



Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



Faculté
de médecine

www.centre-paul-strauss.fr

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des cancers du poumon en 2014

**W. WAISSI¹, Dr D. ANTONI¹, Pr G. NOEL¹
Pr G. MASSARD², Pr P-E FALCOZ², Dr N. SANTELMO²**

**1 Département Universitaire de Radiothérapie, Centre Paul Strauss, Strasbourg
2 Département de chirurgie Thoracique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**

Quelles indications en pneumologie



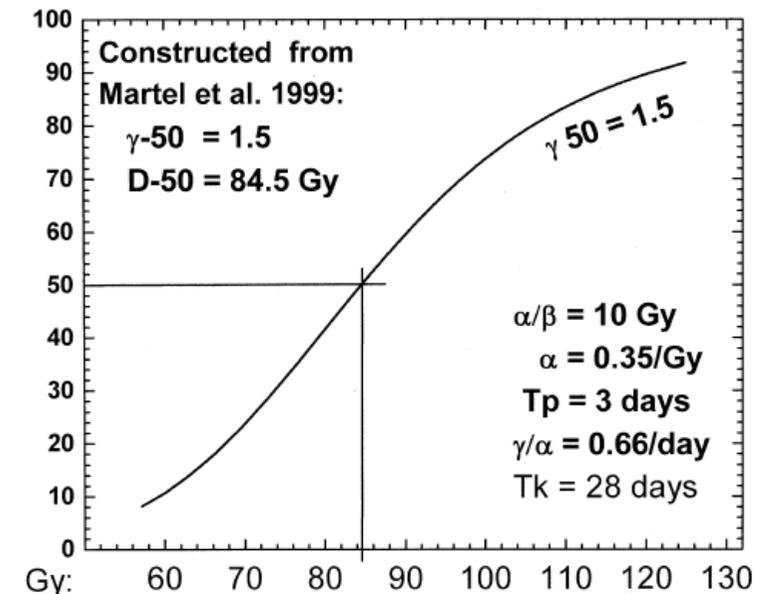
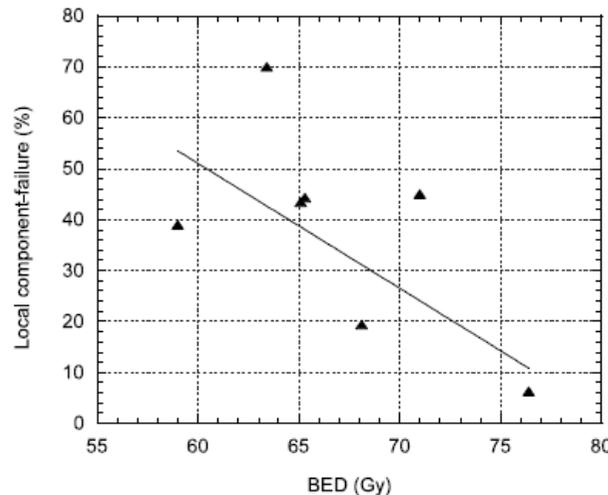
- Les tumeurs bronchopulmonaires – T1N0, T2N0?
- Centrale ou périphérique
 - En remplacement de la chirurgie ≠ à la place de la chirurgie
 - ⇒ Patient inopérable
 - ⇒ Patient refusant la chirurgie



Notion de dose

- Dans les stades I - la radiothérapie conventionnelle donne un contrôle local < 50% et une survie globale à 5 ans de 15%
- Par une irradiation conventionnelle
 - 70 Gy : contrôle local de 24% à 30 mois
 - 84,5 Gy : contrôle local de 50% à 30 mois

Quiao et al Lung Cancer 2003



Fowler et al IJROBP 2004

- Un BED > 100 Gy est nécessaire pour obtenir un taux de contrôle local raisonnable (> 75 Gy permet d'obtenir < 10% de rechute)



- **Contention confortable et parfois contraignante**
 - **Contrôle du mouvement du patient**
 - **Contrôle de la ventilation**
- **Accélérateurs dédiés**
 - **Micromultilames (traitement petit volume)**
 - **Débit de dose augmenté**
- **Contrôle de de la mise en place extrêmement précis**
 - **Imagerie intégrée**

