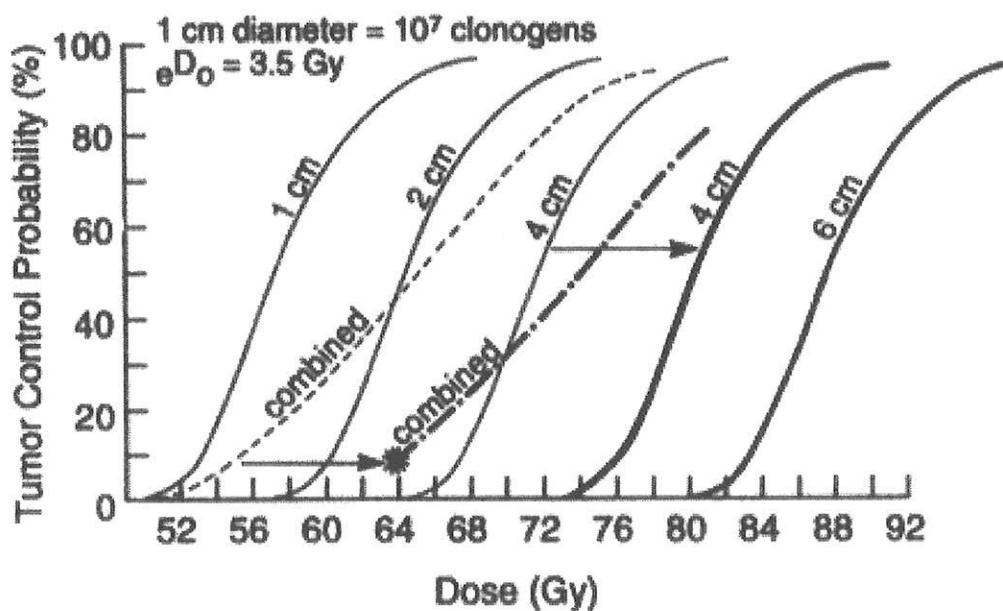
La mort cellulaire peut survenir de manière immédiate ou différée (oncose, apoptose) selon que les lésions soient létales ou « sub-létales ».

La dose d'irradiation est un point essentiel du traitement. Elle dépend bien entendu de l'indication thérapeutique (radiothérapie pré-opératoire, post-opératoire ou exclusive, traitement curatif ou palliatif).

Il s'agit alors de trouver un compromis entre la dose nécessaire à la stérilisation de la tumeur et la tolérance des tissus sains environnants. Celle-ci

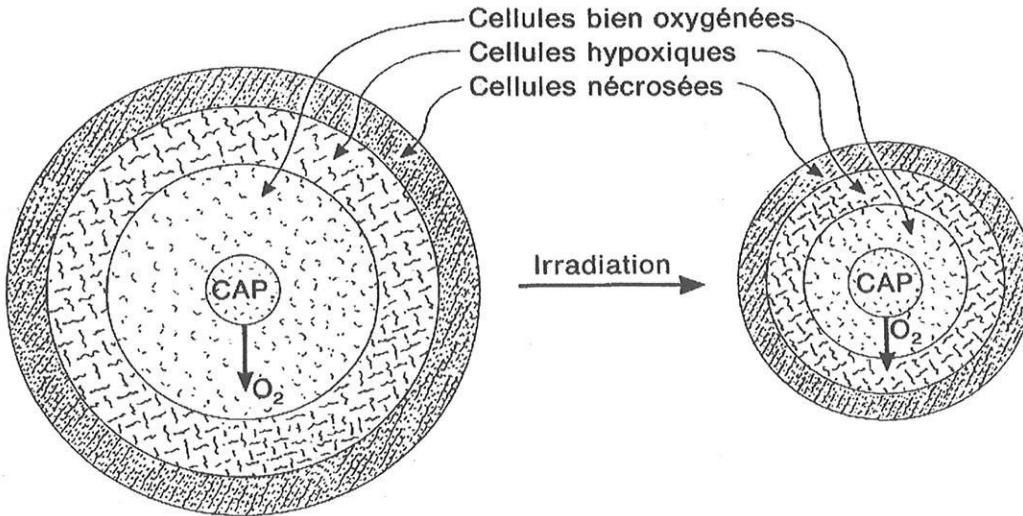
est variable selon le nombre de cellules tumorales à détruire, ce qui correspond approximativement au volume de la tumeur, et au type histologique.

La dose suffisante pour détruire une tumeur en fonction de son volume est assez bien connue. Ainsi, une dose de 57 grays peut stériliser 50 % des lésions de 1 cm de diamètre. Cette dose est respectivement de 64, 72 et 90 grays pour des tumeurs de 2, 3 et 6cm de diamètre (77).

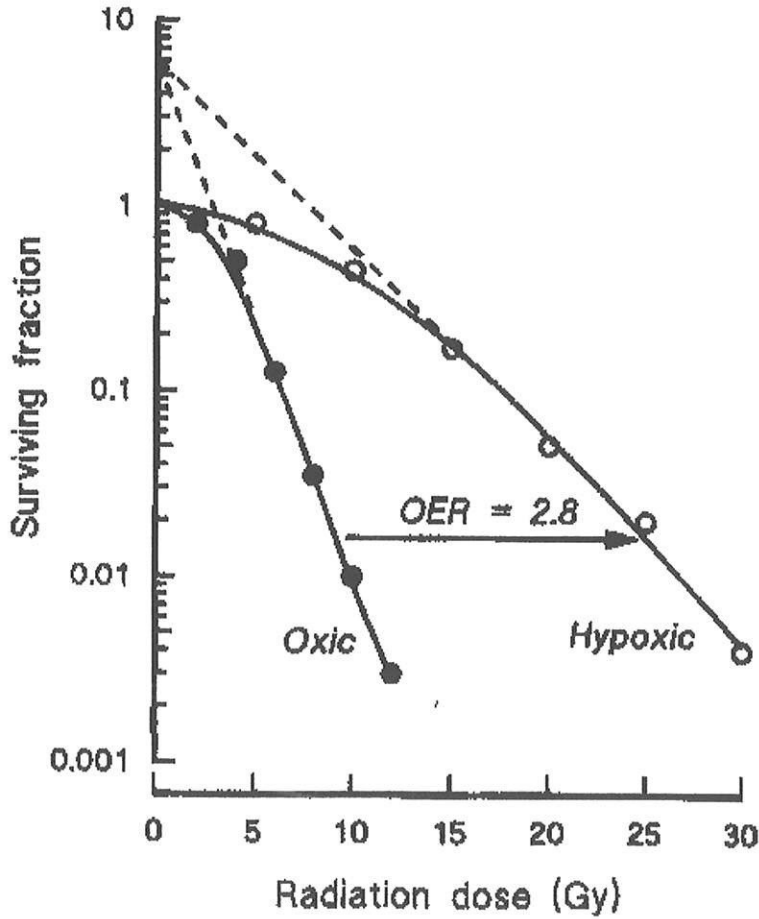


Cette différence s'explique, comme nous l'avons évoqué, par le nombre de cellules tumorales à détruire mais également par l'oxygénation des tissus. En effet, plus la tumeur est volumineuse, plus il y a de zones peu voire pas oxygénées car situées à distance des capillaires sanguins (78).





Or, l'oxygène est un puissant radiosensibilisant de part la formation de radicaux libres, lors de l'interaction avec les rayonnements ionisants. De ce fait, la dose nécessaire pour détruire une tumeur peut varier du simple au triple en fonction de son état d'oxygénation.



OER : *Oxygen Enhancement Ratio* : rapport des doses nécessaires à un effet biologique donné selon que les cellules soient irradiées en état d'hypoxie ou dans un milieu bien oxygéné.

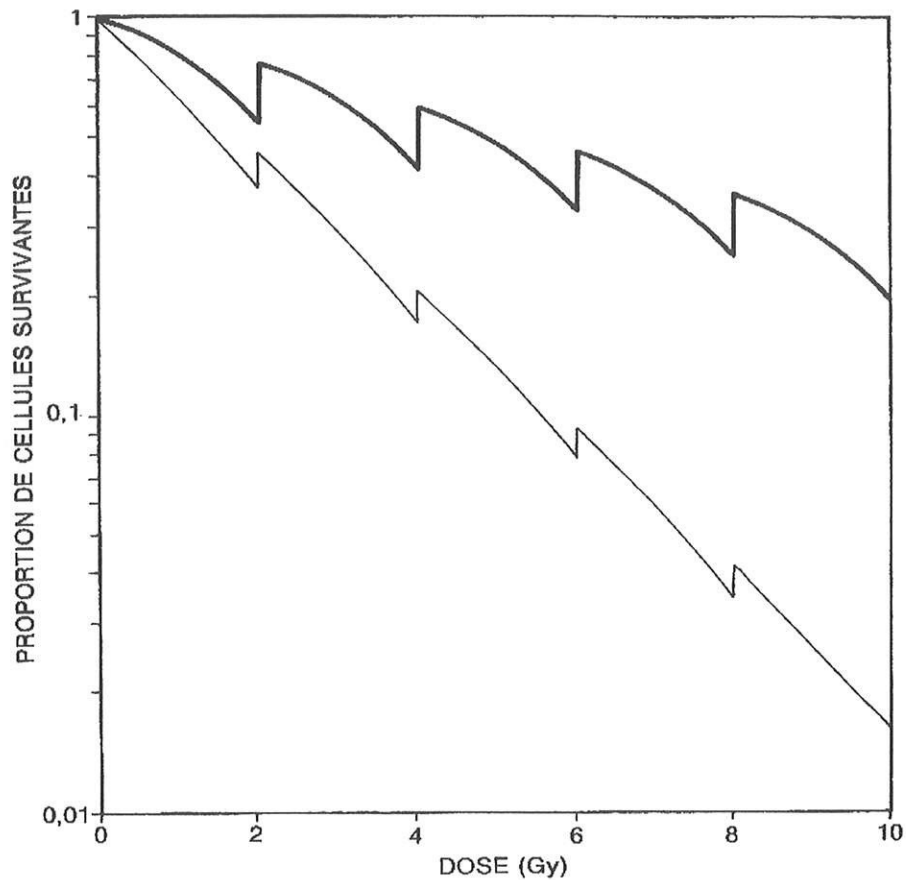
Le fractionnement (dose par séance) et l'étalement (durée totale du traitement) sont deux paramètres primordiaux lors de la prescription d'une dose d'irradiation.

Des doses plus fortes par séance (hypofractionnement) favorise l'apparition de séquelles tardives au niveau des tissus sains car les processus de réparation tissulaire sont dépassés.

À l'inverse, un allongement de la durée totale d'irradiation entraîne certes une meilleure tolérance des tissus sains mais accroît le risque de prolifération des cellules tumorales à index mitotique élevé.

C'est alors l'expérience qui a conduit à un fractionnement dit « classique » intégrant les différentes contraintes tissulaires : 2 grays par fraction, 1 fois par jour, 5 jours par semaine.

## Effet différentiel d'une irradiation sur des cellules saines ou tumorales (78)



*Survie de populations cellulaires* soumises à une irradiation fractionnée (2 Gy par jour) :  
— trait gras : cas d'une population à forte capacité de restauration et de repopulation ;  
— trait maigre : cas d'une population à faible capacité de restauration et de repopulation.

### B. la réalisation du traitement

Les modalités de traitement ayant été décidés, il convient d'adapter l'irradiation aux données anatomiques du patient et au volume tumoral.

#### a. acquisition des données

Le patient étant allongé sur la table de l'appareil de simulation, chaque point de repère, externe ou interne, sera défini selon un système de coordonnées orthogonales. Ainsi, à chaque point correspondra une distance transversale par rapport au plan sagittal médian ( $x$ , par convention, négatif vers la droite et positif à gauche), une hauteur ( $y$  ou hauteur table) et une distance

longitudinale (z, positif vers la tête et négatif vers les pieds) par rapport à un point de référence (79).

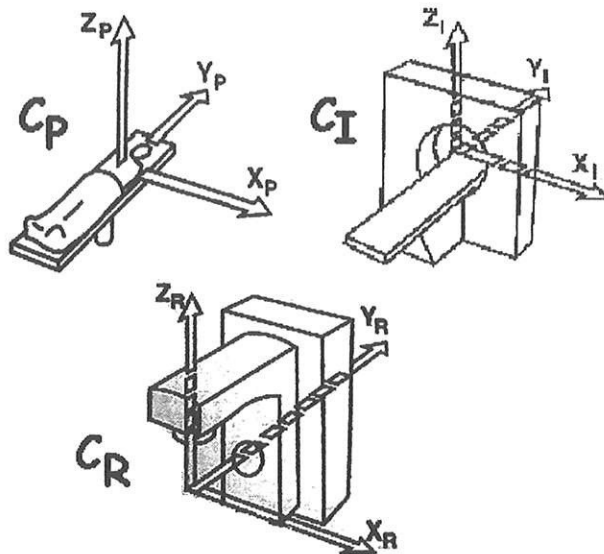


Illustration des divers systèmes de coordonnées dont il faut assurer la cohérence pour un repérage correct des volumes-cibles d'après l'ICRU . C<sub>p</sub> : système de coordonnées lié au patient par l'intermédiaire d'un point de référence interne. C<sub>i</sub> : système de coordonnées lié à l'appareil d'imagerie, à relier au patient par un point de référence interne visible sur l'image. C<sub>r</sub> : système de coordonnées lié à l'appareil de simulation et à l'appareil de radiothérapie, à relier au patient par un point de référence externe.

#### -contour externe :

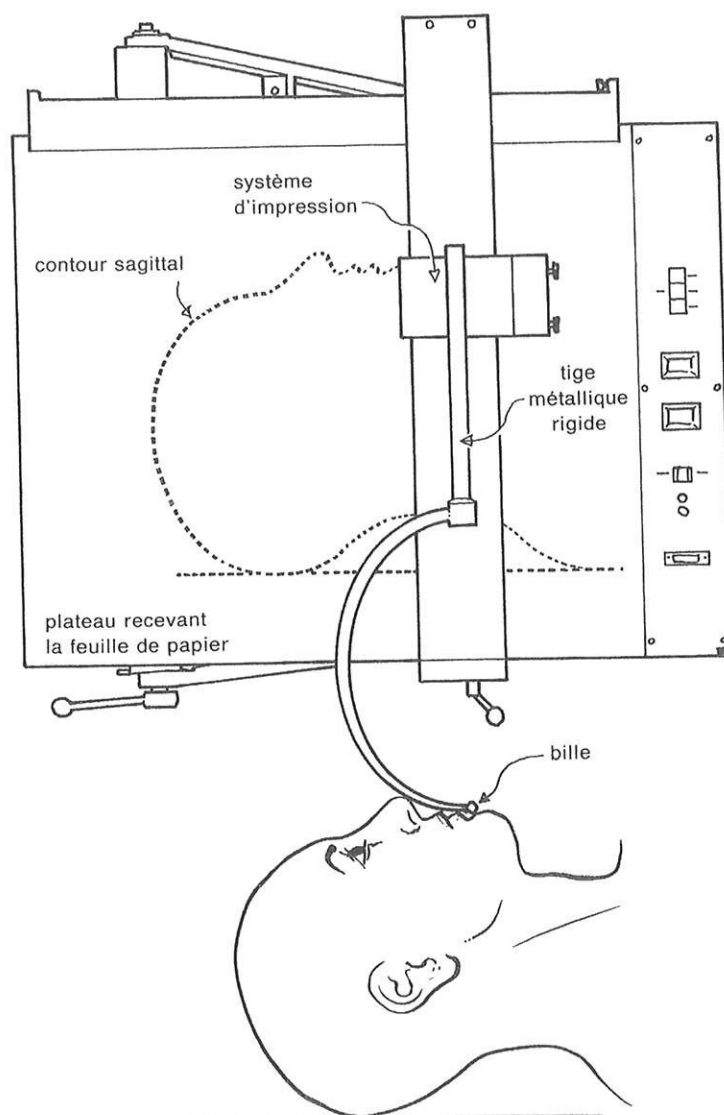
Avant l'avènement du scanner, l'acquisition des structures externes se faisait de façon rudimentaire.

Dans un premier temps, on utilisait le fil à plomb de manière à « reproduire » les contours du patient sur une feuille de papier.

Par la suite, un système appelé « soleil » permettait d'obtenir des données transversales par l'intermédiaire d'un arc de cercle dans lequel coulevaient des aiguilles mises en contact avec la peau du patient.

Enfin, le conformateur permet d'obtenir des contours transversaux mais également sagittaux et para-sagittaux.

## Schéma d'un conformateur (80)



### -structures interne :

Les données morphologiques internes étaient obtenues par l'examen clinique et par les examens radiologiques alors disponibles (radiographie standard) accompagnés des résultats de la fibroscopie bronchique.

Le radiothérapeute devait alors définir avec ses informations, sur le support papier, les différents organes à risque et le volume cible à irradier. On comprend aisément la difficulté de reproduction d'une lésion tumorale, et par conséquent les imprécisions de l'irradiation.

## **b. simulation**

La simulation des faisceaux d'irradiation, ou centrage, est une étape essentielle de la radiothérapie. Cela permet, en théorie, chez un patient donné, de délivrer la même dose au même endroit tout au long du traitement.

Cette étape se déroule avec un simulateur qui projette sur la peau du patient la représentation des champs d'irradiation. Les limites de ces derniers seront alors tatouées de façon définitive par les manipulateurs d'électroradiologie, assurant ainsi la reproductibilité quotidienne du traitement.

Le patient doit également être immobile et dans une position « identique » à chaque séance : le plus souvent, il est allongé les bras le long du corps ou au-dessus de la tête, avec un système de contention aidant pour la stabilité et le repositionnement lors des séances ultérieures.

Des clichés radiographiques de repérage sont réalisés, de manière à permettre au radiothérapeute de dessiner des caches personnalisés. Une marge de 1,5 à 2 cm autour du volume cible était alors prise pour tenir compte des imprécisions de repositionnement et des mouvements de la tumeur au cours du cycle respiratoire.

On se rend aisément compte de la grande difficulté d'irradier correctement le volume tumoral en épargnant les tissus sains, ce qui explique en partie les mauvais résultats obtenus en terme d'efficacité et de tolérance.

### C. Les résultats

Avec les techniques utilisées en radiothérapie dite « classique », les doses délivrées en regard du volume tumoral ne peuvent excéder 60 grays, en fractionnement classique. Au-delà de cette dose, les effets secondaires de l'irradiation, en particulier les pneumopathies radiques, prennent le dessus en terme de morbidité et de mortalité, et les éventuels bénéfices de contrôle local sont perdus.