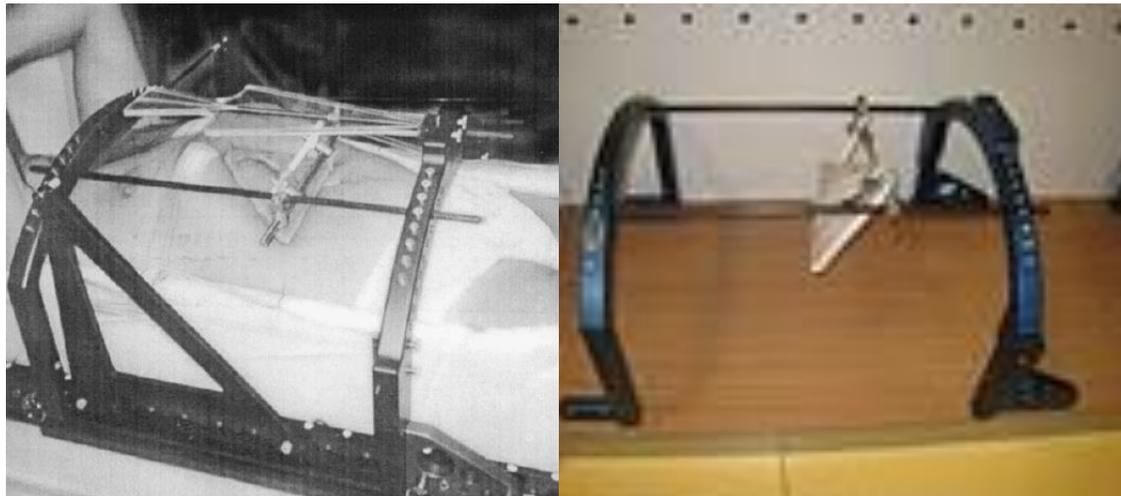
La contention



**Masque en
plastique thermoformée**



Compression abdominale



Mousse polyuréthane

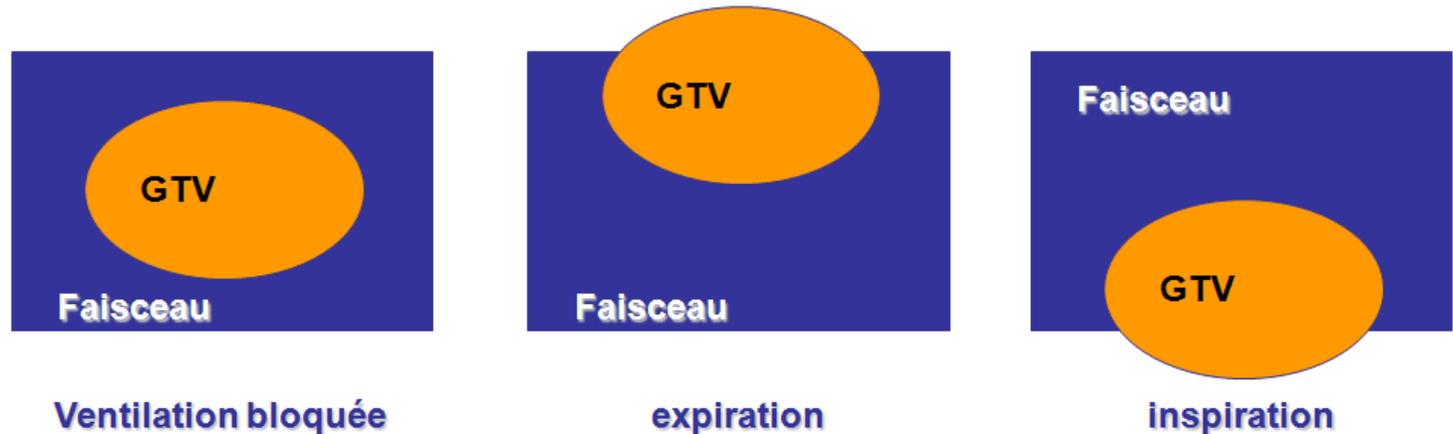


Coque sous vide



Contrôle de la ventilation

- Afin de contrôler le mouvement de la tumeur



- **Actif**

- **Gating**

- **Passif**

- **Scanner trois volumes (inspiré-expiré bloqués)**
- **Scanner dosimétrique 4D – puis irradiation en fonction de la phase ventilatoire – repères extérieurs – suivi infra-rouge **synchronisme****
- **Exac Trac : fiduciaire **tracking****
- **OBI = image scanner kV CT **tracking****

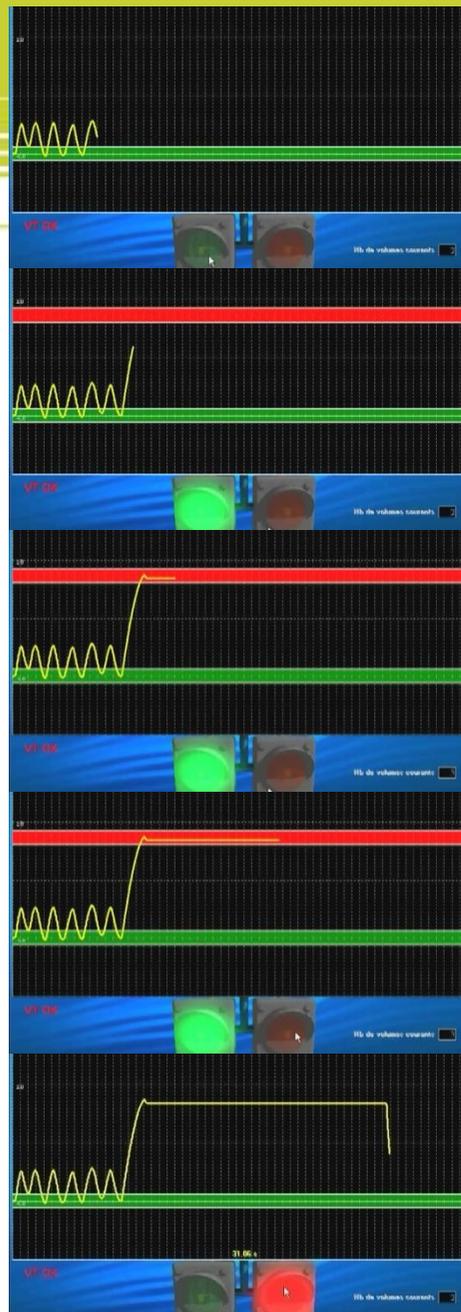


Limitation mouvement thoracique

Compression abdominale



Le Gating

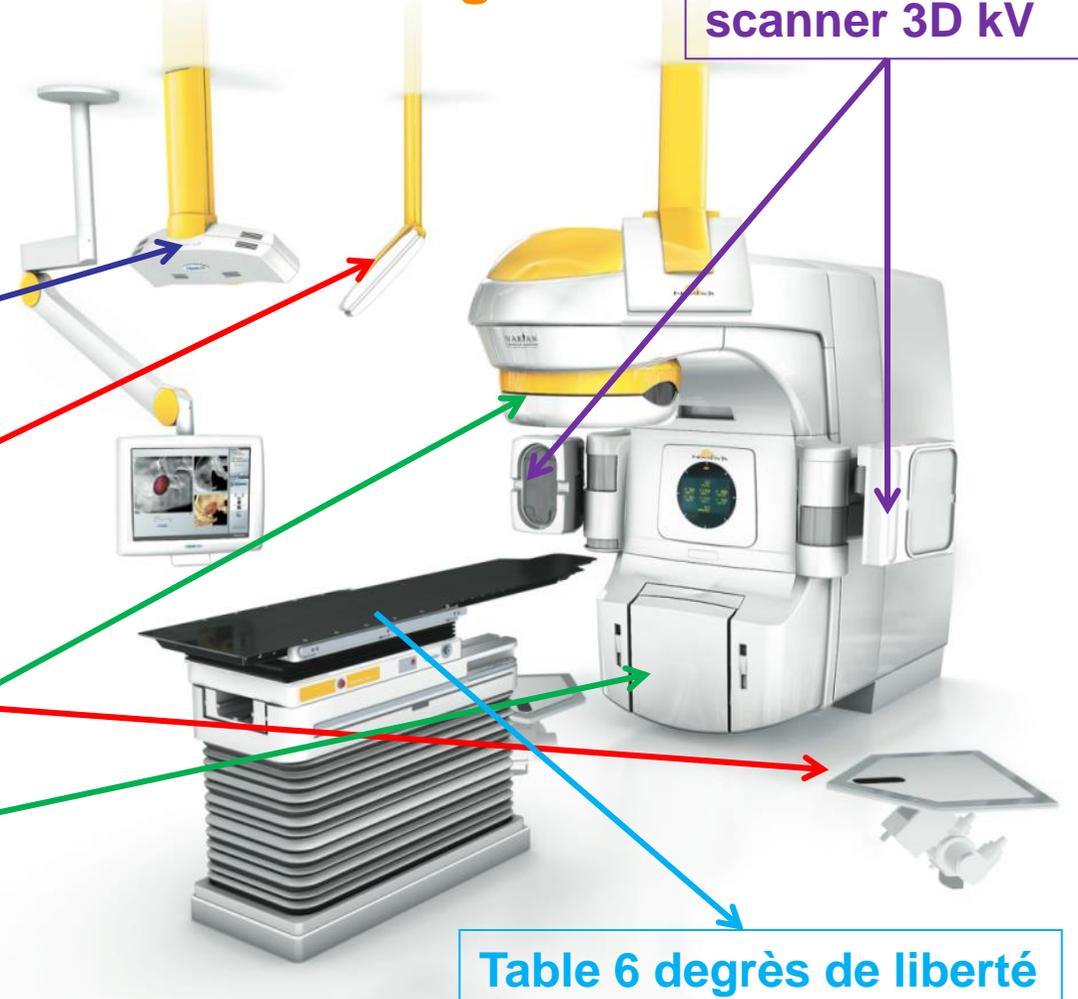


Appareil dédié et multifonction



- **Accélérateur linéaire avec micromultilames intégré**

- 2 énergies (6-15 MV)
- RTC 3D
- IMRT
- Stéréo crâne et corps entier



Systeme de radiographie scanner 3D kV

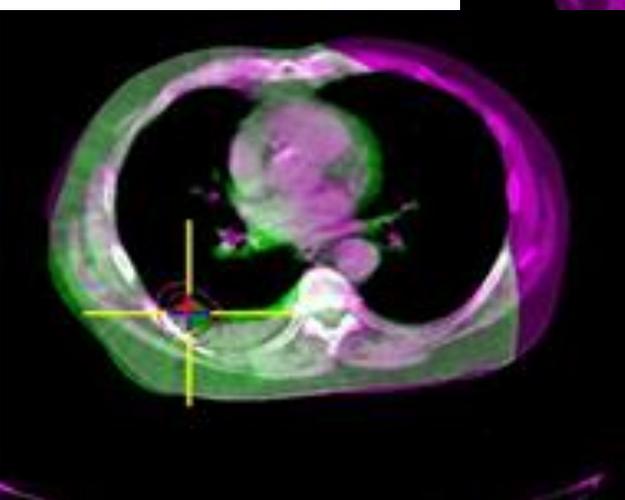
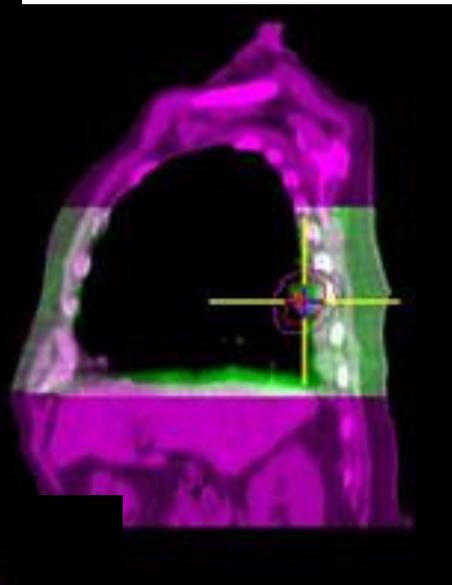
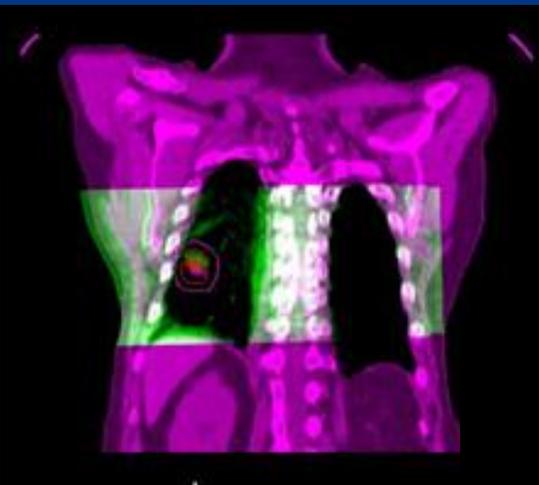
Detecteur de mouvements

Systeme de radiographie 2D KV

Systeme de radiographie 2D MV

Table 6 degrès de liberté

Contrôle scanner 3D kV



Doses tumeurs primitives



Centrale/ périphérique	Distance / paroi / GV	T	Taille GTV	Dose totale Isocentre (Gy)	Dose / fraction (Gy)	Isodose	Dose totale isodose	Nombre de séances	Jours de traitement
Centrale	> 5 cm GV	T1		60	20	80%	48 Gy	3	J1-4-8
Centrale	> 5 cm GV	T2	2-	60	15	80%	48 Gy	4	J1-4-8-11
Centrale	≤ 5 cm GV	T1-2	≤ 5 cm	60	7.5	80%	48 Gy	8	J1-4-8-11-15-18-22-25
Centrale		T2	> 5 cm	60	7.5	80%	48 Gy	8	J1-4-8-11-15-18-22-25
Périphérique	Paroi >	T1		75	25	80%	60 Gy	3	J1-4-8
Périphérique	Paroi <	T1		70	17,5	80%	56 Gy	4	J1-4-8-11
Périphérique	Paroi >	T2	2-	67,5	22,5	80%	54 Gy	3	J1-4-8
Périphérique	Paroi <	T2	2-	62,5	12,5	80%	50 Gy	5	J1-4-8-11-15
périphérique		T2	> 5 cm	60	7.5	80%	48 Gy	8	J1-4-8-11-15-18-22-25