Le taux de réponse, partielle ou complète, alors obtenu est assez faible (56 %) avec un taux de récurrence local non négligeable (30 %) (81). La survie, comme on peut s'y attendre, est peu encourageante avec seulement 10 % de survie à 5 ans pour les tumeurs inopérables. Les taux de contrôle local, après fibroscopie et biopsie de surveillance, ne sont que de 15 % à 3 mois et de 10 % à 2 ans (82).

Les tentatives d'escalade de doses sont, dans ces conditions, délicates à envisager car elles augmenteraient certes la réponse locale mais également le taux de complication pulmonaire.

Le scanner a permis de réaliser d'importants progrès pour ce qui est de la définition des volumes tumoraux et des organes à risques, mais les calculs de dosimétrie ne pouvaient alors tenir compte des différences de densité des tissus, indispensables pour une véritable dosimétrie prévisionnelle.

L'arrivée de la radiothérapie conformationnelle va marquer un pas décisif dans les techniques de radiothérapie et ouvrir de nouvelles possibilités théoriques puis thérapeutiques.

## **2. RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE**

La radiothérapie conformationnelle se distingue des techniques dites classiques par l'utilisation de l'imagerie en 3 dimensions dans la préparation et pour la réalisation du traitement.

### **A. la réalisation du traitement**

#### **a. les systèmes de contention**

La radiothérapie conformationnelle est une technique d'irradiation qui se veut être la plus précise possible. Dans ces conditions, le patient doit être immobile, dans une position reproductible lors des examens et de toutes les séances du traitement. La qualité du positionnement du patient influe directement sur les marges de sécurité que l'on prendra autour du volume tumoral à traiter.

Le patient est allongé, les bras au dessus de la tête lorsque cela est possible, et doit s'efforcer de ne pas bouger pendant la durée de la séance.

Ces systèmes de contention, aussi précis soient-ils, permettent certes de limiter les erreurs de positionnement du patient, mais ne concernent pas les mouvements des organes internes. Ce dernier point représente le sujet de l'étude que nous développerons ultérieurement.

#### **b. acquisition des données anatomiques**

L'acquisition des données doit elle aussi être la plus fiable possible. Le patient doit bénéficier d'un examen d'imagerie en position de traitement de manière à pouvoir faire une véritable dosimétrie prévisionnelle.

Cet examen doit être de bonne qualité, c'est-à-dire un scanner thoracique, en coupes fines, tous les 2 à 5 mm, avec injection de produit de contraste si nécessaire.

Les images sont ensuite transmises, par l'intermédiaire d'un réseau informatique, aux consoles de radiothérapie. Par la suite, les logiciels de



dosimétrie utilisent les différences de densité électroniques des tissus pour le calcul de la distribution de dose.

Le scanner peut être couplé si besoin à une IRM (surtout dans les tumeurs de l'apex) ou à une TEP (nous aborderons ce point dans un chapitre spécifique).

Par la suite, le radiothérapeute doit définir, sur chaque coupe de scanner, le volume à irradier ainsi que les organes à risque, c'est-à-dire les poumons, le cœur, la moelle épinière et l'œsophage.

Le logiciel de dosimétrie construit alors une représentation en 3 dimensions de ces différentes structures, ce qui facilite la réalisation d'une dosimétrie adaptée à chaque patient.

### Visualisation en 3 dimensions des organes intra-thoraciques



### **c. la simulation virtuelle**

La simulation virtuelle consiste à travailler sur la représentation en 3 dimensions des différents volumes de manière à trouver la meilleure technique d'irradiation possible.

Les faisceaux peuvent être, comme pour la radiothérapie « classique », deux opposés antéro-postérieurs, mais il existe de nombreuses autres possibilités adaptées à chaque patient. On peut, par exemple, utiliser des faisceaux non coplanaires ou uniquement des faisceaux obliques pour éviter certains organes à risque. Il est également possible de réaliser une pondération de la dose délivrée sur chaque champ d'irradiation ou d'utiliser des énergies différentes.

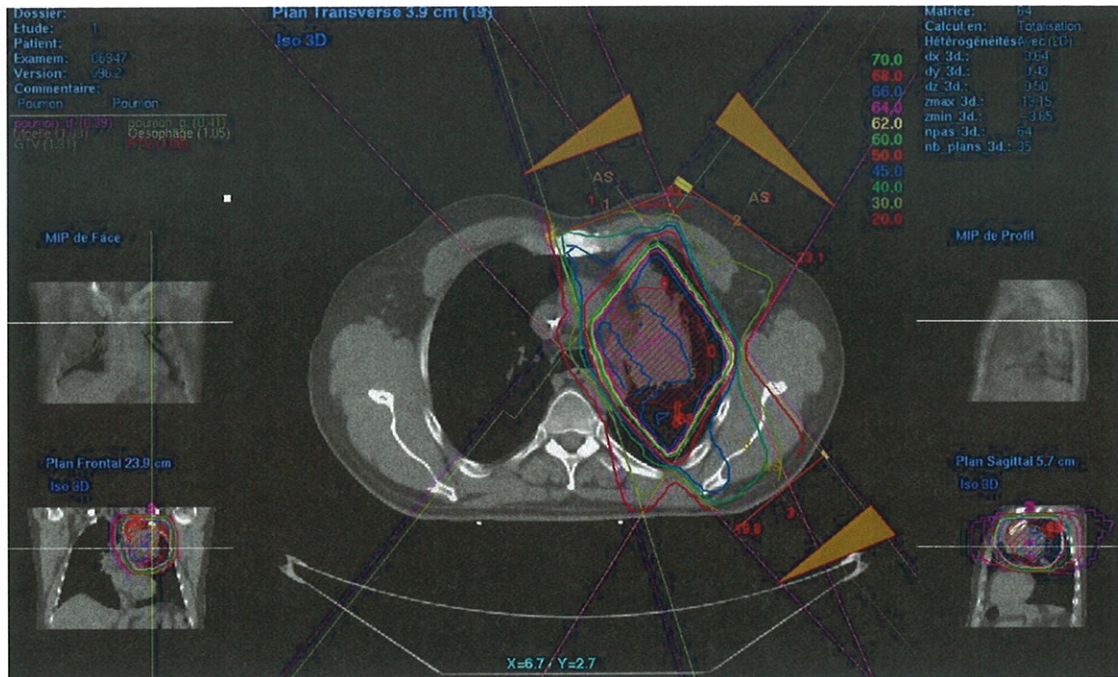
Enfin, la réalisation de caches personnalisés en cérobén ou par l'intermédiaire d'un collimateur multilames, aidée par l'utilisation du « *beam eye view* » ou visualisation du champ depuis la source d'émission, permet d'épargner au maximum les organes de voisinage.

### **d. calcul de la dose**

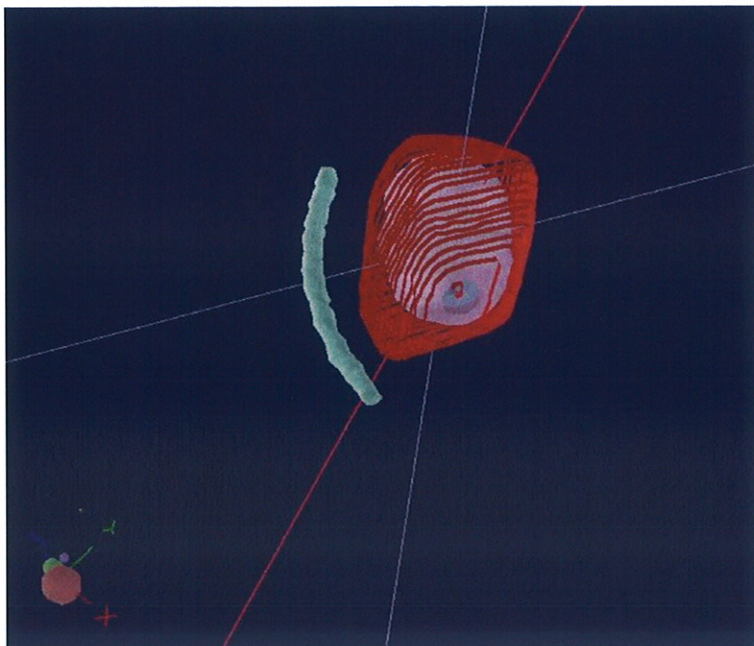
Comme nous l'avons évoqué précédemment, les logiciels de dosimétrie prennent en compte la densité des tissus traversés par le rayonnement, représentée par la densité électrique sur les images du scanner.

La représentation en 3 dimensions permet de visualiser aisément la couverture du volume tumoral par les différentes isodoses.

## Dosimétrie prévisionnelle sur un plan de coupe transversale avec reconstruction frontale et sagittale



isodose (en rouge) entourant le volume cible (en rose)

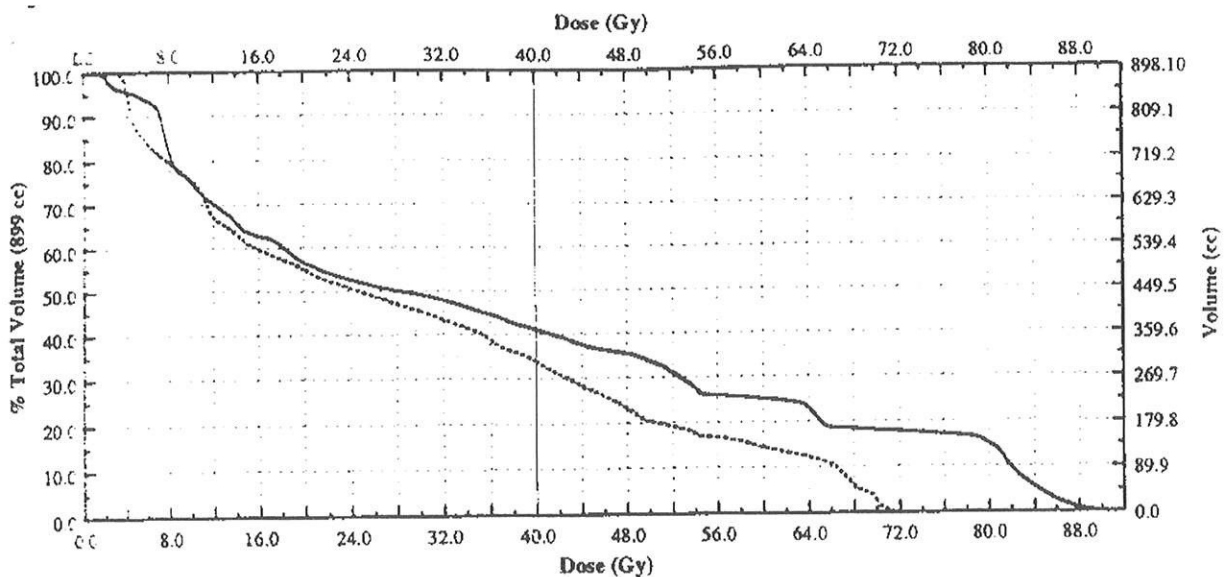


Il est également possible de réaliser des histogrammes dose-volume pour apprécier de façon plus précise la distribution de dose au sein de chacun des organes contournés par le radiothérapeute. Ces histogrammes mettent en avant la tolérance des organes sains, l'uniformité de répartition, et surtout la couverture du volume tumoral par la dose prescrite.

Ceci autorise une comparaison objective entre différents plans de traitement, entre efficacité et tolérance, de manière à obtenir un traitement propre à chaque patient.

Cette représentation graphique joue un rôle essentiel dans la validation de la radiothérapie conformationnelle dont le but est de délivrer une dose plus importante sur le volume tumoral tout en épargnant au maximum les tissus sains adjacents. On peut, par exemple, comparer la dose reçue par un organe entre ces différentes techniques et chiffrer le bénéfice obtenu en terme de tolérance.

### Histogramme dose-volume au niveau du cœur (83).



Sur cet exemple, la radiothérapie conformationnelle, en pointillés, permet de diminuer le volume de cœur recevant une dose supérieure à 40 grays, et par conséquent limite les effets secondaires attendus.

Ces histogrammes sont utiles pour déterminer le volume de poumon irradié. En effet, les effets secondaires, en particulier la pneumopathie radique, dépendent étroitement de ces données. Ainsi, le risque de pneumopathie aiguë passe de 20 à 40 % si le volume des 2 poumons recevant plus de 20 grays dépasse 40% (84).

Cela nous rapproche des notions de probabilité de complication au niveau des tissus sains (Normal Tissues Complication Probabilities ou NTCP) et de probabilité de contrôle tumoral (Tumor Control Probabilities ou TCP), bien que ces données se réfèrent à une dosimétrie en deux dimensions et soient donc peu applicables pour la radiothérapie conformationnelle.

Néanmoins, ceci n'est valable que pour certains organes. Pour d'autres, telle que la moelle épinière, seule la dose maximum reçue est réellement intéressante.

#### **e. contrôle de la bonne réalisation du traitement**

Après la planification du traitement, il convient de s'assurer de la bonne pratique de celui-ci.

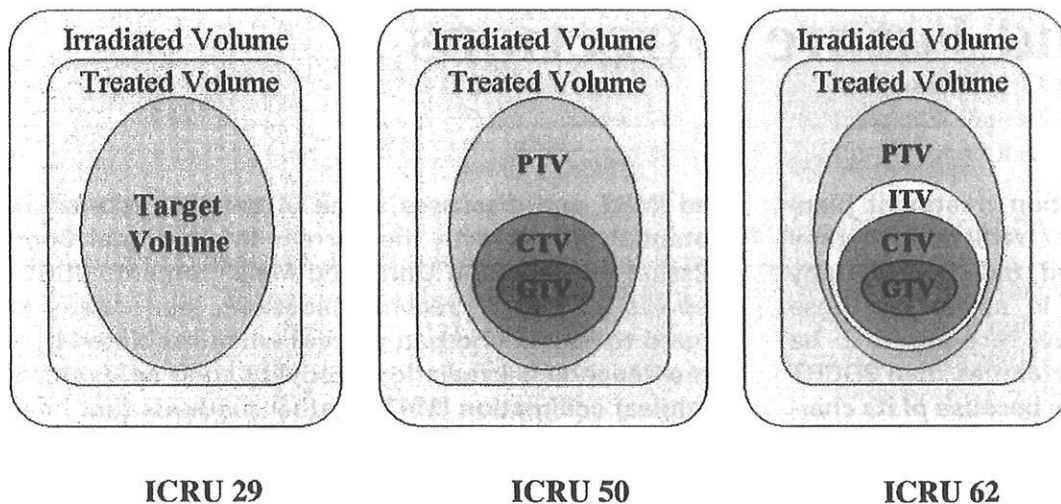
Le logiciel de dosimétrie représente une image « radiologique » de la position du patient, calculée à partir des images de scanner. Cette radiographie digitalisée reconstruite, ou DDR, va être comparée aux clichés de centrage réalisés sur la table du simulateur et assure ainsi le repositionnement correct du patient.

Par la suite, tout au long du traitement, des contrôles par imagerie portale ou gammagraphie, comparés aux clichés de centrage, éviteront tout changement de position du patient ou des caches.

## B. le volume cible

Les volumes à définir par le radiothérapeute sont ceux décrits par l'ICRU (International Commission on Radiation Unit), modifiés à plusieurs reprises. Le système ICRU permet une harmonisation et une comparaison plus facile entre différents plans de traitement. Nous utilisons actuellement les critères de l'ICRU 50 (1993) et 62 (1999).

### Schéma des volumes définis par l'ICRU (85)



- **volume tumoral macroscopique ou GTV (Gross Tumour volume) :**

Il correspond à l'ensemble des lésions tumorales mesurables, palpables ou visibles avec les moyens d'imagerie actuels.

- **volume cible anatomo-clinique ou CTV (clinical target volume) :**

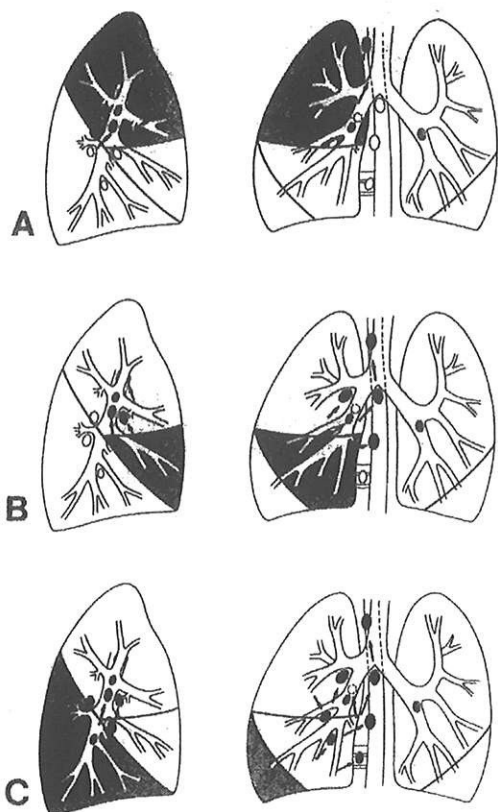
Il comprend l'ensemble du volume anatomique dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse macroscopique ou microscopique. Cela

implique une connaissance du risque d'envahissement des organes de voisinage ainsi que des relais ganglionnaires.

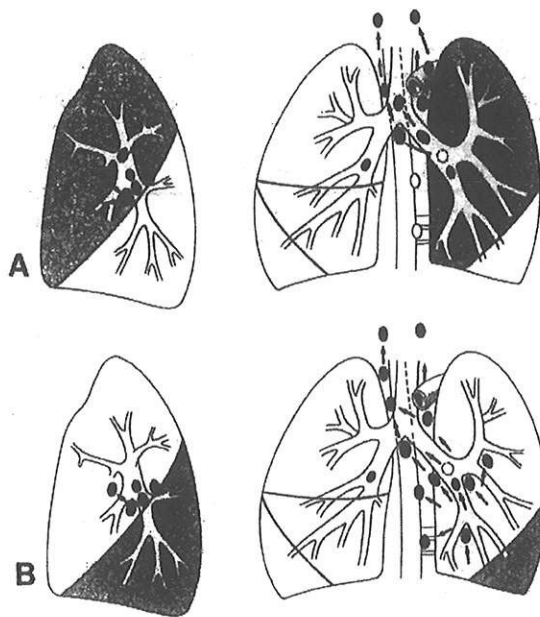
Cette définition étant peu précise, le CTV risque d'être très différent d'un radiothérapeute à l'autre. De plus, la dose nécessaire au traitement d'une extension au sein d'un organe n'est pas forcément la même que celle pour un envahissement ganglionnaire microscopique, ce qui inclut la possibilité de plusieurs CTV pour une même tumeur.

Pour la tumeur primaire, Giraud a comparé la taille de la tumeur sur la pièce d'exérèse à sa taille réelle, incluant l'extension microscopique (86). La valeur moyenne de cette extension est alors de 2,69 mm pour les adénocarcinomes et de 1,48 mm pour les carcinomes épidermoïdes. Des marges respectivement de 8 mm et 6 mm pour ces 2 types de cancers couvrent alors l'atteinte microscopique dans 95 % des cas.