BED = 105 Gy

Doses aux organes critiques



	1 fraction	3 fractions	4 fractions	5-8 fractions
Moelle	14 Gy	18 Gy (6 Gy / fr)	26 Gy (6,5 Gy /fr)	30 Gy (6 Gy / fr)
oesophage	15,4 Gy	30 Gy (10 Gy / fr)	30 Gy (7,5 Gy /fr)	32,5 Gy (6,5 Gy / fr)
Plexus brachial	17,5 Gy	21 Gy (7 Gy / fr)	27,2 Gy (6,8 Gy /fr)	30 Gy (6 Gy / fr)
Cœur-péricarde	22 Gy	30 Gy (10 Gy / fr)	34 Gy (8,5 Gy /fr)	35 Gy (7 Gy / fr)
Gros vaisseaux	37 Gy	39 Gy (13 Gy / fr)	49 Gy (12,25 Gy /fr)	55 Gy (11 Gy / fr)
Trachée/bronche	20,2 Gy	30 Gy (10 Gy / fr)	34,8 Gy (8,7 Gy /fr)	40 Gy (8 Gy / fr)
Cote	30 Gy	30 Gy (10 Gy / fr)	31,2 Gy (7,8 Gy /fr)	32,5 Gy (6,5 Gy / fr)
Peau	26 Gy	30 Gy (10 Gy / fr)	36 Gy (9 Gy /fr)	40 Gy (8 Gy / fr)
Estomac	12,4 Gy	27 Gy (9 Gy / fr)	30 Gy (7,5 Gy /fr)	35 Gy (7 Gy / fr)
Poumon	V20 < 10%	V20 < 10%	V20 < 10%	V20 < 10%

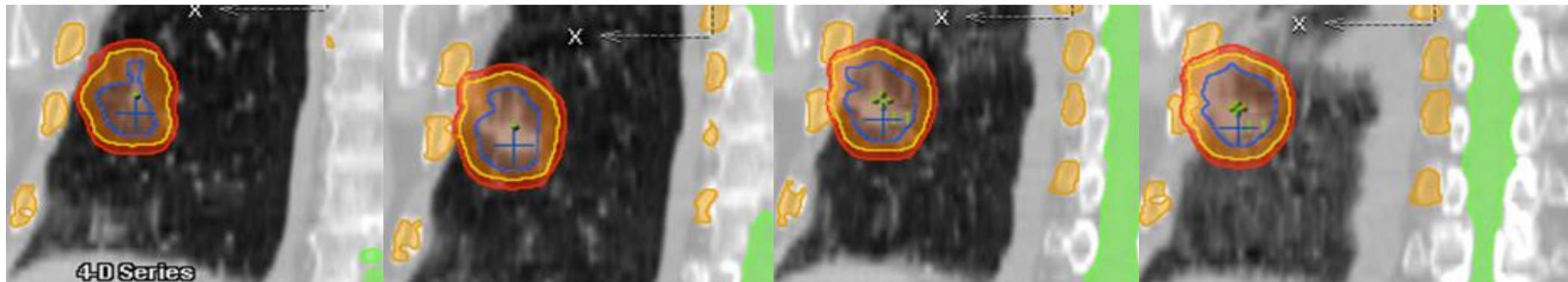
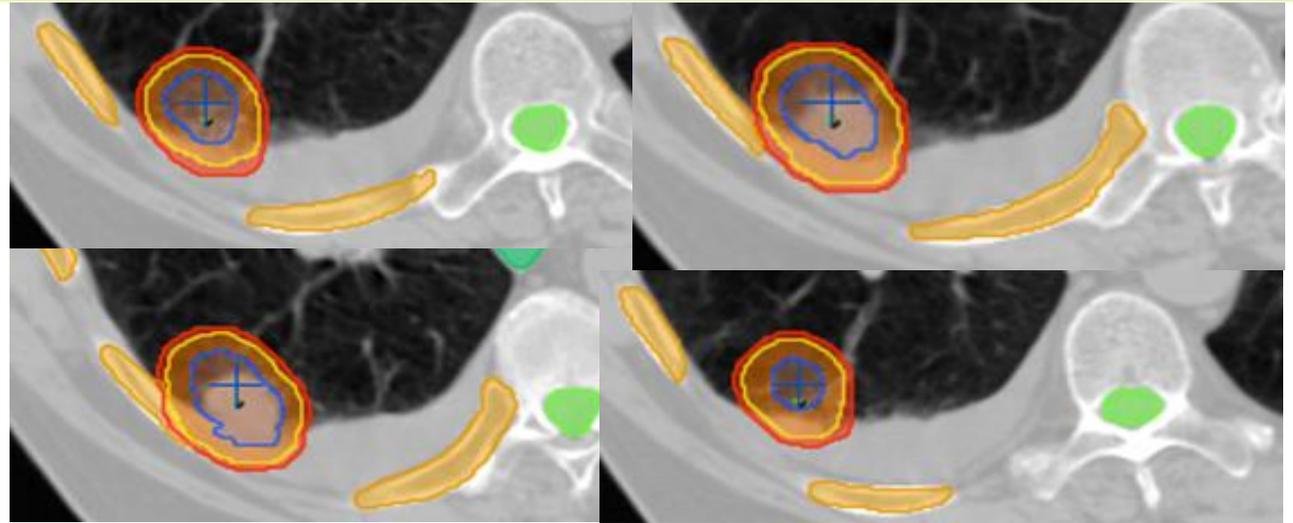
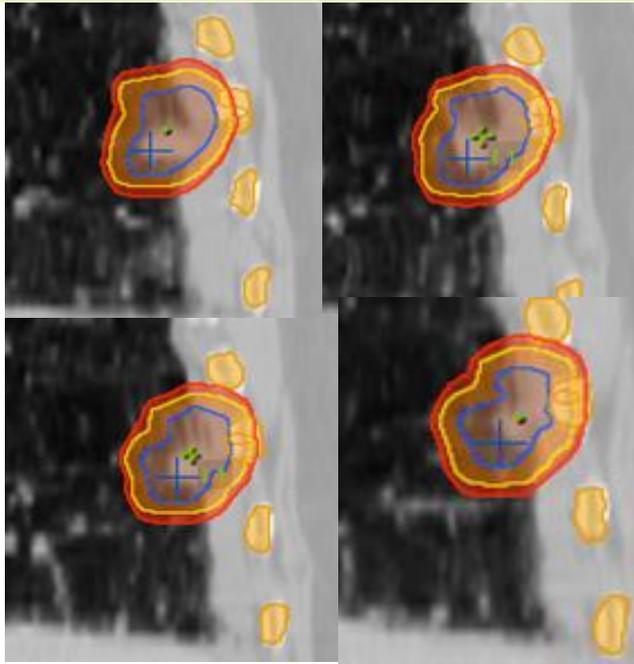