Le problème est plus délicat pour l'extension ganglionnaire. Comme nous l'avons vu lors des rappels anatomiques, le drainage des différents lobes pulmonaires est complexe. Nohl-Oser a réalisé un important travail portant sur 749 patients et précisant l'atteinte ganglionnaire en fonction de la localisation de la tumeur primitive (87).

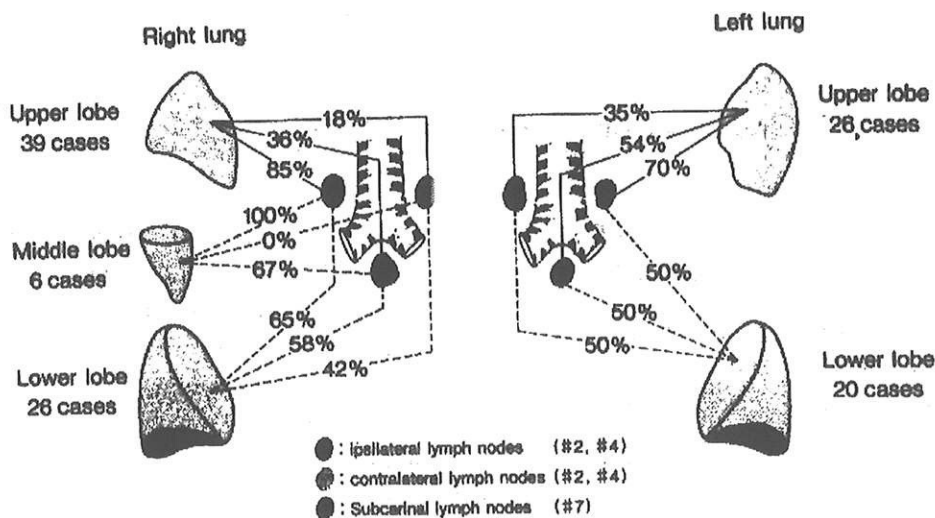


**Figure 1.** An outline of the lymphatic drainage of the right lung. (A) Right upper lobe tumors drain predominantly to the right paratracheal lymph nodes. (B) Middle lobe tumors drain first to the hilar and subcarinal nodes. (C) Right lower lobe tumors drain to the inferior pulmonary ligament nodes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



**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.<sup>5</sup>)

Un travail similaire a également été effectué plus récemment par Funatsu pour essayer de déterminer le risque d'envahissement des différentes chaînes ganglionnaires (88).





Ainsi, comme le montre ces deux travaux, le drainage lymphatique des tumeurs bronchiques, bien que répondant à certaines règles topographiques, est un problème majeur. En effet, il n'est pas rare d'avoir une atteinte ganglionnaire contro-latérale aussi bien pour les tumeurs des lobes supérieurs (de 18% à 35%) que pour celles des lobes inférieurs (de 42% à 50 %). Ce point est capital en radiothérapie car le principe de l'irradiation consiste à délivrer une dose donnée dans un volume donné. Or, se pose alors la question de l'irradiation des aires ganglionnaires.

Le sujet reste complexe car même des tumeurs périphériques peuvent être responsables d'un envahissement ganglionnaire médiastinal classé N2 alors qu'il n'existe pas d'atteinte des chaînes intra-pulmonaires ou hilaires. Ce phénomène appelé *skip metastases* n'est pas rare car il représente 6 à 15 % des envahissements médiastinaux, selon les auteurs (89-90).

Cependant, le bénéfice d'une irradiation « large », incluant de nombreuses aires ganglionnaires intra-thoraciques, n'a jamais été démontré dans une étude prospective. Il apparaît au contraire qu'un volume traité trop important augmente considérablement les complications iatrogènes, surtout en association avec une chimiothérapie. Liebel, quant à lui, retrouve, en incluant que la masse tumorale dans le volume cible, des résultats comparables à d'autres séries avec un volume plus large : médiane de survie de 16,5 mois et taux de survie à 2 ans de 33 % (91). La TEP trouve ici toute son importance pour délimiter au plus juste les aires ganglionnaires qu'il faut réellement inclure dans le volume à irradier.

Un dernier point reste assez flou : que faut-il traiter en post-opératoire ? Là encore, il n'y a, à ce jour, pas de réponse claire sur la conduite à tenir face aux chaînes ganglionnaires.

- **volume cible prévisionnel ou PTV (planning target volume) :**

Le PTV ajoute au CTV des marges de sécurité, de manière à réaliser un traitement dans des conditions satisfaisantes et reproductibles. Il se subdivise en 2 types de volumes :

- L'ITV (Internal Target Volume) qui correspond au CTV plus une marge pour prendre en compte le mouvement des organes intra-thoraciques au cours du cycle respiratoire
- Les marges dues aux incertitudes de repositionnement du patient ou SM (Set-up Margin)

Une fois ces deux paramètres considérés, une marge de 1,5 à 2 cm est en principe prise par rapport au CTV. Le sujet de l'étude à venir consiste à minimiser au maximum le mouvement des structures internes, et par conséquent l'ITV.

- **volume traité ou TV (treated volume) :**

Ce volume correspond au volume entouré d'une surface isodose spécifiée, par le radiothérapeute, comme étant la dose minimale pour atteindre l'objectif thérapeutique. L'isodose choisie est généralement la 95 %. Le TV dépend essentiellement, une fois le PTV défini, des possibilités techniques d'irradiation.

- **volume irradié :**

Ce volume est le volume de tissu recevant une dose de rayonnement considérée comme significative en terme de tolérance des tissus sains.

## **C. résultats et perspectives**

### **a. radiothérapie « classique » et conformationnelle**

La radiothérapie conformationnelle a de nombreux avantages par rapport aux traitements classiques. Elle permet d'apprécier au plus juste la tolérance des organes à risque et, par conséquent, d'envisager de nouveaux protocoles de traitement plus efficaces.

Ainsi, Graham, comme nous l'avons déjà vu, a montré que le volume de poumon sain irradié est un facteur essentiel de la tolérance à l'irradiation (84). Le V20, volume pulmonaire irradié à la dose d'au moins 20 grays, semble être un des paramètres les plus fiables : on observe aucune pneumopathie de grade 3 ou plus si le V20 est inférieur à 25 %, à l'inverse, ce risque est de 19 % si le V20 est de 37 %. Un V20 inférieur à 30 % apparaît donc être un point essentiel en terme de tolérance du traitement.

Cette évaluation précise de la qualité de la radiothérapie ouvre la voie à de possibles escalades de dose dans le but, toujours constant, d'améliorer la survie des patients atteints d'un cancer bronchique.

### **b. escalade de dose**

Belderbos, en utilisant les modèles mathématiques de risque de complications (NTCP), a exposé la possibilité d'augmenter les doses habituellement utilisées, si l'on se limite à la masse tumorale macroscopique, sans abaisser la tolérance au traitement (92).

Robertson montre qu'il est possible de réaliser une irradiation bien tolérée jusqu'à 100,8 grays, si l'on tient compte du volume pulmonaire efficace (Veff). En irradiant que la lésion macroscopique, et après une dose de 92,4 grays, il n'observe, sur 41 patients, aucune rechute au sein du volume traité et aucune pneumopathie radique (93).

Il n'existe pas, à ce jour, de preuve formelle de l'intérêt d'augmenter les doses au sein du volume cible. Ceci est dû en partie à l'hétérogénéité des protocoles d'irradiation et à l'adjonction de chimiothérapies concomitantes qui modifie l'index thérapeutique. De nombreux protocoles sont actuellement en cours pour essayer de faire ressortir le bénéfice d'une radiothérapie conformationnelle avec une dose parfois supérieure à 100 grays (94,95).

Il est néanmoins possible d'augmenter ces doses en modifiant le mode d'irradiation, aussi bien en terme de fractionnement que d'étalement.

### **3. FRACTIONNEMENT ET ACCELERATION**

Les tissus sains et les cellules cancéreuses réagissent différemment face aux rayonnements ionisants. Les cellules cancéreuses, à l'inverse des cellules saines, prolifèrent, plus ou moins rapidement, mais ne peuvent que très difficilement réparer les lésions des brins d'ADN radio-induites. Comme nous l'avons vu auparavant, cet effet différentiel est à la base du traitement par radiothérapie.

En modifiant la dose par séance ou la durée totale d'irradiation, il est envisageable d'accentuer cette différence de comportement. Les deux techniques les plus utilisées sont l'hyperfractionnement et l'accélération.

#### **A. l'hyperfractionnement**

L'hyperfractionnement consiste à diminuer la dose par séance de manière à augmenter la tolérance des tissus sains.

Avec des séances inférieures à 1,5 grays, le nombre de séances est naturellement augmenté ainsi que la dose totale, dans la plupart des cas, pour obtenir un effet biologique équivalent au fractionnement classique pour les tissus tumoraux.

On peut, de plus, envisager, avec un hyperfractionnement, de réaliser des protocoles de traitement bi ou tri-fractionnés avec, respectivement, deux ou trois séances par jour. Jeremic a montré, avec un protocole bi-fractionné (1,2 grays deux fois par jour), qu'une irradiation de la moelle épinière de 50,4 grays ne provoquait aucune myélite radique sur 336 patients examinés (96).

En 1990, le RTOG a réalisé une étude d'escalade de dose (de 60 à 79,2 grays) avec un protocole hyperfractionné (1,2 grays deux fois par jour, avec un intervalle de 4 heures minimum entre les séances). On ne retrouve aucune différence en terme de toxicité aiguë ou tardive au niveau des tissus sains. Il apparaît même un bénéfice significatif pour la survie à 2 ans à la dose de 69,6 grays (97).

D'autres études, avec ce même protocole d'irradiation, retrouvent des résultats encourageants avec des taux de survie à 5 ans de 25 % pour des cancers de stade 2 non opérés (98).

Par la suite, des essais de chimio-radiothérapie concomitante ont confirmé qu'il était non seulement possible, en terme de toxicité, mais également utile, pour la survie des patients, d'associer une chimiothérapie à une radiothérapie bi-fractionnée (99,100).

## **B. l'accélération**

L'accélération consiste à réduire la durée totale de l'irradiation avec, comme but principal, la diminution de la prolifération des cellules cancéreuses. Cette technique s'applique préférentiellement aux cancers qui, comme le cancer bronchique, prolifèrent rapidement.

La temps total d'irradiation est, en effet, un facteur essentiel du pronostic, comme cela a été démontré à plusieurs reprises. Une revue des études RTOG 8311, 8321, 8403 retrouve, si la durée du traitement est allongée d'au moins 5 jours, une différence de survie à 2 et 5 ans: respectivement, 24 % contre 13 % et 10 % contre 3 % (101). Cette notion a été confirmée plus récemment par

Jeremic pour qui l'interruption thérapeutique est un facteur pronostic à part entière (102).

En partant de ce principe, des essais de surimpression concomitante, ou « concomitant boost », ont permis de limiter l'étendue de l'irradiation tout en augmentant la dose totale. L'étude RTOG 8407 utilise ce système, tout en réalisant une escalade de dose de 63 jusqu'à 70,2 grays : les grands champs thoraciques sont traités en 25 fractions de 1,8 grays, 5 jours par semaine, puis, 4 à 6 heures après, des fractions de 1,8 grays sont réalisées sur les champs réduits, 2 à 3 fois par semaine (103). La survie médiane obtenue est de 9 mois, avec une survie à 1 et 2 ans de 44 % et 21%, résultats légèrement inférieurs aux associations chimiothérapie et radiothérapie standard. Des taux de réponse supérieurs sont également décrits, par certains auteurs, avec des surimpressions différentes (69,8 % contre 48,1 % pour un schéma classique) (104).

Devant les bénéfices de l'hyperfractionnement et de l'accélération, des protocoles associant ces deux techniques ont vu le jour.

L'étude la plus importante est, sans doute, celle de Saunders qui utilise un schéma nommé CHART pour *Continuous Hyperfractionated accelerated radiotherapy* (105). Cela consiste en 3 fractions par jour de 1,5 grays chacune, jusqu'à une dose de 54 grays délivrée en 12 jours consécutifs. Comparé à une radiothérapie standard (60 grays en 6 semaines), il apparaît un bénéfice de survie à 2 ans de 9 % (20 % contre 29 %), sans augmentation des effets secondaires aigus ou tardifs.

Bien que très prometteuse, cette technique est difficilement réalisable en pratique quotidienne, et les survies obtenues sont les mêmes que celles des associations radio-chimiothérapie standards. Un protocole dérivé du CHART, le CHARTWEL (CHART weekend-less), prévoit une interruption de 2 jours par semaine, avec un temps total d'irradiation de 18 jours, pour diminuer la toxicité précoce des tissus sains à renouvellement lent. Avec ce schéma, la survie médiane est de 13,5 mois, la survie à 1 an de 57 % (106). Ces résultats sont eux aussi comparables à ceux des associations radio-chimiothérapie.

Compte tenu de ces résultats, des essais de chimio-radiothérapie, type CHARTWEL, ont vu le jour. Malgré une toxicité modérément augmentée, il semblerait qu'un bénéfice existe en faveur de l'association : survie médiane de 10,6 mois pour CHARTWEL seul contre 18,9 mois pour un traitement avec du cisplatine et de l'etoposide (107). Une amélioration du contrôle local paraît également possible, bien que ces notions demandent à être confirmées par des études de phase III (108).

Plus récemment, Mehta a montré qu'un traitement par 2 cycles de chimiothérapie, type carboplatine et paclitaxel, suivi d'une radiothérapie type CHARTWEL était supérieur au même protocole avec une radiothérapie standard : survie médiane de 21 mois contre 12 mois et survie à 2 et 3 ans de 37 % contre 20 % et 28 % contre 15 % (109).

#### **4. APPORT DE LA TEP**

Nous avons déjà vu l'apport considérable de la TEP dans le bilan d'extension du CBNPC. Un autre aspect bénéfique de cette technique en radiothérapie est la meilleure définition du volume cible.

Dans un premier temps, et de façon rétrospective, Nestle a montré que la TEP permettait une diminution du volume d'irradiation chez 35 % des patients, principalement en cas d'atélectasie pulmonaire (110). Des résultats similaires ont été retrouvés par d'autres équipes, avec une modification des volumes dans 26 % à 34 % des cas (111, 112).

En fusionnant les images de la TEP et du scanner, le radiothérapeute détermine plus aisément la lésion tumorale à traiter. Giraud retrouve une modification du plan de traitement sur 41 % des patients (5 sur 12), soit par augmentation du volume tumoral (prise en compte d'adénopathies non détectés au scanner), soit par diminution de ce dernier : le V20 a alors été diminué en moyenne de 22,8 % ou augmenté de 5,5 % (113). A Limoges, notre équipe retrouve une modification du PTV dans 91 %, principalement à cause des incertitudes liées aux atélectasies (114).

La fusion scanner-TEP permet donc d'optimiser le contournage du volume cible, mais il réduit également les variations interindividuelles. Mah montre une diminution du ratio entre le plus grand et le plus petit GTV, défini par 3 radiothérapeutes différents : ce rapport passe de 2,31 pour le scanner à 1,56 pour la fusion d'images (115).

En association avec les innovations techniques de la radiothérapie et les nouvelles drogues de chimiothérapie, la TEP est un outil indispensable dans la prise en charge du CBNPC.

## **5. PROBLEME DU MOUVEMENT DES ORGANES INTRA-THORACIQUES AU COURS DU CYCLE RESPIRATOIRE.**

Au cours d'un cycle respiratoire normal, les organes intra-thoraciques sont en mouvement, latéralement, verticalement et longitudinalement. De ce fait, le radiothérapeute est obligé de prendre d'importantes marges de sécurité pour délivrer la dose souhaitée sur le volume cible.

Il existe différentes techniques pour mesurer l'amplitude de déplacement de ces organes et de la tumeur bronchique :

- la fluoroscopie bronchique, technique peu précise
- l'imagerie de faisceaux ou imagerie portale qui a l'avantage d'être réalisée en position de traitement, mais dont la qualité des clichés laisse parfois à désirer
- la tomodensitométrie multibarettes permettant une acquisition sur tout le thorax, lors des différents temps respiratoires, en quelques secondes. L'interprétation de ces résultats reste néanmoins délicate : un déplacement latéral ou antéropostérieur sur une coupe transversale ne correspond pas forcément à un mouvement mais peut simplement suivre les modifications anatomiques longitudinales d'un organe.



Il convient par la suite de choisir des points de référence pour mesurer, de façon précise et objective, la position des organes intra-thoraciques pendant le cycle respiratoire.

De Neve et *al* se sont intéressés au diaphragme, à la paroi thoracique, au médiastin supérieur, au cœur, à la carène, à la trachée et à l'arc aortique (116). Le déplacement de chacune de ces structures est alors mesuré par rapport à une vertèbre, définie comme une référence.

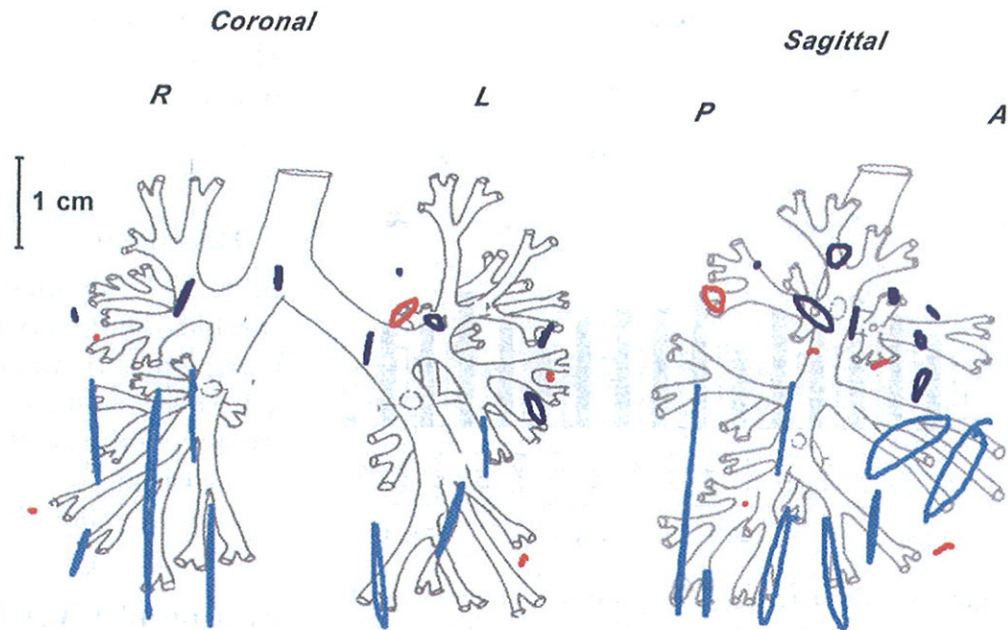
Dans une autre étude, Noël et *al* ont choisi 4 points de repérage sur des clichés thoraciques, de face et de profil, réalisés par imagerie portale : la trachée, le sternum et deux espaces intervertébraux (117). Cet essai met en relief la difficulté du choix de bon point de référence puisque seulement 57 % des clichés de profil et 85 % des clichés de face permettent de retrouver au moins deux points sur les quatre définis.

Une fois ces repères établis, on constate que les déplacements des lobes inférieurs sont plus importants que ceux des lobes supérieurs : 4 mm en craniocaudal, 3 mm en latéral et 2 mm en antéropostérieur pour le lobe supérieur contre respectivement 5 mm, 6 mm et 5 mm pour le lobe inférieur (118 à 122). Ross et *al* se sont intéressés, grâce à un scanner dit « ultrarapide », aux mouvements des organes en fonction des battements cardiaques (120). Ainsi, les tumeurs proches du cœur se déplacent latéralement de 10 à 15 mm en moyenne. À l'inverse, les tumeurs fixées à la paroi ne se déplacent que de 3 mm.

## Résumé des principales études rapportant les mouvements des organes intra-thoraciques. (123)

	Auteurs	Mode de mesure	Mouvements (mm) Moyenne (maximum)		
			Craniocaudal	Latéral	Antéropostérieur
Diaphragme	Van de Steene (112)	Imagerie portale	15,6 (22)	–	–
	Hanley (113)	Fluoroscopie	26,4	–	–
Lobe supérieur	Ross (114)	TDM ultrarapide	2 à 6	1 à 5	1 à 3
	Amsterdam (115)	Imagerie portale	3 à 6	3,5 à 8,5	2
Lobe moyen	Amsterdam (115)	Imagerie portale	5 à 8	3 à 9	2 à 3
	Ross (114)	TDM ultrarapide	–	10,5	9,8
Lobe inférieur	Amsterdam (115)	Imagerie portale	5 à 8	3 à 9	2 à 3
	RTOG (116)	Fluoroscopie	8,7 à 10	8,7 à 10	8,7 à 10
	Van de Steene (112)	Imagerie portale	15,6 (22)	5 (12,7)	–
Carène	Van de Steene (112)	Imagerie portale	2,2 (4)	–	–
Sommet droit	RTOG (116)	Fluoroscopie	2 à 6	2 à 6	2 à 6
	Van de Steene (112)	Imagerie portale	1,7 (2)	–	–
Sommet gauche	RTOG (116)	Fluoroscopie	2 à 6	2 à 6	2 à 6
	Ross (114)	TDM ultrarapide	–	10 à 15	–
Cœur	Ross (114)	TDM ultrarapide	–	9,2	0
Hile	RTOG (116)	Fluoroscopie	9,2	9,2	9,2
	Ross (114)	TDM ultrarapide	–	7,3	1,3
Médiastin	RTOG (116)	Fluoroscopie	9,2	9,2	9,2

Une étude récente a analysé à l'aide d'un système de fluoroscopie, à partir de 21 cas, la variation de positionnement des tumeurs pulmonaires due à la respiration. On retrouve les résultats déjà décrits avec une plus grande mobilité au niveau des lobes inférieurs et des déplacements limités en cas de fixation à la paroi ou aux structures osseuses (124). Le schéma suivant reprend les résultats de cette analyse : les traits représentent la trajectoire de la tumeur au cours du cycle respiratoire, les tumeurs fixées à la paroi sont colorées en rouge, celles des lobes inférieurs sont en bleu.



Bien que les mouvements de la cage thoracique lors du cycle respiratoire soit un fait évident, ces études ont permis de quantifier de façon précise le déplacement de chaque organe, et donc d'une potentielle tumeur bronchique, en fonction de sa localisation au sein du parenchyme pulmonaire.

Les techniques de radiothérapie asservie à la respiration ont pour but de limiter au maximum ces mouvements et, par conséquent, de réduire d'autant les marges de sécurité de l'ITV (Internal Target Volum) autour de la tumeur. Un autre intérêt majeur est d'augmenter le volume pulmonaire total en traitant uniquement pendant la phase d'inspiration et donc de diminuer la toxicité pulmonaire radio-induite.

## 6. TECHNIQUES DE RADIOTHÉRAPIE ASSERVIE À LA RESPIRATION

Il existe actuellement trois stratégies différentes de radiothérapie asservie à la respiration :

- soit la respiration du patient est bloquée
- soit le patient respire librement
- soit une importante technologie permet de suivre directement le volume tumoral

### **A. techniques de blocage respiratoire**

Dans la première hypothèse, la respiration du patient doit être bloquée pendant l'acquisition de l'imagerie préthérapeutique et, par la suite, pendant les séances d'irradiation. Ce blocage peut être actif ou passif, souvent en inspiration, parfois en expiration.

Pour le contrôle dit « actif » ou *active breathing control* (ABC), le blocage de la respiration s'effectue de façon automatique souvent par l'intermédiaire d'une valve placée sur un spiromètre. Wong et al, dans une étude de faisabilité, a utilisé ce système sur 12 patients suivis pour des maladies de Hodgkin, des cancers broncho-pulmonaires ou hépatiques (125). La plupart des patients ont pu tenir une apnée de 10 à 15 secondes. Deux à trois blocages ont été nécessaires par séance, avec des mouvements résiduels intra- et inter-séance de respectivement 1,5 mm (plus ou moins 1,8 mm) et 4 mm (plus ou moins 3,3 mm).

La deuxième possibilité consiste à utiliser le blocage volontaire de la respiration du patient, généralement en inspiration. Là encore, plusieurs techniques ont été expérimentées. La plus simple consiste à mettre une barre métallique horizontale au-dessus de l'abdomen du patient, celui-ci devant alors bloquer sa respiration lorsqu'il perçoit le contact avec la barre. Actuellement, la méthode la plus utilisée emploie un spiromètre couplé à un écran ou à des lunettes équipées de récepteurs vidéo qui retransmettent, en temps réel, le niveau respiratoire atteint par le patient et celui souhaité pour l'irradiation. Cette technique étant celle que nous utiliserons dans notre étude, nous la détaillerons ultérieurement. Rosenzweig et al ont utilisé ce système appelé *deep inspiration breath hold technique* (DIBH) pour sept patients atteints d'un cancer bronchique

non à petites cellules (126,127,128). Les apnées duraient de 12 à 16 secondes et pouvaient se répéter une dizaine de fois pour chaque séance. Les mouvements résiduels diaphragmatiques intra et inter-séance étaient respectivement de 1 mm (plus ou moins 0,9 mm) et 2,5 mm (plus ou moins 1,6 mm). Garcia et al ont également essayé le blocage respiratoire volontaire avec des lunettes vidéo portées par le patient (129). Les résultats sont tout aussi encourageants et offrent des perspectives intéressantes en terme d'augmentation de dose.

## **B. respiration libre pendant l'irradiation**

Concernant la deuxième stratégie thérapeutique, le patient respire librement, et l'appareil de radiothérapie suit en temps réel les mouvements respiratoires et déclenche l'irradiation lors de certaines positions prédéfinies. Cette technique a l'avantage d'être plus confortable pour le patient, mais nécessite un appareillage complexe pour suivre les différents temps du cycle respiratoire : capteur de CO<sup>2</sup> ou de température placés devant la bouche, lasers mesurant les mouvements thoraciques et abdominaux, tubes à rayons X pour suivre les clips chirurgicaux ...

Parmi ces différentes possibilités, une technique, le *real-time position management* ou RPM, a été plus particulièrement étudiée. Cela consiste à suivre la position du patient par l'intermédiaire de petits blocs de plastique posé sur le thorax ou l'abdomen du patient, les résultats sont ensuite analysés par un ordinateur relié à l'accélérateur linéaire. Berson et al ont essayé cette méthode sur des pathologies tumorales diverses : sur 136 patients, 108 ont pu être traités ainsi avec une bonne compliance (97 patients ont reçu l'intégralité de l'irradiation avec le RPM) (130).

Plus récemment, un nouveau système s'est développé : la tomodensitométrie corrélée à la respiration (*respiratory correlated tomodesitometry*) ou acquisition tomodensitométrique en 4D, le temps représentant la 4<sup>ème</sup> dimension. Dans ce cas, chaque coupe de scanner est associée à un moment du cycle respiratoire. Ceci permet d'obtenir une imagerie pour chaque temps respiratoire, de mesurer le mouvement de la tumeur ou des organes intra-thoraciques et donc de choisir la phase la plus appropriée au

traitement. Il est alors possible de comparer différentes études dosimétriques en terme d'efficacité attendue et de tolérance. Néanmoins, il faut environ 200 à 300 coupes tomodensitométriques pour réaliser de telles études (131).

### **C. autres techniques**

La dernière approche, très expérimentale, consiste à suivre en temps réel le déplacement du volume tumoral et à adapter le mouvement des lames du collimateur à celui de la tumeur. Plusieurs méthodes sont possibles comme l'utilisation d'un robot type Cyberknife qui détecte la tumeur grâce à des tubes à rayon X et des détecteurs infrarouges (132). Cependant, ces techniques font encore partie du domaine de la recherche et ne sont absolument pas applicables en pratique courante.

**IX. ETUDE SUR LA  
RADIOTHÉRAPIE  
ASSERVIE À LA  
RESPIRATION**

## 1. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Ce travail est avant tout une étude de faisabilité. Le but est en effet de promouvoir et instituer de façon durable une nouvelle technique de radiothérapie avec asservissement respiratoire au sein du Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges. Compte tenu des progrès réalisés ces dernières années dans la définition des volumes tumoraux, en particulier grâce à l'apport de la TEP, nous étudierons l'intérêt de l'association de la fusion d'image, du scanner et de la TEP, avec le contrôle respiratoire pendant l'irradiation. Nous nous intéresserons également à l'aspect psychologique d'une telle approche et à l'investissement du patient dans la réalisation de son traitement.

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

### A. Matériel

Le matériel nécessaire à toute séance d'irradiation comprend d'une part les outils d'imagerie type scanner et TEP, et d'autre part les appareils du service de radiothérapie, à savoir un simulateur et un accélérateur linéaire.

L'utilisation de ces différents outils sera détaillée dans la partie méthode de notre étude.

Cependant, pour le contrôle de la respiration durant les séances d'irradiation, nous avons dû faire l'acquisition d'un appareillage spécifique à ce type de thérapeutique.

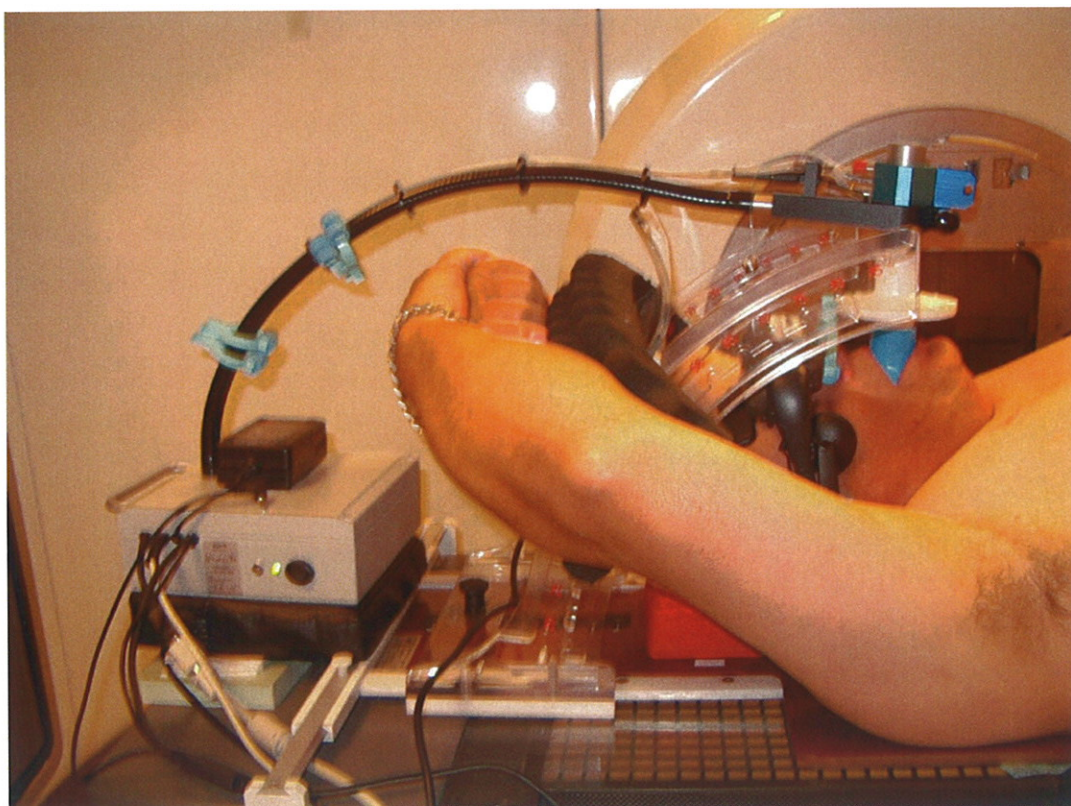
Durant toutes les étapes du traitement par radiothérapie, que nous détaillerons ultérieurement, la respiration du patient sera mesurée grâce à un spiromètre de la marque *SpiroDyn'RX*. Ce pneumotachographe, de type Fleisch n°2, a comme avantage d'être de petite taille, ce qui permet son utilisation avec les moyens de contention habituels et les appareils d'imagerie. Il est également



muni d'un système de chauffage interne qui évite toute perturbation du signal par des phénomènes de condensation secondaires à la respiration du patient.

Le pneumotachographe est relié, par l'intermédiaire d'un câble et d'un pied lesté, à une paire de lunettes vidéo portée par le patient et lui permettant de visualiser les courbes de sa respiration. Le patient porte par ailleurs un pince nez et un embout buccal associé à un filtre antibactérien. Le pied lesté est à son tour connecté au système informatique de l'accélérateur linéaire et transmet les informations sur le cycle respiratoire du patient.

### **Matériel nécessaire pour l'asservissement respiratoire**

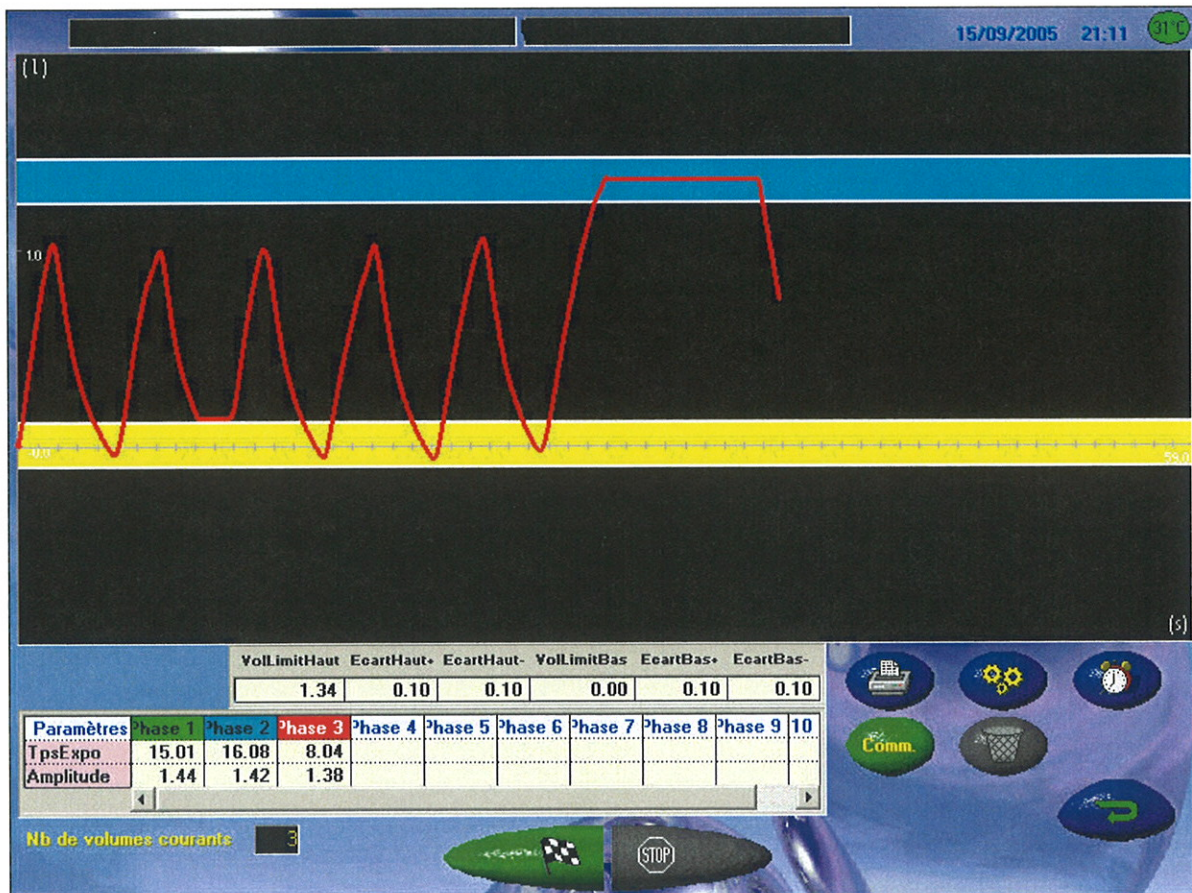


Avant toute manipulation, le matériel sera étalonné grâce à une seringue de 3 litres remplie d'air. Ceci permet de s'assurer de l'absence de fuite au niveau des différents raccords.

Les courbes de spirométries sont ensuite calibrées en fonction du volume courant ( $V_t$ ) du patient et de sa capacité de réserve inspiratoire. Un repère est pris, après plusieurs essais concordants, à environ 75 % de la capacité pulmonaire totale.

Lors de la réalisation d'une séance d'irradiation, une barre rouge matérialise, sur l'écran des lunettes vidéo et sur celui vu par les manipulateurs, le niveau inspiratoire à atteindre. Une fois que le patient a atteint cette zone en période d'apnée, l'irradiation commence. Elle est interrompue lorsque le patient ne tient plus l'apnée et sort de la zone thérapeutique. Chacune de ses étapes est matérialisée au niveau des écrans vidéo par un feu vert et rouge facilement visible par le patient. Une alarme sonore prévient également dès que le patient sort de la zone prédéfinie. Ces périodes de traitement et d'interruption se reproduisent jusqu'à ce que la totalité de la dose, définie en dosimétrie, soit délivrée pour chacun des faisceaux.