■ VOLUMES TUMEURS PRIMITIVES

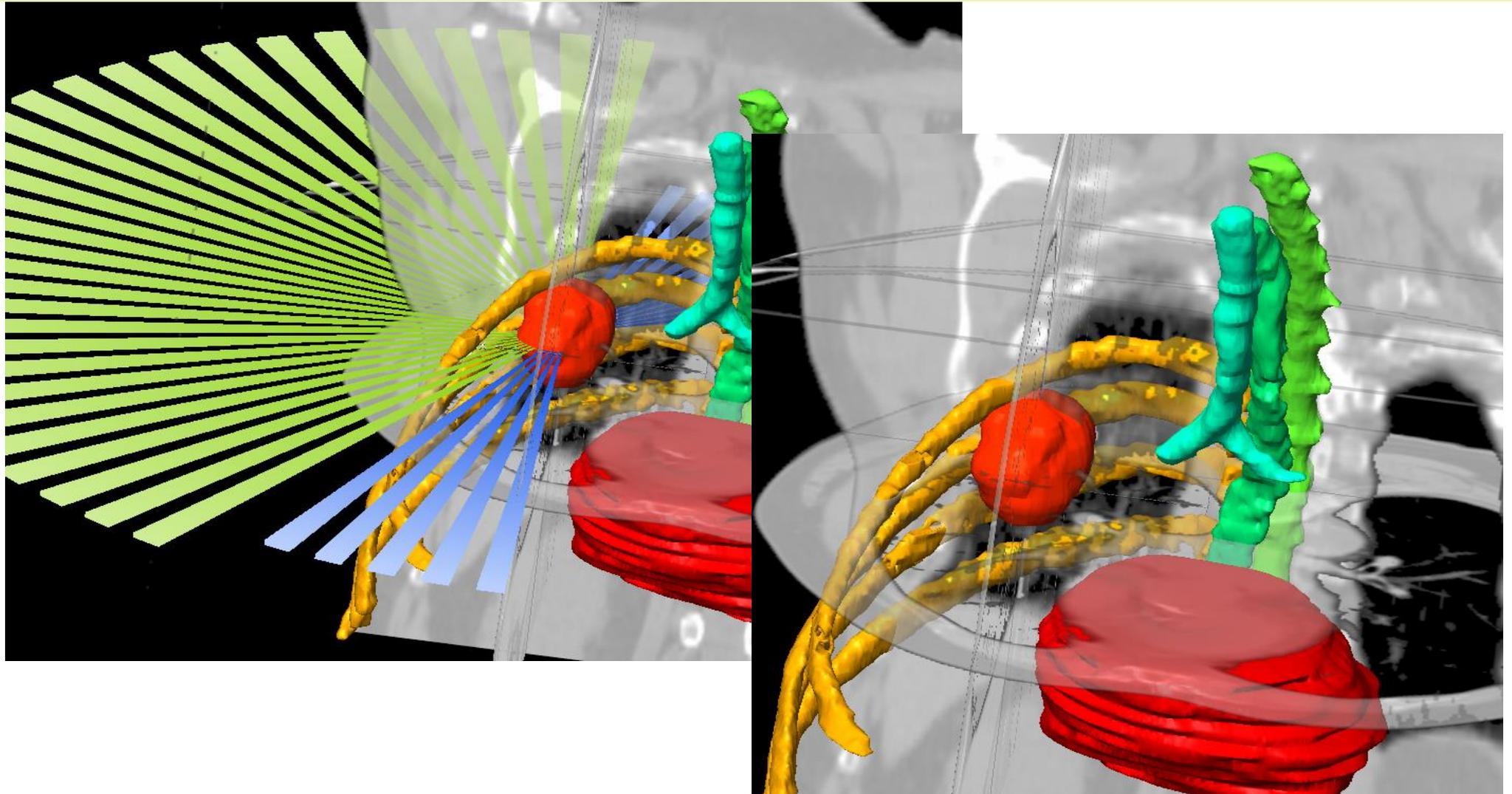
- Le GTV inclut les volumes des différents scanners correspond à l'ITV.
 - ⇒ Inspiré-expiré bloqués et libre
 - ⇒ Les deux scanners effectués pour les phases « gating »
 - ⇒ Les images des phases des scanners 4D conservés

- $PTV = CTV + 2 \text{ mm}$
- $CTV = GTV + 6 \text{ mm}$ (carcinome épidermoïde)
- $CTV = GTV + 8 \text{ mm}$ (adénocarcinome)
- $CTV = GTV + 5 \text{ mm}$ (autre anatomopathologie)

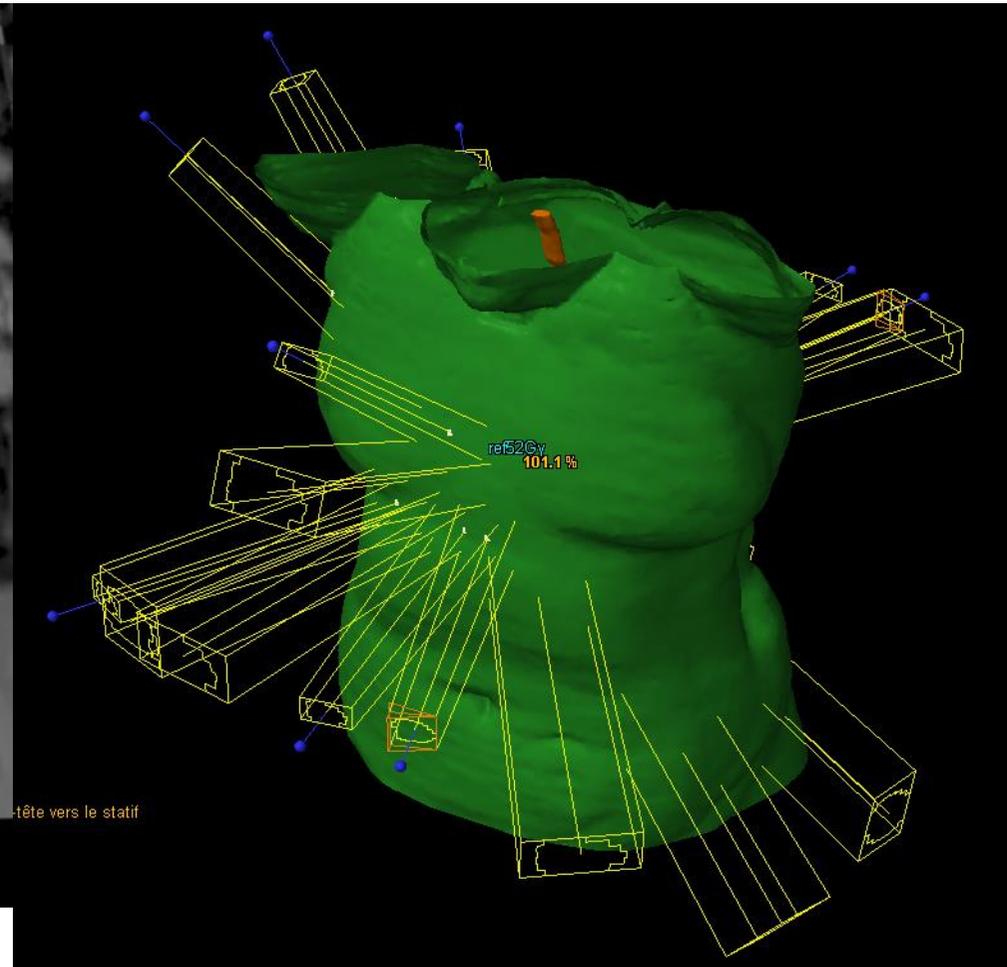
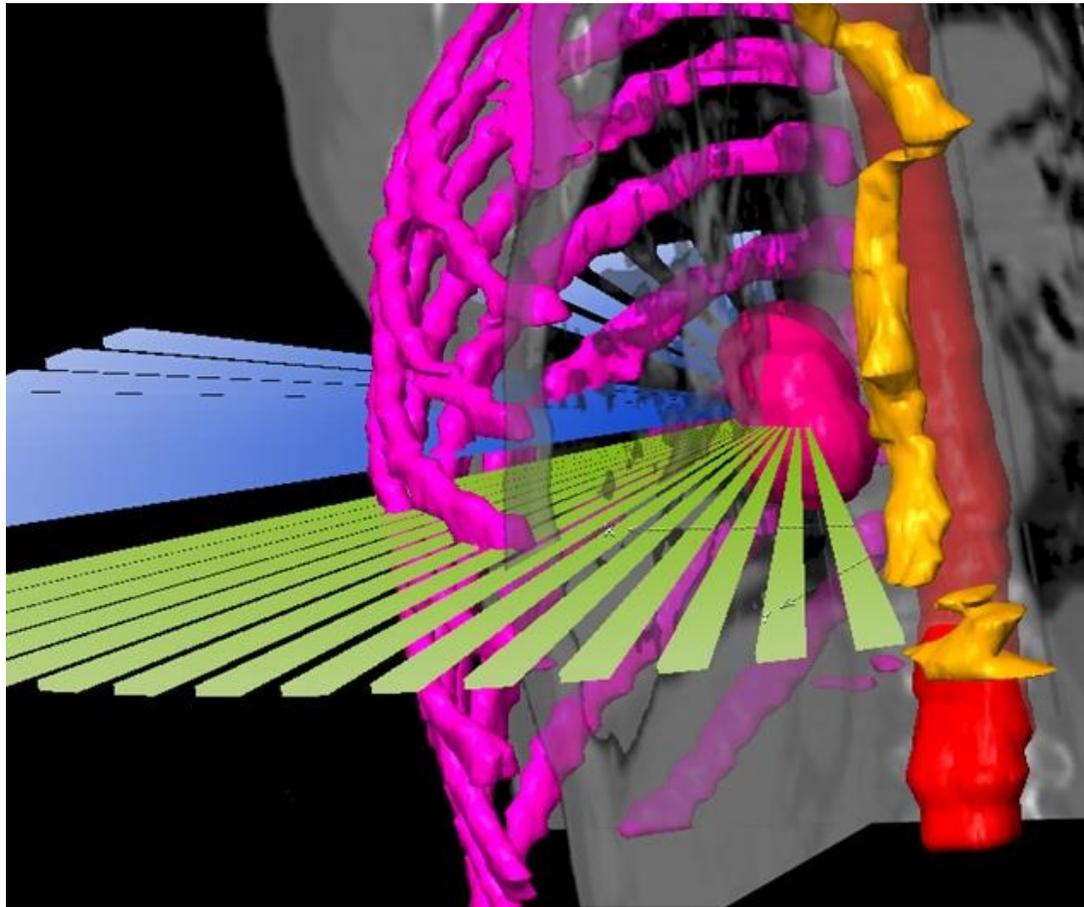
Irradiation d'un adénocarcinome thoracique