### Ecran de visualisation du cycle respiratoire



## **B. Méthode**

La prise en charge d'un patient rentrant dans le cadre de cette étude se fait de manière standardisée, en plusieurs étapes successives.

### **a. Sélection des patients :**

Tout d'abord, le dossier du patient est présenté par un pneumologue dans le cadre d'un comité de cancérologie multidisciplinaire. Ne seront retenus que les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules prouvé histologiquement et dont le traitement chirurgical n'est pas envisageable. La décision d'un traitement par radiothérapie est alors prise de façon collégiale en fonction du stade de la maladie ainsi que des particularités individuelles du patient.

Le radiothérapeute revoit ensuite ce patient en consultation pour lui expliquer les modalités et les effets secondaires du traitement. Il reprend le dossier dans sa globalité pour s'assurer de la possibilité de réaliser une radiothérapie asservie à la respiration. Il juge également le niveau de compréhension ainsi que de l'état général du patient. Des épreuves d'exploration fonctionnelles respiratoires (EFR) sont alors programmées sans délai.

### **b. EFR et éducation des patients :**

Les épreuves fonctionnelles respiratoires vont permettre l'éducation du patient pour l'obtention de l'apnée nécessaire à la radiothérapie. Comme nous l'avons évoqué précédemment, il est plus intéressant de traiter le patient en inspiration qu'en expiration. En effet, en inspiration, le volume pulmonaire total est augmenté ce qui facilite par la suite le travail de dosimétrie : les organes à risque se trouvent plus éloignés du volume tumoral et le volume pulmonaire irradié est plus limité.

Durant ces épreuves, le patient doit apprendre à tenir une apnée d'au moins 15 secondes, 20 secondes étant la valeur recherchée. Cette apnée doit être obtenue, de façon reproductible, sans effort apparent de la part du patient et

se fait généralement à 75 % de la capacité vitale. Le patient devra également se familiariser avec la visualisation des courbes spirométriques.

L'éducation se poursuivra, par la suite, lors de la séance de pré-simulation, étape permettant de définir le niveau des coupes scanners à effectuer.

### **c. Acquisition des images :**

Durant la pré-simulation, le patient est installé en position de traitement, c'est-à-dire en décubitus dorsal, les bras si possible au dessus de la tête, avec un matériel de contention personnalisé (billot sous la nuque, cales mousses sous les genoux ...) de manière à dégager la totalité du thorax. Un examen par scopie permet de déterminer la hauteur de champ sur laquelle on veut réaliser des coupes scanners : les limites en sont représentées par les creux sus-claviculaires et les coupes diaphragmatiques de manière à pouvoir réaliser une dosimétrie sur l'ensemble du volume pulmonaire. Lors de la détermination de ces repères, le patient doit être dans les mêmes conditions que pendant l'irradiation soit en inspiration à environ 75 % de sa capacité vitale.

La réalisation des images scannographiques se fait dans les mêmes conditions de positionnement. Des coupes seront effectuées tous les 5 mm, avec ou sans injection de produit de contraste. Dans le cadre de notre étude, plusieurs acquisitions seront nécessaires pour les différentes études dosimétriques à suivre:

- une première acquisition sera effectuée en respiration libre
- une seconde en expiration non forcée
- enfin, une dernière se fera en inspiration bloquée, au niveau défini par les EFR

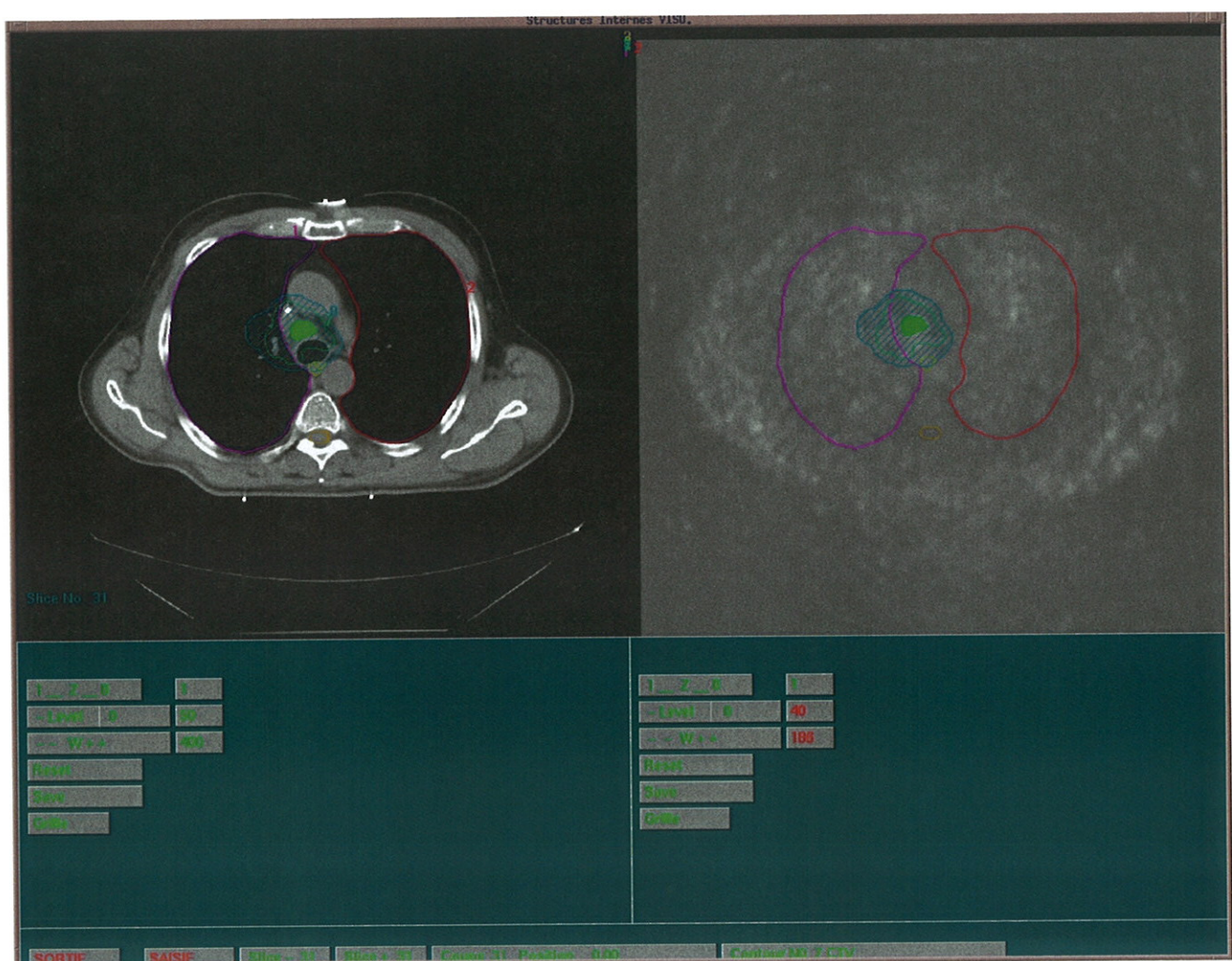
Une scintigraphie au 18 FDG sera également réalisée, le même jour, de manière systématique pour apprécier au mieux le volume à traiter. Cet examen se fera toujours dans la position définie lors de la pré-simulation. Quatre repères, contenant du plomb et une goutte de 18-FDG, seront placés sur la peau du

patient, au niveau de la fourchette sternale, de l'appendice xyphoïde et latéralement sur les lignes axillaires. Ces marques, également présentes pendant l'acquisition scannographique, permettront par la suite une fusion avec les images de tomodensitométrie.

Toutes ces données sont ensuite transférées sur une console informatique de travail reliée au système informatique du service de radiothérapie.

La fusion des images est effectuée par un logiciel de « recalage » qui réalise des « coupes » de la TEP de la même épaisseur que celles du scanner.

### Exemple de définition des volumes cibles sur image TDM et TEP



#### **d. Définition des volumes**

La définition des volumes cibles, ainsi qu'une importante étape de dosimétrie, permettra de comparer les différentes modalités thérapeutiques. Le radiothérapeute devra tout d'abord effectuer les contours, sur au moins deux scanners, de tous les organes à risque et les volumes à irradier. Trois types de volumes cibles seront alors définis :

- le GTV 1 correspond au volume tumoral macroscopique visible sur le scanner seul. Le CTV 1 représente le GTV 1 avec une marge de 6 mm pour un carcinome épidermoïde, 8 mm pour un adénocarcinome. Le PTV 1 sera égal au CTV 1 plus une marge de 1 cm, compte tenu des incertitudes de positionnements. Cette marge pourra être étendue à 15 mm pour les tumeurs des lobes moyen et inférieurs compte tenu de leur importantes mobilités au cours du cycle respiratoire.
- Le GTV 2 comprend le volume tumoral macroscopique obtenu par fusion des images du scanner et de la TEP. Le CTV 2 et le PTV 2 seront définis par rapport au GTV 2 avec les mêmes marges que le CTV 1 et le PTV 1.
- Le GTV 3 ne sera défini que sur le scanner réalisé à 75 % de la capacité vitale. Il correspond alors au volume tumoral macroscopique visible sur ce seul scanner. Le CTV 3 est défini par rapport au GTV 3 avec une marge de 6 ou 8 mm selon l'histologie, comme pour le CTV 1. Cette marge ne sera cependant pas étendue à 15 mm en cas de tumeur mobile compte tenu du contrôle de la respiration durant l'irradiation. Pour les mêmes raisons, le PTV 3 ne sera défini qu'avec une marge de 0,5 cm par rapport au CTV 3.
- Enfin, le GTV 4 correspond au volume tumoral macroscopique obtenu sur les images du scanner réalisé à 75 % de la capacité vitale, fusionnées avec celles de la TEP. Les marges appliquées aux CTV 4 et PTV 4 sont identiques à celles utilisées pour la définition du CTV 3 et PTV 3.

### **e. prescription de dose et études dosimétriques**

Il est prévu de délivrer une dose de 66 Grays sur le PTV en 33 séances de 2 Grays chacune, à raison de 5 séances par semaine. Cette dose sera délivrée par un accélérateur linéaire type *Clinac*, avec des photons d'énergie supérieure ou égale à 10 mégavolts (MV).

Les physiciens et dosimétristes du service réaliseront, pour chaque scanner contourné, un plan de traitement. Les calculs de doses se feront avec le logiciel *Dosigray*, permettant une représentation de celles-ci sous forme d'histogramme dose-volume (HDV).

Pour chaque patient, nous établirons des comparaisons entre les HDV des GTV, CTV et PTV. Les doses délivrées aux organes à risques seront également prises en compte par l'intermédiaire du V20 et V30 pour le parenchyme pulmonaire, le V40 cardiaque, ainsi que par les HDV de l'œsophage et de la moelle épinière.

### **f. Recentrage et réalisation des séances d'irradiation**

Après le choix de la meilleure balistique, le patient reviendra en recentrage pour vérifier le bon positionnement des faisceaux et réaliser des clichés radiographiques de référence.

Une première séance d'irradiation aura lieu sans rayonnement pour s'assurer d'une part de la compliance du patient et d'autre de l'absence de problème technique lié au matériel de spirométrie.

Pendant les séances de radiothérapie, le manipulateur d'électroradiologie devra demander au patient de commencer à tenir une apnée en inspiration. Il lui signalera le début et la fin de l'irradiation et le conseillera également lors des périodes de relâchement respiratoire.

Pendant toute la durée du traitement, le patient sera vu en consultation hebdomadaire par un radiothérapeute pour noter, et corriger si possible, les effets secondaires éventuels liés à l'irradiation.

Par la suite, chaque patient recevra un questionnaire, en début et en fin de traitement, pour évaluer la tolérance et la compréhension du traitement. Ceci dépasse cependant le cadre de notre étude actuelle qui se focalise sur la comparaison dosimétrique des différentes techniques utilisées. Cette deuxième étape sera néanmoins intéressante à suivre pour mettre en avant un possible bénéfice thérapeutique à l'implication du patient dans la réalisation de son traitement par radiothérapie.

### 3. RÉSULTATS

Le tableau ci-dessous reprend les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

patient	Sexe	Localisation tumorale	TNM	Traitement	Image TDM
1	m	LSG	T3N0M0	Lobectomie	Pas de résidu tumoral
2	m	BSD	T4N2M1	RT encéphale + CDDP-NVB	T. BSD + N méd homol
3	m	LID	T2N2M1	RT encephale + Carbo-NVB	T.LID + atélectasie LID
4	m	LSG	T3N0M1	CDDP-NVB	T.LSG
5	m	LSD	T4N2M0	CDDP-NVB	T.LSG
6	m	LSG	T4N3M0	CDDP-NVB	T.culmen



Légende: m = masculin ; BSD,BSG = bronche souche droite, gauche ; LSD,LSG = lobe supérieur droit,gauche ; LID = lobe inférieur droit ; T = tumeur ; N = adénopathie ; med = médiastinale ; homol = homolatéral ; RT = radiothérapie ; CDDP = cisplatine ; NVB = navelbine

Par la suite, nous analyserons, organe par organe, les bénéfices de la fusion scanner et TEP ainsi que ceux de la technique d'asservissement respiratoire liée à la radiothérapie. Nous verrons également si il y a un intérêt à utiliser simultanément ces deux modalités « thérapeutiques ».

### **A. Les volumes tumoraux (GTV et CTV)**

Nous avons effectué plusieurs comparaisons entre ces différents types de volumes de manière à pouvoir définir le bénéfice de chacune des techniques utilisées.

La première étape a été de comparer le GTV 1 au GTV 2 pour repréciser l'intérêt de la TEP dans la définition du volume tumoral. Bien que ce travail ait déjà été réalisé dans d'autres études et dans notre service, il n'est pas inintéressant de vérifier le bénéfice attendu.

Secondairement, nous avons établi une relation entre le GTV 1 et le GTV 3 pour évaluer l'apport du contrôle respiratoire pendant la radiothérapie dans la visualisation du volume tumoral macroscopique.

Enfin, nous avons réalisé une étude entre le GTV 1 et le GTV 4. Cette étape est primordiale pour la validation du contrôle respiratoire car elle permet d'objectiver le gain obtenu par l'utilisation simultanée de la fusion avec la TEP et du contrôle respiratoire pendant l'irradiation, la combinaison de ces 2 techniques lors de la réalisation d'un traitement par radiothérapie étant encore peu usitée.

Les chiffres ci-dessous représentent les volumes des différents GTV exprimés en cm<sup>3</sup>.

Patient	GTV 1 (en cm <sup>3</sup> )	GTV 2 (en cm <sup>3</sup> )	GTV 3 (en cm <sup>3</sup> )	GTV 4 (en cm <sup>3</sup> )
1	90,9	Pas de TEP (pas de résidu tumoral)	65,94	Pas de TEP
2	142,68	138,42	121,93	93,37
3	251,44	241,91	123,03	213,53
4	39,09	31,07 + 4,06 = 35,13	33,12	21,3 + 2,92 = 24,22
5	103,46	72,24	83,27	50,27
6	111,61	89,86	100,54	74,3

Pour le 4<sup>ème</sup> patient, il existe deux GTV pour l'étude 2 et 4, la TEP ayant mis en évidence une adénopathie sus-claviculaire gauche considérée comme non spécifique sur les images tomodensitométriques.

Les chiffres ci-dessous représentent le rapport des volumes des différents GTV. Ils sont exprimés en pourcentage.

Patient	GTV 2 / GTV 1 (en %)	GTV 3 / GTV 1 (en %)	GTV 4 / GTV 1 (en %)
1		- 27,5	
2	- 3	- 14,6	- 34,5
3	- 4	- 51	- 15
4	- 10	- 15	- 38
5	- 30,2	- 19,5	- 51,5
6	- 19,5	- 10	- 43,5
moyenne	- 13,34	- 22,93	- 36,5

Il est intéressant de noter que la TEP permet d'obtenir, dans la plupart des cas, une diminution du GTV, d'autant plus importante qu'il existe une atélectasie péri-tumorale (patient 5).

On remarque également des volumes tumoraux plus petits lors du contrôle respiratoire. Ce phénomène, surprenant au premier abord, s'explique par une meilleure individualisation de la tumeur en inspiration par rapport aux autres structures thoraciques adjacentes.

Enfin, l'utilisation simultanée de la TEP et de l'asservissement respiratoire apporte un bénéfice supérieur à la simple addition de ces deux méthodes utilisées séparément. On obtient ainsi une diminution du volume tumoral macroscopique à irradier pouvant dépasser 50%.

Un travail similaire a été effectué avec une comparaison entre le CTV 1 et le CTV 2, le CTV 1 et le CTV 3 et enfin entre le CTV 1 et le CTV 4.

<b>Patient</b>	<b>CTV 1 (en cm<sup>3</sup>)</b>	<b>CTV 2 (en cm<sup>3</sup>)</b>	<b>CTV 3 (en cm<sup>3</sup>)</b>	<b>CTV 4 (en cm<sup>3</sup>)</b>
<b>1</b>	<b>259,8</b>		<b>185,96</b>	
<b>2</b>	<b>318,69</b>	<b>316,71</b>	<b>289,85</b>	<b>226,90</b>
<b>3</b>	<b>638,19</b>	<b>595,67</b>	<b>347,42</b>	<b>511,39</b>
<b>4</b>	<b>178,01</b>	<b>136,06 + 31,07 = 167,13</b>	<b>155,99</b>	<b>103,22 + 25,16 = 128,38</b>
<b>5</b>	<b>362,01</b>	<b>291,38</b>	<b>315,21</b>	<b>236,47</b>
<b>6</b>	<b>365,13</b>	<b>297,72</b>	<b>335,76</b>	<b>270,7</b>

Les chiffres ci-dessous sont exprimés en pourcentage

<b>Patient</b>	<b>CTV 2 / CTV 1 (en %)</b>	<b>CTV 3 / CTV 1 (en %)</b>	<b>CTV 4 / CTV 1 (en %)</b>
<b>1</b>		<b>- 28,5</b>	
<b>2</b>	<b>&lt; 1</b>	<b>- 9,1</b>	<b>- 28,8</b>
<b>3</b>	<b>- 7</b>	<b>- 45,5</b>	<b>- 20</b>
<b>4</b>	<b>- 6</b>	<b>- 7</b>	<b>- 28</b>
<b>5</b>	<b>- 19,5</b>	<b>- 13</b>	<b>- 35</b>
<b>6</b>	<b>- 18,5</b>	<b>- 8</b>	<b>- 26</b>
<b>moyenne</b>	<b>- 10,4</b>	<b>- 18,51</b>	<b>- 27,56</b>

Les résultats sont alors sensiblement les mêmes que ceux obtenus pour les volumes macroscopiques tumoraux, le CTV étant égal au GTV plus une marge, de 6 à 8 mm, identique pour les 4 études dosimétriques.

### **B. Les volumes traités (PTV)**

La relation entre les différents PTV permet une analyse encore plus pertinente de l'impact de ces différentes modalités thérapeutiques car il s'agit du volume réellement irradié chez le patient. Nous avons procédé de façon identique à celle utilisée pour le GTV pour l'analyse des résultats.

<b>Patient</b>	<b>PTV 1 (en cm<sup>3</sup>)</b>	<b>PTV 2 (en cm<sup>3</sup>)</b>	<b>PTV 3 (en cm<sup>3</sup>)</b>	<b>PTV 4 (en cm<sup>3</sup>)</b>
<b>1</b>	<b>692</b>		<b>328,3</b>	
<b>2</b>	<b>746,82</b>	<b>748,32</b>	<b>477,96</b>	<b>382,53</b>
<b>3</b>	<b>1687,33</b>	<b>1568,94</b>	<b>558,73</b>	<b>752,41</b>
<b>4</b>	<b>494,88</b>	<b>384,42+125,89 = 510,31</b>	<b>282,60</b>	<b>197,97 + 59,89 = 257,86</b>
<b>5</b>	<b>864,72</b>	<b>501,57</b>	<b>525,06</b>	<b>425,53</b>
<b>6</b>	<b>878,08</b>	<b>735,21</b>	<b>558,32</b>	<b>472,6</b>

Les chiffres ci-dessous sont exprimés en pourcentage

<b>Patient</b>	<b>PTV 2 / PTV 1 (en %)</b>	<b>PTV 3 / PTV 1 (en %)</b>	<b>PTV 4 / PTV 1 (en %)</b>
<b>1</b>		<b>- 52,5</b>	
<b>2</b>	<b>0</b>	<b>- 36</b>	<b>- 49</b>
<b>3</b>	<b>- 8</b>	<b>- 67</b>	<b>- 55,5</b>
<b>4</b>	<b>+ 3</b>	<b>- 43</b>	<b>- 48</b>
<b>5</b>	<b>- 42</b>	<b>- 39,3</b>	<b>- 51</b>
<b>6</b>	<b>- 16,3</b>	<b>- 36,5</b>	<b>- 46,2</b>
<b>moyenne</b>	<b>- 12,66</b>	<b>- 45,71</b>	<b>- 49,94</b>

Les différences sont, comme l'on pouvait si attendre, beaucoup plus marquées avec l'utilisation du contrôle respiratoire. En effet, les marges de sécurité nécessaires sont plus réduites dans ces cas, ce qui se traduit par un PTV plus faible pour les études 3 et 4 par rapport aux études 1 et 2.

La légère augmentation de volume du PTV 2, pour le patient 4, par rapport au PTV 1 est due, comme nous l'avons déjà signalé, à la présence d'une adénopathie sus-claviculaire visible à la TEP et considérée comme non spécifique au scanner.

Ainsi, la diminution du volume tumoral à irradier est en moyenne de 50 % en utilisant de façon combinée la TEP et l'asservissement respiratoire.

### **C. Volume pulmonaire recevant plus de 20 Grays (V20)**

Le volume pulmonaire recevant moins de 20 Grays est, comme nous l'avons déjà vu, un élément important pour la prédiction de l'apparition de pneumopathie radique. Un des objectifs principaux de notre étude est de

diminuer le plus possible ce volume de manière à améliorer la tolérance au traitement. Comme précédemment, nous avons analysé le V20 pulmonaire en fonction des différentes techniques utilisées. Il est également intéressant de noter les variations du volume pulmonaire total qui a une incidence majeure sur les possibilités de diminution du V20 lors de l'étude balistique.

Le premier tableau montre le volume pulmonaire total en cm<sup>3</sup> dans les deux premières colonnes et le rapport de ces volumes, en pourcentage, dans la troisième.

<b>Patient</b>	<b>VPT 1 et 2 (en cm<sup>3</sup>)</b>	<b>VPT 3 et 4 (en cm<sup>3</sup>)</b>	<b>VPT 3-4 / VPT 1-2</b>
<b>1</b>	<b>2558,3</b>	<b>3921,47</b>	<b>+ 53 %</b>
<b>2</b>	<b>3585,98</b>	<b>6121,81</b>	<b>+ 70 %</b>
<b>3</b>	<b>5155,39</b>	<b>6684,14</b>	<b>+ 29,7 %</b>
<b>4</b>	<b>4764,48</b>	<b>5809,55</b>	<b>+ 22 %</b>
<b>5</b>	<b>3089,8</b>	<b>4957,99</b>	<b>+ 38 %</b>
<b>6</b>	<b>5027,88</b>	<b>6128,41</b>	<b>+ 22 %</b>
<b>moyenne</b>			<b>+ 39,11 %</b>

VPT : volume pulmonaire total

Il n'est pas surprenant de constater que l'asservissement respiratoire permet d'obtenir une nette augmentation du volume pulmonaire total, de 22 à 70 % selon les patients. Les variations de gains observées dépendent avant tout du moment du cycle respiratoire auquel est réalisé le scanner sans utilisation du spiromètre. En effet, plus celui-ci sera fait en expiration, plus les différences de volume seront importantes.

Les résultats ci-dessous sont exprimés en pourcentage du volume pulmonaire total.

<b>Patient</b>	<b>V20 1 (en % du VPT)</b>	<b>V20 2 (en % du VPT)</b>	<b>V20 3 (en % du VPT)</b>	<b>V20 4 (en % du VPT)</b>
<b>1</b>	<b>17</b>		<b>8</b>	
<b>2</b>	<b>58</b>	<b>58</b>	<b>37</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>36</b>	<b>34</b>	<b>25</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>21</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>56</b>	<b>52</b>	<b>29</b>	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>19</b>

Pour diminuer au maximum le risque de pneumopathie radique, il faut que le V20 soit inférieur à 30%. Pour le patient 2, la présence d'une très volumineuse masse tumorale compromet grandement les possibilités de traitement. Ainsi, malgré l'utilisation combinée de la TEP et de l'asservissement respiratoire, le V20 reste supérieur à cette valeur seuil. Cependant, cette valeur est passée de 58 à 34 %, ce qui autorise l'irradiation de ce patient, d'autant plus que le V30, volume pulmonaire recevant plus de 30 Grays, est inférieur à 20%, ce qui représente une autre valeur seuil de tolérance.

Les chiffres ci-dessous sont exprimés en pourcentage

<b>Patient</b>	<b>V20 2 / V20 1 (en %)</b>	<b>V20 3 / V20 1 (en %)</b>	<b>V20 4 / V20 1 (en %)</b>
<b>1</b>		<b>- 53</b>	
<b>2</b>	<b>0</b>	<b>- 36,3</b>	<b>- 41,4</b>
<b>3</b>	<b>- 5,5</b>	<b>- 30,5</b>	<b>- 27</b>
<b>4</b>	<b>- 38</b>	<b>- 30,5</b>	<b>- 57</b>
<b>5</b>	<b>- 7,2</b>	<b>- 48,3</b>	<b>- 84</b>
<b>6</b>	<b>- 4,2</b>	<b>- 8,4</b>	<b>- 20,8</b>
<b>moyenne</b>	<b>- 10,98</b>	<b>- 34,5</b>	<b>- 46,04</b>

L'asservissement respiratoire permet, grâce à l'augmentation de la capacité pulmonaire totale, de réduire considérablement le V20. Cette diminution, encore plus importante si l'on utilise simultanément la TEP, est en moyenne de plus de 45 % et atteint 84 % chez un patient. Ce point est primordial car il conditionne la probabilité d'apparition des effets secondaires pulmonaires et, comme nous le reverrons ultérieurement, offre de nouvelles perspectives dans la prise en charge par radiothérapie du cancer pulmonaire.

#### **D. Volume cardiaque recevant plus de 40 Grays**

Il est évident que le volume cardiaque recevant plus de 40 Grays va principalement dépendre de la localisation de la tumeur pulmonaire. Cependant, nous avons comparé ce V40 cardiaque, pour chaque patient, selon les différentes modalités thérapeutiques en notre possession.

Les résultats ci-dessous sont exprimés en pourcentage du volume cardiaque total.

<b>Patient</b>	<b>V40 1 (en % du vol cardiaque total)</b>	<b>V40 2 (en % du vol cardiaque total)</b>	<b>V40 3 (en % du vol cardiaque total)</b>	<b>V40 4 (en % du vol cardiaque total)</b>
<b>1</b>	<b>&lt; 1</b>		<b>&lt; 1</b>	
<b>2</b>	<b>39</b>	<b>42</b>	<b>17</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>47</b>	<b>71</b>	<b>22</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>5</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>14</b>	<b>3</b>
<b>6</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>



Les chiffres ci-dessous sont exprimés en pourcentage

<b>Patient</b>	<b>V40 2 / V40 1 (en %)</b>	<b>V40 3 / V40 1 (en %)</b>	<b>V40 4 / V40 1 (en %)</b>
<b>1</b>		<b>0</b>	
<b>2</b>	<b>+ 0,1</b>	<b>- 50,6</b>	<b>- 99,9</b>
<b>3</b>	<b>+ 34</b>	<b>- 53</b>	<b>- 53</b>
<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>5</b>	<b>- 36</b>	<b>- 44</b>	<b>- 88</b>
<b>6</b>	<b>- 50</b>	<b>- 100</b>	<b>- 100</b>
<b>moyenne</b>	<b>- 10,42</b>	<b>- 41,27</b>	<b>- 68,18</b>

Le V40 cardiaque, très variable selon le siège du cancer pulmonaire à irradier, est néanmoins diminué grâce à l'asservissement respiratoire combiné ou non aux données issues de l'utilisation de la TEP.

### **E. Longueur œsophagienne irradiée**

Les complications digestives à type d'oesophagite aigue dépendent de la longueur totale d'oesophage irradiée mais surtout de la longueur recevant plus de 40 Grays. Il nous a donc paru intéressant de prendre en compte ces deux paramètres.

Le tableau ci-dessous reprend la longueur oesophagienne irradiée, exprimée en cm.

LTo = longueur totale oesophagienne irradiée

<b>Patient</b>	<b>LTo 1 (en cm)</b>	<b>LTo 2 (en cm)</b>	<b>LTo 3 (en cm)</b>	<b>LTo 4 (en cm)</b>
<b>1</b>	<b>8,5</b>		<b>8,5</b>	
<b>2</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>15,5</b>
<b>3</b>	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>13,5</b>	<b>13,5</b>	<b>13</b>	<b>13,5</b>
<b>5</b>	<b>20</b>	<b>19,5</b>	<b>19,5</b>	<b>17,5</b>
<b>6</b>	<b>15</b>	<b>14,5</b>	<b>14,5</b>	<b>14</b>

Le tableau suivant montre la longueur oesophagienne irradiée, exprimée en cm, recevant plus de 40 Grays (L40)

<b>Patient</b>	<b>L40 1 (en cm)</b>	<b>L40 2 (en cm)</b>	<b>L40 3 (en cm)</b>	<b>L40 4 (en cm)</b>
<b>1</b>	<b>7,5</b>		<b>7,5</b>	
<b>2</b>	<b>15,5</b>	<b>15,5</b>	<b>14,5</b>	<b>12,5</b>
<b>3</b>	<b>11</b>	<b>10,5</b>	<b>5,5</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>5,5</b>
<b>6</b>	<b>13,5</b>	<b>11,5</b>	<b>11</b>	<b>7,5</b>

Les résultats du tableau ci-dessous sont exprimés en pourcentage.

<b>Patient</b>	<b>L40 2 / L40 1 (en %)</b>	<b>L40 3 / L40 1 (en %)</b>	<b>L40 4 / L40 1 (en %)</b>
<b>1</b>		<b>0</b>	
<b>2</b>	<b>0</b>	<b>- 6,5</b>	<b>- 19,5</b>
<b>3</b>	<b>- 4,5</b>	<b>- 50</b>	<b>- 18</b>
<b>4</b>	<b>- 33</b>	<b>- 89</b>	<b>- 33</b>
<b>5</b>	<b>- 43,3</b>	<b>- 13,4</b>	<b>- 63,4</b>
<b>6</b>	<b>- 15</b>	<b>- 18,5</b>	<b>- 44,5</b>
<b>moyenne</b>	<b>- 19,16</b>	<b>- 29,57</b>	<b>- 35,68</b>

La longueur oesophagienne irradiée dépend avant tout de la localisation et de la taille de la tumeur pulmonaire à traiter. L'asservissement respiratoire ne permet de diminuer cette toxicité que par l'intermédiaire d'une diminution de volume du PTV. Dans notre étude, la TEP a également permis de réduire modérément l'irradiation de l'œsophage pour la même raison.

#### **F. Longueur de moelle épinière irradiée**

La longueur totale de moelle épinière irradiée est plus sujette à controverse. En effet, bien qu'il soit indispensable de ne pas dépasser une dose supérieure à 45 Grays, seuil au-dessus duquel les risques de myélite radique sont bien réels, la moelle a une tolérance à l'irradiation supérieure à celle du parenchyme pulmonaire. Ainsi, il se peut que la dose reçue par la moelle ait été volontairement augmentée en dosimétrie pour diminuer celle délivrée aux poumons. De plus, cette dose dépend considérablement de la localisation de la tumeur pulmonaire par rapport aux corps vertébraux.

Le tableau ci-dessous reprend la longueur de moelle épinière irradiée, exprimée en cm.

LTm = longueur totale de moelle épinière irradiée

Patient	LTm 1 (en cm)	LTm 2 (en cm)	LTm 3 (en cm)	LTm 4 (en cm)
1	9		8,5	
2	18	18	17	15,5
3	17	15	15	14
4	13	16,5	13	13
5	19	17	18	16,5
6	16,5	16	16	15,5

Les résultats du tableau ci-dessous sont exprimés en pourcentage.

Patient	LTm 2 / LTm 1 (en %)	LTm 3 / LTm 1 (en %)	LTm 4 / LTm 1 (en %)
1		- 5,5	
2	0	- 5,5	- 14
3	- 12	- 12	- 18
4	+ 27	0	0
5	- 10,5	- 5,5	- 13,2
6	- 4	- 4	- 6
<b>moyenne</b>	<b>+ 0,1</b>	<b>- 5,42</b>	<b>- 10,24</b>

Tout comme pour l'œsophage, l'asservissement respiratoire ne permet de réduire la longueur de moelle irradiée que par l'intermédiaire d'une diminution du volume de PTV. Comme nous l'avons évoqué auparavant, cette notion est à nuancer par les éventuelles obligations dosimétriques.

#### 4. CONCLUSION

Avant tout commentaire, il est important de signaler que les différences observées sont purement théoriques. En effet, aux vues des toxicités attendues pour certains plans de traitement, les volumes à irradier auraient été diminués jusqu'à l'obtention d'une dosimétrie « acceptable » en terme de tolérance. Par conséquent, il est évident que le volume tumoral aurait été nettement sous traité, ce qui diminue d'autant la probabilité de contrôle local.

Une fois ces considérations prises en compte, plusieurs conclusions s'imposent à l'analyse de ces résultats:

- L'apport de l'imagerie isotopique est essentiel dans la définition des volumes tumoraux. Il permet en effet de corriger, dans de nombreux cas, le volume tumoral macroscopique ou GTV. Ces corrections sont d'autant plus importantes qu'il existe une atélectasie pulmonaire péri-tumorale. La TEP, examen devenu indispensable au traitement du cancer pulmonaire, ne permet pas systématiquement d'irradier moins mais toujours de traiter mieux.

- l'asservissement respiratoire diminue considérablement le volume du PTV par rapport à la technique de radiothérapie traditionnelle et ce pour deux raisons :

- Tout d'abord, par l'intermédiaire d'une diminution du PTV. Ceci n'est pas dû à une modification du volume du GTV ou du CTV, qui restent sensiblement identiques pour les deux méthodes, mais aux différences de marges de sécurité prises pour le calcul du PTV. Comme nous l'avons précédemment vu, le PTV se subdivise en ITV (Internal Target Volume), correspondant au mouvement interne de la tumeur au cours du cycle respiratoire, et en SM (Set-up Margin) pour les incertitudes de repositionnement du patient. Lorsque la séance est réalisée avec asservissement respiratoire, les mouvements de la tumeur étant quasiment nuls au cours de l'irradiation, il n'est plus nécessaire de prendre une marge de sécurité aussi importante

pour l'ITV, et ce quelle que soit la position de cette dernière. Ainsi, seule persiste la marge de 5 mm pour les incertitudes de repositionnement. La différence de volume des PTV est par conséquent d'autant plus importante que la tumeur est mobile au cours du cycle respiratoire, c'est-à-dire, pour les tumeurs des lobes inférieurs.

➤ Ensuite, le volume pulmonaire total est également augmenté de façon importante par l'asservissement respiratoire. Le scanner est en effet réalisé à 75 % de la capacité vitale du patient, en apnée. Ceci permet d'agrandir le volume pulmonaire en augmentant l'ampliation thoracique et en évitant les mouvements du diaphragme pendant l'acquisition scannographique.

- le volume cardiaque recevant plus de 40 Grays est aussi un facteur important à prendre en compte car il est le reflet de la toxicité à cet organe. Comme nous l'avons vu, ce paramètre dépend avant tout de la localisation de la tumeur à traiter. Cependant, l'asservissement respiratoire diminue de manière ostensible la dose délivrée au cœur, en particulier si celui-ci est utilisé en association avec la TEP.

- la longueur oesophagienne irradiée dépend, elle aussi, de la position de la néoplasie pulmonaire. Là encore, l'asservissement respiratoire, couplé à la fusion d'image de la TEP, permet une nette diminution de la dose reçue par l'œsophage, de par l'importante régression du volume du PTV.

- une remarque similaire peut être faite pour la longueur de moelle épinière irradiée qui voit, elle aussi, ces valeurs décroître grâce au contrôle respiratoire et à l'utilisation concomitante de la TEP.

Au total, le contrôle de la respiration durant l'irradiation permet d'améliorer la tolérance de tous les organes critiques et en particulier celle du parenchyme pulmonaire. Dans notre étude, ce bénéfice est encore accentué par l'utilisation concomitante de l'imagerie isotopique. Ceci ouvre alors, comme nous allons le

voir dans le chapitre suivant, de nouvelles perspectives dans le traitement par radiothérapie du cancer pulmonaire.

# **X. DISCUSSION**



## 1. CRITIQUE MÉTHODOLOGIQUE

Les résultats de notre étude ne sont à interpréter qu'en regard du faible effectif de la population. Cependant il s'agit d'une étude de faisabilité. Notre but n'est pas de prouver le bénéfice absolu d'une méthode de traitement par rapport à une autre, mais plutôt de mettre en avant les progrès réalisables en terme de balistique dosimétrique grâce aux moyens techniques actuels.