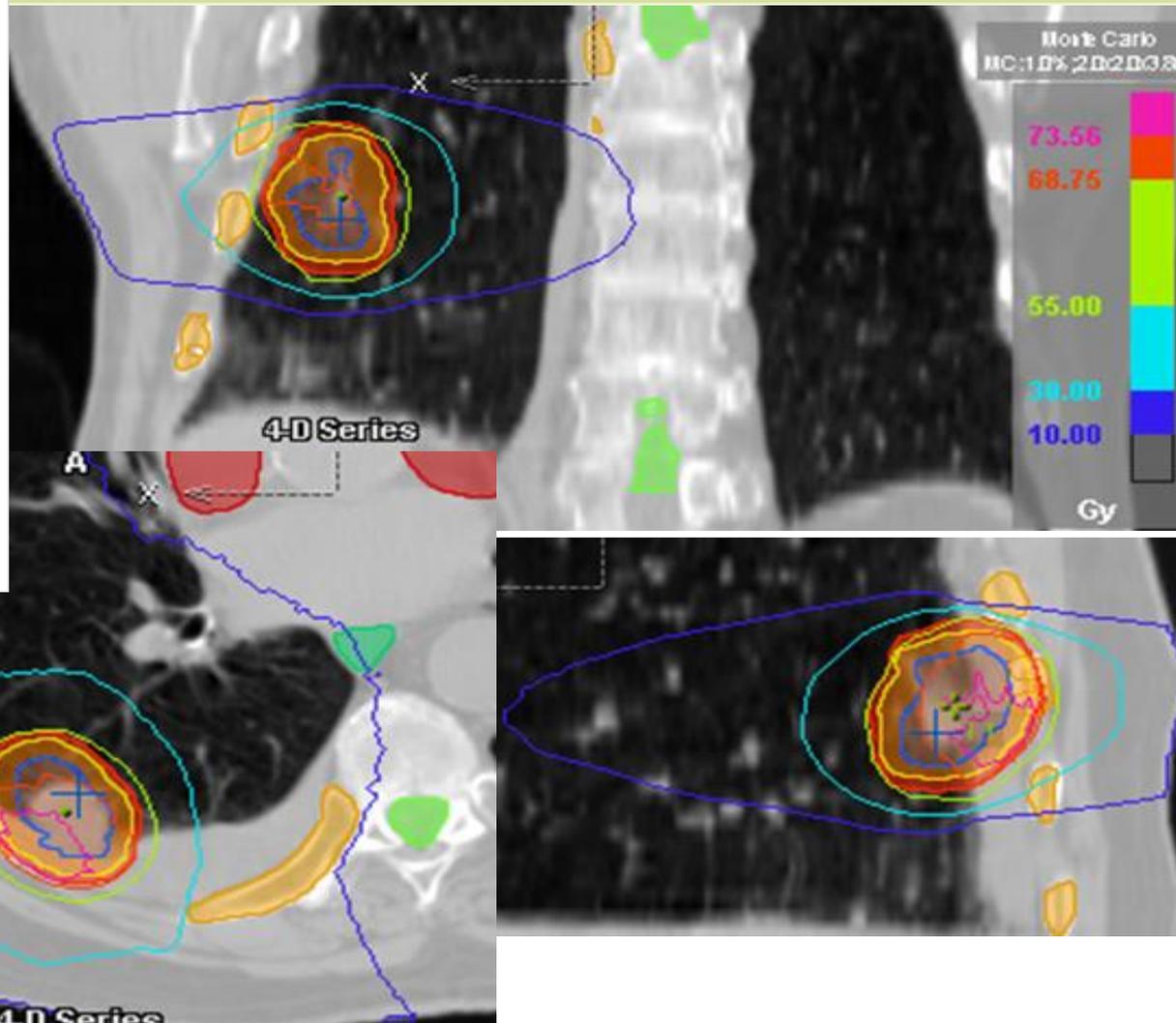
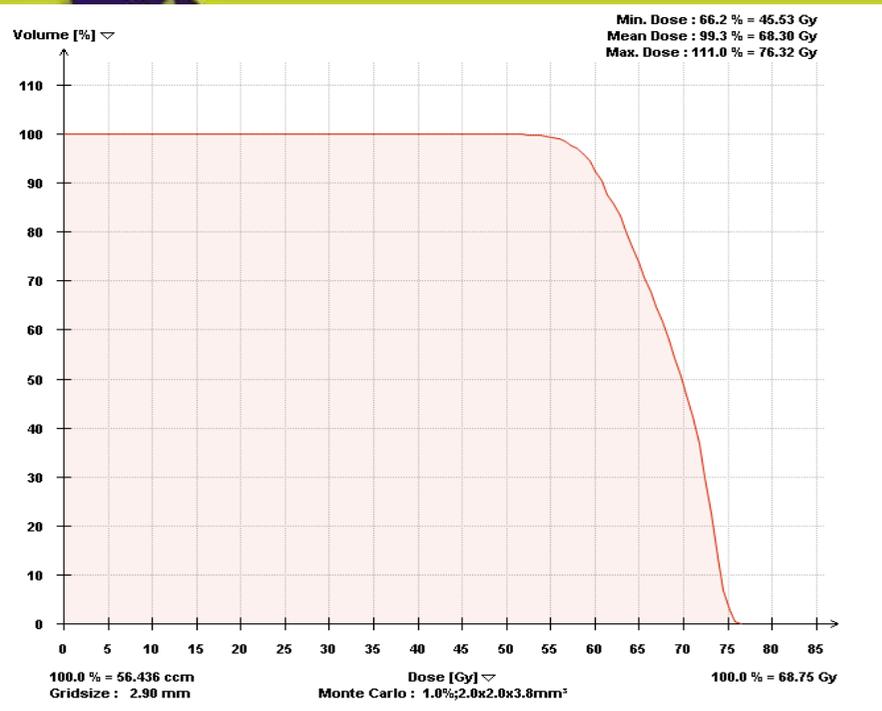
Faisceauologie



Multiples porte d'entrée



Dosimétrie







Resultats d'une serie de strasbourg



- De 2011 à 2014: 190 patients traités pour une stéréotaxie pulmonaire
- Revue de 38 patients avec 41 lésions
- Tumeur primitive ou tumeur secondaire

Critères	Primitif	Rechute	Total
Lésions traitées (N)	24	17	41
Patients (N)	23	16	38
Age (médiane)	76 (65-84)	71 (64-87)	75 (64-87)
Sexe H/F	19/4	15/1	33/5
BPCO (N)	22	10	32

?

- Stade BPCO : 9 cas stade 1-2; 5 cas stade 3-4



- Une moitié des patients ont eu une biopsie
- Stade IA en majorité
- SCC majoritaire

Critères	Primitif	Rechute	Total
Biopsie (#)	17	5	22
Histologie			
SCC	13	9	22
ADK	4	5	9
autre	7	3	10
Stade			
IA	17	10	27
IB	7	4	11
Autre	0	3	3
Localisation			
Droite	12	7	32
Gauche	12	8	20
Lobes inférieurs	9	8	17

Volume et doses de traitement



■ Dose reçue > 100 Gy BED

Critères [?]	Primitif [?]	Rechute [?]	Total [?]
Volume_{PTV}(cm³)[?]	[?]	[?]	[?]
Moyenne [?]	55 [?]	58 [?]	56 [?]
médiane [?]	49 [?] (16-152) [?]	42 [?] (15-250) [?]	47 [?] (15-250) [?]
Dose(Gy)[?]	[?]	[?]	[?]
Moyenne [?]	60 [?]	60 [?]	60 [?]
médiane [?]	60 [?] (52.5-68.75) [?]	60 [?] (60-68.75) [?]	60 [?] (52.5-68.75) [?]
BED_{prescrit}(Gy)[?]	[?]	[?]	[?]
Moyenne [?]	108 [?]	117 [?]	112 [?]
médiane [?]	105 [?] (92-163) [?]	105 [?] (105-219) [?]	105 [?] (92-219) [?]
BED_{Max}reçue[?]	[?]	[?]	[?]
Moyenne [?]	115 [?]	122 [?]	118 [?]
médiane [?]	100 [?] (98-192) [?]	112 [?] (108-229) [?]	100 [?] (98-229) [?]

[?]



Suivi médian de 16.5 mois (6-27 mois)

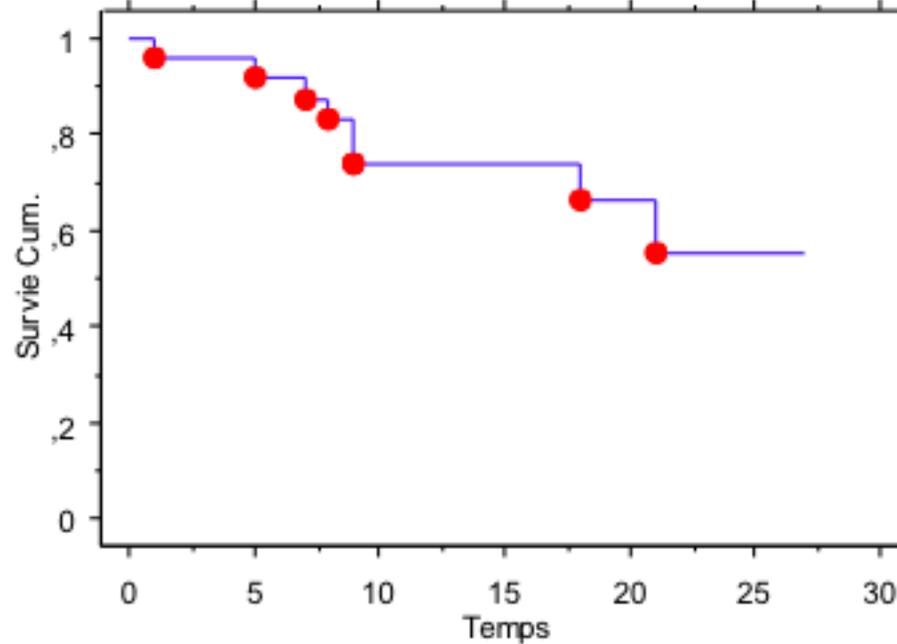
Taux de contrôle local de 100% à 12 et 18 mois

Critères	Primitif	Rechute	Total
1er événement	1	1	2
récidive locale	0	3	3
récidive ganglionnaire	1	2	3
métastases	3	1	4
décès	4	4	8
pas de récidive	16	7	23
Tous les événements	24	18	42
récidive locale	0	3	3
récidive ganglionnaire	2	3	5
métastases	3	1	4
décès	5	5	10

Survie sans progression

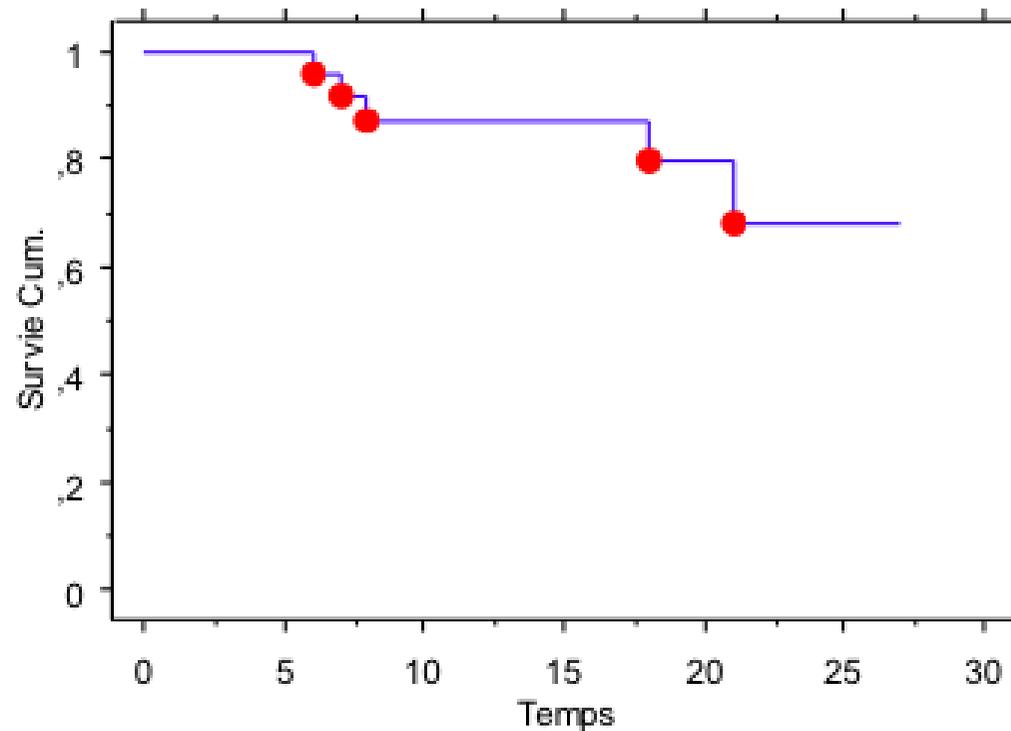