Nous avons mis en avant une nette diminution du volume cible grâce à l'asservissement respiratoire. Comme nous l'avons déjà évoqué, il existe des biais possibles lors de la détermination des différents volumes à traiter. Des variations inter-observateurs importantes peuvent être observées lors de la définition du GTV, et par conséquent du CTV et du PTV, bien que ces différences semblent atténuées par l'utilisation de la TEP. En effet, Mah montre que le ratio entre le plus grand et le plus petit GTV défini par trois radiothérapeutes varie de 2,31 pour le scanner seul à 1,36 pour la fusion avec la TEP (115). Pour limiter ce phénomène, tous les volumes cibles et les organes à risque ont été tracés par le même observateur.

L'imagerie métabolique, utilisée dans notre étude pour la fusion avec le scanner, a été obtenue grâce à une caméra de type CDET, c'est-à-dire avec détection en coïncidence. Or, la sensibilité de ces appareils est légèrement inférieure à celle des TEP dits dédiées. Cependant, les différences retenues ne concernent principalement que les ganglions médiastinaux dont le diamètre est compris entre 10 et 20 mm. Ce problème est par ailleurs résolu pour la prise en charge future des patients en radiothérapie par l'arrivée d'une TEP dédiée dans le service de médecine nucléaire.

La radiothérapie avec asservissement respiratoire permet de diminuer également l'irradiation du volume pulmonaire sain. Ceci reste cependant à confirmer en pratique en évaluant les effets secondaires précoces et tardifs chez les patients traités par cette méthode. Pour ce fait, un questionnaire a été inséré dans chaque dossier et des consultations hebdomadaires sont réalisées pendant toute la durée du traitement ainsi que durant la surveillance ultérieure (annexe

1). Une fiche informative sera également remise à chaque patient pour mettre en avant les tenants et les aboutissants du contrôle respiratoire pendant l'irradiation (annexe 2). Ces informations seront ensuite répertoriées pour voir s'il existe un aspect positif à l'implication du patient lors de la réalisation de son traitement par radiothérapie. Nous étudierons alors le retentissement psychologique d'une telle implication sur le vécu de sa maladie par le patient et sur l'éventuelle apparition d'effets secondaires.

## **2. PLACE DE L'ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE AVEC UTILISATION DE LA TEP DANS LE TRAITEMENT DU CBNPC**

Dans le cadre de notre étude, nous avons réalisé une TEP pour tous les patients avec un cancer bronchique non à petites cellules non opéré. Nous avons vu, lors de l'analyse des résultats, que la fusion du scanner avec la TEP permet une meilleure définition du GTV

Par ailleurs, nous avons inclus tous les patients, ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules, capable de tenir une apnée suffisante pour la technique d'irradiation en inspiration bloquée. Le but est en effet de promouvoir une technique d'irradiation en mettant en avant sa faisabilité. Par la suite, et compte tenu des impératifs d'organisations du service, cette technique sera réservée soit au patient dont le traitement se veut être curatif, soit au patient dont la capacité respiratoire avant radiothérapie risque de compromettre la tolérance au traitement.

Dans ces deux cas de figures, l'objectif de l'asservissement respiratoire est d'épargner au maximum les tissus sains environnants, c'est-à-dire principalement le parenchyme pulmonaire non tumoral. Ceci aura pour conséquence de diminuer les complications aiguës mais aussi tardives secondaire à l'irradiation.

Pour les patients dont le traitement se veut curatif, la diminution de la toxicité pulmonaire permet d'envisager une augmentation de la dose totale délivrée à la tumeur pour améliorer le contrôle local. Cela pourra également

faciliter, dans un deuxième temps, une réirradiation en territoire péri-tumoral en cas de récurrence loco-régionale.

Pour les patients dont la fonction respiratoire est déjà limitée avant tout traitement, par un emphysème important par exemple, il sera alors éventuellement possible de leur proposer une radiothérapie avec asservissement respiratoire sans pour autant aggraver le pronostic fonctionnel pulmonaire.

### 3. PERSPECTIVE THÉRAPEUTIQUE

À travers notre étude, nous avons vu le rôle primordial de l'asservissement respiratoire dans la diminution du volume cible et de l'irradiation des organes sains péri-tumoraux. Cette technique ouvre, par voie de conséquence, de nouvelles perspectives en radiothérapie.

Ainsi, toute augmentation du contrôle local d'une néoplasie, en particulier pulmonaire, passe en théorie par une augmentation de la dose totale d'irradiation délivrée au sein de la tumeur. Compte tenu des impératifs de tolérance du parenchyme pulmonaire, il est difficile, avec une radiothérapie conformationnelle standard, de réaliser une irradiation au delà de 66 Grays sans accroître parallèlement le risque de pneumopathie radique. Récemment, Underberg et *al* ont mis en évidence l'intérêt du contrôle respiratoire pour la radiothérapie stéréotaxique (133). Cette dernière consiste à délivrer une forte dose totale d'irradiation avec d'importantes doses par séance en un point précis. La diminution des mouvements de la tumeur, lors des cycles respiratoires, favorise une réduction de la toxicité au niveau du parenchyme pulmonaire sain. Certains cancers pulmonaires de stade I deviennent alors à nouveau accessibles à la radiothérapie stéréotaxique. Ceci autorise alors une nouvelle définition de la radiothérapie thoracique moderne dans laquelle la dose princeps de 66 Grays ne sera qu'un pré requis, la dose totale délivrée au volume cible dépendant alors du seuil de tolérance des organes à risque.

Par ailleurs, certaines tumeurs, trop mobiles, jusqu'à présent exclues, ou presque, du panel thérapeutique de la radiothérapie semblent à nouveau accessibles.

C'est le cas, par exemple, des tumeurs primitives ou secondaires hépatiques. Le foie est en effet un organe très mobile au cours du cycle respiratoire mais aussi très radiosensible. Toute irradiation à ce niveau nécessite donc de prendre des marges pour la bonne couverture du PTV incompatibles avec la tolérance intrinsèque de l'organe. Wagman et *al* ont montré qu'il était possible de réaliser une irradiation des néoplasies hépatiques grâce au contrôle respiratoire (134). Le traitement a alors lieu en fin d'expiration, moment du cycle respiratoire au cours duquel le foie est le moins mobile. Ceci permet de réduire les marges de sécurité du PTV et autorise, chez certains patients, une augmentation de la dose délivrée à la tumeur.

Enfin, d'autres auteurs se sont intéressés au traitement par radiothérapie des néoplasies mammaires avec l'asservissement respiratoire. L'objectif est alors de minimiser l'irradiation du poumon homolatéral au sein traité ou celle du cœur en cas de néoplasie mammaire gauche. Pederson et *al* ont ainsi mis en évidence une diminution de plus de 30 % de la dose moyenne reçue par le poumon (135). Krauss et *al*, quant à eux, ont retrouvé une réduction de plus de 85 % de la dose moyenne reçue par le cœur en utilisant le contrôle respiratoire durant l'irradiation (136).

# **XI. CONCLUSION**

La radiothérapie du cancer pulmonaire non à petites cellules est un des points essentiels de la prise en charge de cette maladie. Depuis des dizaines d'années, de nombreux auteurs ont essayé d'améliorer l'efficacité ou la tolérance d'une telle thérapeutique.

Le but de notre étude est d'évaluer le bénéfice attendu de l'utilisation concomitante de l'imagerie isotopique et de l'asservissement respiratoire pendant l'irradiation. L'impact positif de chacune de ces deux modalités « thérapeutiques » sur la survenue d'effets secondaires ou sur la meilleure définition des volumes tumoraux a déjà été mis en avant dans la littérature. Cependant, aucune étude à ce jour n'a été publiée sur leur utilisation simultanée en terme d'étude dosimétrique.

Après avoir analysé 4 plans de traitement différents chez chacun des 6 patients inclus dans notre étude, il apparaît que les toxicités attendues sont bien moindres grâce à l'apport de l'asservissement respiratoire et de la tomographie par émission de positons.

Nous avons également élaboré un questionnaire qui sera remis au patient pour évaluer l'aspect positif de son implication dans la réalisation de son traitement par radiothérapie.

Enfin, compte tenu des nouvelles possibilités dosimétriques qui s'offrent à nous suite à cette étude, il est alors envisageable de définir une nouvelle radiothérapie plus moderne et plus efficace aussi bien pour les cancers thoraciques que pour d'autres tumeurs supra ou infra diaphragmatiques.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Coulomb M, Dyon J-F, Sarrazin R, Chaînes lymphatiques et loges ganglionnaires du médiastin, feuillets de radiologie, 25, n° 3, 1985
2. Putz R, Pabst R. Sobotta, Atlas d'anatomie Humaine, 3<sup>ème</sup> édition française, Tome 2, Editions Médicales Internationales 1995
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay I. Estimates of the world wide incidence of 25 majors cancers in 1990. Int J Cancer 1999 ; 80 : 827-841
4. Hill C, Koscielny S, Doyon F, Benhamou E. Evolution de la mortalité par cancer en France 1950-1990. Mise à jour 1986-1990. Paris : INSERM, 1993 : 1-87
5. Benhamou S, Benhamou E, Tirmarche M, Flamant R, Lung Cancer and use of cigarettes. A french case-control study .J Natl Cancer Instit 1985,74 : 1169-75.
6. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffeta P, et al.Lung cancer and cigarette smoking in Europe : an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity; Int J Cancer 2001; 91 : 876-87.
7. Hill C. Pour en finir avec les paquets années comme expression de la consommation tabagique. Rev Mal Resp 1992 ; 9 : 573-4.
8. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE.Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers.J Natl Cancer Instit 1993 ; 85 : 457-64.
9. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I,Mortality in relation to smoking : 40 years' observation on male British doctors.Br Med J 1994 ; 309 : 901-11.
- 10.Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950 : combination of national statistics with two case-control studies.BMJ 2000; Aug 5;321 :323-9.
- 11.Dockery DW, Trichopoulos D.Risk of lung cancer from environmental exposures to tobacco smoke. Cancer causes and control. 1997; 8 : 333-45.
- 12.Morabia A, Markowitz S, Garibaldi K, Wynder EL.Lung cancer and occupation : result of a multicentre case-control study British.J Ind Med 1992; 49 : 721-27.
- 13.Chatzis C, Danaka G, Linos A, Kales SN, Christiani DC. Lung cancer and occupational risk factors in Greece. J Occup Environ Med 1999; 41:29-35.

14. Jockel KH, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Jahn P, Hohl H. occupationally-induced lung cancer : quantitative evaluation for the North Germany area. *Gesundheitswesen* 1997 ; 59 :275-8.
15. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Asbestos exposure, smoking and neoplasia. *JAMA* 1964; 188 : 22-26.
16. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Medicine* 1996; 29 : 474-90.
17. Vainio H, Boffetta P. Mechanism of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scan J Work Environ Health* 1994; 20 : 235-42.
18. Paireon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P. Les cancers professionnels (tome 1). Editions Margaux Orange 2000.
19. Métayer J. anatomie pathologie des cancers broncho-pulmonaires, Oncologie thoracique. Editions Margaux Orange 2002.
20. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, in collaboration with Sobin LH and pathologists from 14 countries. World health organization. Histological typing of lung and pleural tumours, third edition. New York : Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1999.
21. Muhm JR, Miller WE, Fontana ES, et al. Lung cancer detected during a screening program using four month chest radiographs; *Radiology* 1983 ; 148: 609-15
22. Woodring JH, Stelling CB. Adenocarcinoma of the lung: a tumor with a changing pleomorphic character. *AJR* 1983; 140 : 657-64
23. Rendina EA, Bognolo DA, Mineo TC et al. Computed tomography for the evaluation of intra thoracic invasion by lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94 :54-63
24. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 : 96-101
25. consensus conference. January 9 1992. Nice. Pretherapeutic evaluation of the extension of non-small-cell bronchial carcinoma. French language society of pneumology. *Rev Pneumol Clin* 1992; 48 (1) : 35-40
26. Préfaut C, Racineux J-L, Sergysels R. L'exploration fonctionnelle respiratoire en pratique pneumologique. p 325 ; Edition Masson 1986



27. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzac CC, Owens DK. Accuracy of Positron Emission Tomography for diagnosis of pulmonary nodules and masses lesion : a meta analysis. JAMA 2001; 285 : 914-24
28. Gambhir SS, Czernin J, Schwinner J, Silverman DHS, Coleman RE, Phepls ME. A tabulated summary of the FDG PET literature; J Nucl Med 2001; 42 (5) : 1s-5s
29. Vaylet F, Foehrenbach H, Maszelin P, de Dreuille O, Guigay J, Marotel C et al. Une révolution en oncologie thoracique : la tomographie par émission de positons. Med Armées, 2000 ; 28 (3) 203-11
30. Dwamena BA, Sonnad SA, Angobaldo JO. Metastases from non small cell lung cancer mediastinal staging in the 1990' meta analytic comparison of PET and CT. Radiology, 1999; 213 (2) : 530-6
31. Gould MK, Owens DK. Positron Emission Tomography for mediastinal staging in non small cell lung cancer : a meta analysis. Proceedings. ASCO, 1999, Abs.A256
32. Lowe VJ, Naunheim KS. Positron Emission Tomography in lung cancer. Ann Thorac Surg 1998; 65 : 1821-9
33. Vaylet F, Foehrenbach H, Maszelin P et al. Result of the first French study using a dedicated camera for 18 fluoro-desoxyglucose positron emission tomography in lung tumors. Lung Cancer 2000; 29 (Suppl 1), 253 : P869
34. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111 : 1711-7
35. Spaggiari L, Regnard JF, Magdeleinat P, Jauffret B, Puyo P, Levasseur P. Extended resections for broncho-genic carcinoma invading the superior vena cava system. Ann Thorac Surg 2000; 69:233-6.
36. Grunenwald DH, Mazel C, Girard P, Veronesi G, Spaggiari L, Gossot D et al. Radical en bloc resection for lung cancer invading the spine. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123 : 271-9
37. Grunenwald D, Le Chevalier T. Re : Stade IIIA category of non-small-cell lung cancer : a new proposal. J Natl Cancer Inst 1997; 89 : 88-89 (erratum in J Natl Cancer Inst 1997; 89 : 328)
38. André F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer : evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000; 18 : 2981-9

39. Grunenwald DH. Surgery for advanced stage lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18 : 137-142
40. Riquet M, Manac'h D, Lepimpec-Barthes F, Dujon A, Chehab A. Prognostic significance of surgical pathologic N1 disease in NSCLC. *Ann Thorac Surg* 1999; 67 : 1572-6
41. André F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY. Survival of patients with resected N2 NSCLC : evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18 : 2981-9
42. Suzuki K, Nagai K, Yoshido J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y. The prognosis of surgically resected N2 NSCLC : the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118 : 145-53
43. Wu Y, Huang Z, Wang S, Yang X, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable NSCLC. *Lung Cancer* 2002; 36 : 1-6
44. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 1994; 330 : 153-8
45. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 : 673-80
46. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21 : 1-6
47. Depierre A, Milleron A, Moro D et al. Phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy in resectable stage I (except T1NO), II, IIIa non-small-cell lung cancer : the French experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18 : A 1792
48. Depierre A, Milleron A, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1NO), II, IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 : 247-53
49. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer : first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83 (6): 17-23

50. Reboul F, Chauvin G, Brewer Y, Vincent P, Félix Faure C, Taulelle M. Surgical preoperative chemo-radiotherapy of stage III unresectable non-small-cell lung cancer : result of a pilot study .Bull Cancer 1996; 83 (4) : 300-6
51. Fleck J, Camargo J, Godoy D. Chemoradiation therapy vs chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for stage III non-small-cell lung cancer : preliminary report of a phase III prospective randomized trial. Proc Annu Meet ASCO 1993 : A 1108
52. Stewart LA, Pignon JP. (Non-small Cell Cancer Collaborative Group). Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Brit Med J 1995; 311 : 899-909
53. IALT Collaborative groupe . New Eng J Med 2004; 350 : 349-58
54. 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 : 257-63
55. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AR, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung cancer carcinoma. Cancer 1999; 86 : 265-73
56. Philips P, Rocmans P, Vanderhoeft P, Van Houtte P. Postoperative radiotherapy after pneumonectomy : impact of modern treatment facilities. Int J Radio Oncol Bio Phys 1993; 27 : 525-9
57. Granone P, Trodella L, Margaritoa S, Cesario A, Corbo GM, Mantini G et al. Radiotherapy *versus* follow-up in the treatment of pathologically stage IA and IB non-small cell lung cancer. Early stopped analysis of a randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg 2000;18 : 418-24
58. Feng QF, Wang M, Wang LJ, Yang ZY, Zhang YG, Zhang DW, et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer : a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47 : 925-9
59. Okawara G, Ung YC, Markman BR, Mackay JA, Evans WK et al. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer : a systematic review and practice guideline. Lung Cancer ; 2004 april ; 44 (1) : 1-11.

60. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ et al. A randomisation of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1217-22
61. Zierhut D, Bettscheider C, Schubert K, van Kampen M, Wannemacher M. Radiation therapy of stage I and II non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34 suppl 3 : S39-43
62. Ghos S, Sujendran V, Alexiou C, Beggs L, Beggs D. Long term results of surgery versus continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy in patients aged > 70 years with stage 1 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2003 , 24(6) : 1002-7
63. Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules.
64. Perez CA, Stanley K, Grundy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non oat-cell carcinoma of the lung : report by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Cancer* 1982; 50 : 109-9
65. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 524-30
66. Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with Carboplatin for patients with unresected stage III non small cell lung cancer : a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group . *J Clin Oncol* 1999; 17 : 4-11
67. Ball D, Bishop J, Smith J, O'brien P, Davis S, Ryan G et al. A randomised phase III trial of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent Carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer : final report of an Australian multi-center trial. *Radiother Oncol* 1999; 52 : 129-36
68. Groen HJM, Van der Leest AHW, Snoek WJ, Nossent GD, Oosterhuis B et al. Phase III study of continuous Carboplatin over 6 weeks with radiation versus radiation alone in stage III non small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18 : Abstr. 1797

69. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311 : 899-909
70. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerro J, Eaton WL, Perry MC et al. A randomised trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 1990; 323 : 940-5
71. Sause W, Scott C, Johnson D. RTOG 88-08 and ECOG 4588 : preliminary result of phase II trial in regionally advanced unresectable non small cell lung cancer . *J Nat Cancer Inst* 1995; 87 : 198-205
72. Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, La Planche A, Quoix E et al. Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non small cell lung carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 1992; 84 (1) : 58
73. Cakir S, Egehan I. A randomised clinical trial of radiotherapy plus cisplatin versus radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43 (3) : 309-16
74. Furuse K, Fukuoka KM, Takada Y, Nishikawa H, Katagami N, Ariyosashi Y. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with Mitomycin, Vindesine and Cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer . *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2692-99
75. Larra F, Tuchais C. tumeurs bronchiques. Techniques d'irradiation des cancers. Edition Vigot, 1992
76. Fletcher GH, Bloedorn FG. Thorax, lung. Techniques of treatment. Textbook of radiotherapy. Editions Lea and Febiger. Philadelphia 1966 : 408-414
77. Emami B. Three-dimensional Conformal Radiation Therapy in Bronchogenic Carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6(2) : 92-7
78. Mornex F, Mazon J-J. Radiobiologie. Techniques d'irradiation des cancers. Edition Vigot, 1992
79. Chavaudra J, Bridier A. Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62. *Cancer radiothérapie* 2001, 5 : 472-478
80. Barbieri S, Barret C, Guillot M T, Boisserie G. Préparation d'une radiothérapie externe. Techniques d'irradiation des cancers. Edition Vigot, 1992

81. 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
82. Mornex F, Giraud P, Van Houtte P, Mirimanoff R, Chapet O, Ioubeyre P. La radiothérapie conformationnelle du CBNPC. *Cancer/Radioth* 1999 ; 3 : 425-436
83. Graham MV, Matthews JW, Harms WB Sr, Emami B, Glazer HS, Purdy JA. Three-dimensional radiation treatment planning study for patients with carcinoma of the lung. *Int J Radiat Onc Bio Phys* ;1994 Jul 30 ; 29 (5) : 1105-17
84. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumopathis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 (2) : 323-9
85. Purdy J A. Current ICRU Definitions of volumes : Limitations and future directions. *Seminars in Radiation Oncology* , Vol 14, N°1, 2004 ; p 27-40
86. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, Carette MF, Rosenwald JC, Cosset JM, Housset M, Touboul E. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48(4) : 1015-24
87. Nohl-Oser HC, Nissen R, Schreiber HW. *Surgery of the lung*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag ; 1981 : 37-184
88. Funatsu T, Matsubara Y, Hatakenaka R, Kosaba S, Yasuda Y, Ikeda S. The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 Dec;104(6):1688-95.
89. Gaer JA, Goldstraw P. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990 ; 4 : 207-19
90. Bonner JA, Garces YI, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Lange CM, et al. Frequency of noncontiguous lymph node involvement in patients with resectable non small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999 ; 86 : 1159-64
91. Leibel SA, Armstrong JG, Kutcher GJ, Zelefsky MJ, Burman CM, Mohan R et al. 3D conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Clinical*

- experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Front Radiat Ther Oncol* 1996; 29 : 199-206
92. Belderbos JSA, Lebesque JV, Barillot I. Normal tissue complication probabilities for irradiation of NSCLC patients with or without elective nodal irradiation [abstract]. *Lung Cancer* 1997 ; 18 : 126
93. Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, Turrisi AT, Martel MK, Pu AT et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 : 1079-85
94. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, Normolle DP, Todd RF 3rd, Littles JF, et al. Dose escalation in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy : update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 127-36
95. Narayan S, Henning GT, Ten Haken RK, Sullivan MA, Martel MK, Hayman JA. Results following treatment to doses of 92.4 or 102.9 Gy on a phase I dose escalation study for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004 April ; 44 (1) : 79-88.
96. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N, Igrutinovic I. No thoracic radiation myelitis after spinal cord dose  $\geq$  50.4 Gy using 1.2 Gy b.i.d. fractionation in patients with Stage III non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy. *Lung Cancer*. 2002 Mar ; 35(3) : 287-92.
97. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol*. 1990 Sep; 8(9):1543-55.
98. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiotherapy for clinical stage II non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 1999 May ; 51(2) : 141-5.
99. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*. 1996 Apr ; 14(4) : 1065-70

100. Lee JS, Komaki R, Fossella FV, Glisson BS, Hong WK, Cox JD. A pilot trial of hyperfractionated thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and oral etoposide for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: a 5-year follow-up report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Oct 1; 42(3) : 479-86.
101. Cox JD, Pajak TF, Asbell S, Russell AH, Pederson J, Byhardt RW, Emami B, Roach M 3rd. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Oct 20 ; 27(3) : 493-8 .
102. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Dagovic A, Nikolic N, Aleksandrovic J, Acimovic L, Milisavljevic S. Impact of treatment interruptions due to toxicity on outcome of patients with early stage (I/II) non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with hyperfractionated radiation therapy alone. *Lung Cancer.* 2003 Jun ; 40(3) : 317-23.
103. Byhardt RW, Pajak TF, Emami B, Herskovic A, Doggett RS, Olsen LA. A phase I/II study to evaluate accelerated fractionation via concomitant boost for squamous, adeno, and large cell carcinoma of the lung: report of Radiation Therapy Oncology Group 84-07. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Jun 15 ; 26(3) : 459-68.
104. Sun LM, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Fang FM, Huang EY, Hsu HC, Yeh SA, Hsiung CY, Huang DT. Concomitant boost radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer: preliminary report of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1 ; 47(2) : 413-8.
105. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer : a randomised multicentre trial. CHART steering Committee. *Lancet*, 1997 Jul ; 350(9072) : 161-5
106. Tannehill SP, Metha MP, Froseth C et al. Phase II trial for unresectable non small cell lung cancer, ECOG 4593. ASCO 1997 ; abstract 1602



107. Komaki R, Scott C, Lee JS, Urtasun RC, Byhardt RW, Emami B, Andras EJ, Asbell SO, Rotman M, Cox JD. Impact of adding concurrent chemotherapy to hyperfractionated radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : comparison of RTOG 83-11 and RTOG 91-06. *Am J Clin Oncol*. 1997 oct; 20(5) : 435-40
108. Saunders MI, Rojas A, Lyn BE, Wilson E, Phillips H. Dose-escalation with CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy week-end less) combined with neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002 Oct;14(5):352-60.
109. Meha MP, Wang W, Johnson D, Wagner H, Schiller J, Veeder M, Belani C. Induction chemotherapy followed by standard thoracic radiotherapy vs hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small cell lung cancer : phase III study of the eastern cooperative oncology group (ECOG 2597). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 oct 1; 57(2 suppl) : S141
110. Nestle U, Walter K, Schmidt S, 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 patient with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(3) : 593-597
111. 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
112. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, Quong G, Feigen M, Schumer W, Clarke P, Knight SR, Daniel FJ. The contribution of 18 Fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung cancer* 1998; 19 : 167-177
113. 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 18 F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimisation of conformal radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(5) : 1249-1257

114. Baroni-Legrand E, Clavere P et *al.* Radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules : apport de la TEP au 18-FDG. Thèse de médecine, Limoges 2002 : 97-98
115. Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Nimu Ganguli S, Ehrlich LE, Tirona R. The impact of 18 FDG-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
116. Mornex F, Van Houtte P. Treatment optimization for lung cancer from classical to innovative procedures. In : IASLC International Workshop. Annecy (France); 24-27 June, 1998
117. Noël G, Sarrazin T, Mirabel X, Prevost B. Utilisation d'un système d'imagerie en temps réel dans le contrôle quotidien de patients traités par irradiation pour un cancer thoracique. *Cancer Radiother* 1997 ; 1 : 249-57
118. Van De Steene J, Van Den Heuvel F, Bel, Verellen D, De Mey J, Noppen M et *al.* Electronic portal imaging with on-line correction of setup error in thoracic irradiation : clinical evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 : 967-76
119. Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig K et *al.* Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors : the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 603-11
120. Ross CS, Hussey DH, Pennington EC, Stanford W, Doornbos JF. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 18 : 671-7
121. Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G, Landberg T. What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer ? *Radiother Oncol* 1998 ; 48 : 71-7
122. Verhey LJ. Immobilizing and positioning patients for radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1995 ; 5 : 100-14
123. Giraud P, Reboul F, Clippe S, Garcia R, Carrie C, Campana F, Dubray B, Rosenwald JC, Cosset JM. La radiothérapie asservie à la respiration : techniques actuelles et bénéfices attendus. *Cancer/Radiotherapie* 2003 ; 7 suppl 1 : 15s-25s

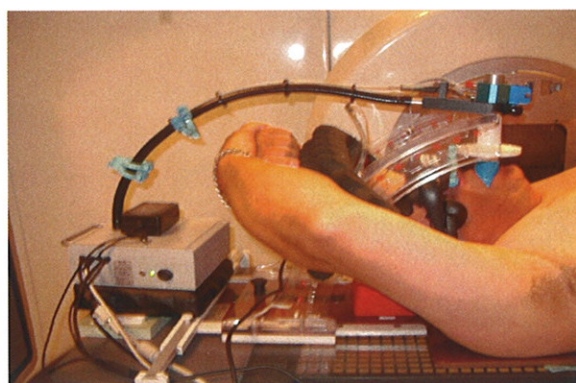
124. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 822-834
125. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 44 : 911-9
126. Hanley J, Debois MM, Mah D, Mageras GS, Raben A, Rosenzweig KE et al. Deep inspiration breath-hold technique for lung tumors : the potential value of target immobilization and reduced lung density in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 603-11
127. Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S et al. The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 81-7
128. Mah D, Hanley J, Rosenzweig KE, Yorke E, Barban L, Ling CC et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 1175-85
129. Garcia R, Oozeer R, Le Thanh H, Chastel D, Doyen JC, Chauvet B, et al. Radiothérapie des cancers du poumon : le blocage en inspiration sous contrôle spirométrique. *Cancer Radiother* 2002 ; 6 : 30-8
130. Berson AM, Emery R, Ng T, Rodriguez L, Sanghavi S. Clinical experience using respiratory gated radiation therapy for tumors in the chest, upper abdomen, and breast. In : Press P, editor. New Orleans : ASTRO; 2002. p 1064
131. Mageras G. Respiration correlated CT techniques for gated treatment of lung cancer. *Radiother Oncol* 2002 ; 64 (suppl 1) : S75
132. Schweikard A, Glosser G, Bodduluri M, Murphy MJ, Adler JR. Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Comput Aided Surg* 2000 ; 5 : 263-77
133. Underberg RW, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Cuijpers JP, Senan S. Benefit of respiration-gated stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer : an analysis of 4DCT datasets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 (2) : 554-60

# Service de Radiothérapie

## Blocage en inspiration sous contrôle spironométrique pendant l'irradiation

### Sommaire :

- Difficultés rencontrées pendant l'irradiation
- Les effets secondaires
- Le blocage inspiratoire. Pourquoi ? Comment ?
- L'apprentissage



- \* **MIEUX COMPRENDRE  
POUR**
- \* **MIEUX AGIR  
ET**
- \* **MIEUX VIVRE SON TRAITEMENT PAR  
RADIOTHERAPIE**

Vous allez être pris en charge dans le Service de radiothérapie pour le traitement de votre affection pulmonaire. Le médecin radiothérapeute qui vous a reçu vous a expliqué les modalités de l'irradiation ainsi que les éventuels effets secondaires du traitement. En particulier il vous a expliqué que l'on pratiquerait l'irradiation pendant certaines phases de votre respiration afin de mieux délimiter votre maladie et de diminuer les effets des rayons. Merci de bien vouloir consacrer quelques minutes à la lecture de ce document qui reprend l'essentiel des explications qui vous seront fournies tout au long de votre prise en charge.

## Quelles sont les difficultés rencontrées au cours de la réalisation de votre traitement ?

### Effets secondaires induits par l'irradiation

Ceux-ci sont fonction de l'importance du volume de tissus sains (poumon, œsophage, cœur, moelle épinière) qui va être irradié pendant votre traitement. Les mouvements respiratoires entraînent des perturbations provoquant des déplacements de toutes les structures anatomiques localisées à l'intérieur du thorax ou proches du diaphragme. Ceci nous oblige à appliquer autour de la maladie que nous devons traiter des marges de sécurité plus importantes. Qui dit marges plus importantes signifie volume à irradier plus important donc risque d'effets secondaires plus fréquents. Ceux-ci sont essentiellement à type d'essoufflement, de toux et de gêne pour avaler.

### Bien délimiter votre maladie

Être précis, vous l'avez compris diminue les toxicités que nous venons de décrire. Mais être précis c'est également augmenter les possibilités de contrôler votre maladie. Aussi vous avez ou allez bénéficier de diverses imageries afin de préparer votre irradiation : scanner et ou pet scan.

## La solution ?

Vous apprendre à bloquer votre respiration en inspiration pendant les phases de préparation et de traitement

### Pourquoi ?

- \* La diminution de l'amplitude des déplacements des différentes structures anatomiques permet de diminuer les marges de sécurité
- \* l'inspiration profonde diminue le volume de poumon irradié
- \* améliore la reproductibilité de l'irradiation thoracique

**Plus fiable  
Moins toxique**

### Comment fait-on ?

L'irradiation s'effectuera pendant la même phase de votre respiration. Pour cela nous avons besoin de connaître vos possibilités de ventilation de manière à ce que le traitement soit réalisé lorsque vous êtes à environ 75% de votre inspiration. Durant l'étape de préparation, nous vous apprendrons à maîtriser votre respiration : visualisation de votre respiration sur des courbes, apprentissage du matériel utilisé, réponses aux questions que vous pouvez vous poser.

**Votre participation  
nous aidera  
à mieux vous traiter**

# TABLE DES MATIERES

## **I. INTRODUCTION**

## **II. RAPPEL ANATOMIQUE**

1. L'ARBRE TRACHÉO-BRONCHIQUE ET LE PARENCHYME PULMONAIRE
2. LE MÉDIASTIN ET LES CHAINES GANGLIONNAIRES LYMPHATIQUES

## **III. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER BRONCHIQUE**

1. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE
2. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

## **IV. ANATOMOPATHOLOGIE**

1. LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES
2. LES ADÉNOCARCINOMES
3. LES CARCINOMES NEUROENDOCRINES
4. LES AUTRES TYPES DE TUMEURS

## **V. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION**

1. TUMEUR PRIMITIVE ET EXTENSION GANGLIONNAIRE
2. EXTENSION À DISTANCE
3. EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE
4. APPORT DE LA TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITONS

## **VI. CLASSIFICATION TNM**

1. DESCRIPTION
2. DISCUSSION
3. FACTEURS PRONOSTIQUES

## **VII. TRAITEMENT ACTUEL DU CBNPC**

### 1. LA CHIRURGIE

- A. Indication
- B. Le geste chirurgical
- C. Les résultats

### 2. LES TRAITEMENTS D'INDUCTIONS OU NÉO-AJUVANTS

- A. Chimiothérapie néo-adjuvante
- B. Chimio-radiothérapie néo-adjuvante

### 3. LES TRAITEMENTS ADJUVANTS Á LA CHIRURGIE

- A. chimiothérapie adjuvante
- B. radiothérapie adjuvante
- C. radio-chimiothérapie adjuvante

### 4. TRAITEMENT DES TUMEURS INOPÉRABLES

- A. stades précoces
- B. stades localement avancés

## **VIII. TECHNIQUE D'IRRADIATION THORACIQUE**

### 1. RADIOTHÉRAPIE DITE CONVENTIONNELLE

- A. Les principes du traitement
  - a. les organes à risque
  - b. les volumes cibles
  - c. la dose totale et le fractionnement

B. La réalisation du traitement

- a. acquisition des données
- b. simulation

C. Les résultats

2. RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE

A. La réalisation du traitement

- a. les systèmes de contention
- b. acquisition des données anatomiques
- c. la simulation virtuelle
- d. calcul de la dose
- e. contrôle de la bonne réalisation du traitement

B. Le volume cible

C. Résultats et perspectives

- a. radiothérapie « classique » et conformationnelle
- b. escalade de dose

3. FRACTIONNEMENT ET ACCÉLÉRATION

A. Hyperfractionnement

B. L'accélération

4. APPORT DE LA TEP

5. PROBLÈME DU MOUVEMENT DES ORGANES INTRA-THORACIQUE AU COURS DU CYCLE RESPIRATOIRE



## 6. TECHNIQUE DE RADIOTHÉRAPIE ASSERVIE Á LA RESPIRATION

- A. Technique de blocage respiratoire
- B. Respiration libre pendant l'irradiation
- C. Autres techniques

## IX. ETUDE SUR LA RADIOTHÉRAPIE ASSERVIE Á LA RESPIRATION

### 1. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

### 2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

#### A. Matériel

#### B. Méthode

- a. Sélection des patients
- b. EFR et éducation des patients
- c. Acquisition des images
- d. Définition des volumes
- e. Prescription de dose et études dosimétriques
- f. Recentrage et réalisation des séances d'irradiation

### 3. RÉSULTATS

- A. Les volumes tumoraux (GTV et CTV)
- B. Les volumes traités (PTV)
- C. Volume pulmonaire recevant plus de 20 Grays (V20)
- D. Volume cardiaque recevant plus de 40 Grays
- E. Longueur oesophagienne irradiée
- F. Longueur de moelle épinière irradiée

### 4. CONCLUSION

## **X. DISCUSSION**

### 1. CRITIQUES MÉTHODOLOGIQUES

### 2. PLACE DE L'ASSERVISSEMENT RESPIRATOIRE AVEC UTILISATION DE LA TEP DANS LE TRAITEMENT DU CBNPC

### 3. PERSPECTIVE THÉRAPEUTIQUE

## **XI. CONCLUSION**

## 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.

---

Depuis plusieurs années, le traitement par radiothérapie du cancer pulmonaire non à petites cellules a considérablement évolué grâce aux progrès de l'imagerie par scanner et de la tomographie à émission de positons. Se pose cependant le problème du mouvement des organes intra thoraciques en cours d'irradiation qui limite les possibilités d'optimisation d'un tel traitement.

Notre étude vise à établir la faisabilité et l'intérêt du contrôle respiratoire pendant les séances de radiothérapie. Nous évaluerons également les bénéfices d'une telle technique couplée à ceux de la fusion d'images du scanner et de la TEP. Pour ce faire, nous avons inclus, de façon prospective, 6 patients et comparé pour chacun d'entre eux les différentes études dosimétriques et balistiques réalisées.

---

The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of non small cell lung cancer

---

For several years, the treatment by radiotherapy of non small cell lung cancer cells has evolved considerably thanks to progress of the imaging procedures by scanner and the positon emission tomography. An important problem during this treatment is the movement of intra thoracic bodies.

Our study aims to establish the feasibility and the interest of the deep inspiration breath-hold technique during radiation therapy. We will also evaluate the benefit of such a technique coupled to those of the using computed tomography and PET image fusion. With this intention, we included, in a prospective way, 6 patients and compared for each one of them the various dosimetric and ballistic studies which have been performed.

---

THESE DE MEDECINE. ONCOLOGIE OPTION RADIOTHERAPIE

---

MOTS-CLES :

cancer pulmonaire non à petites cellules, radiothérapie, gating, TEP

---

Service de radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren de  
Limoges  
2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex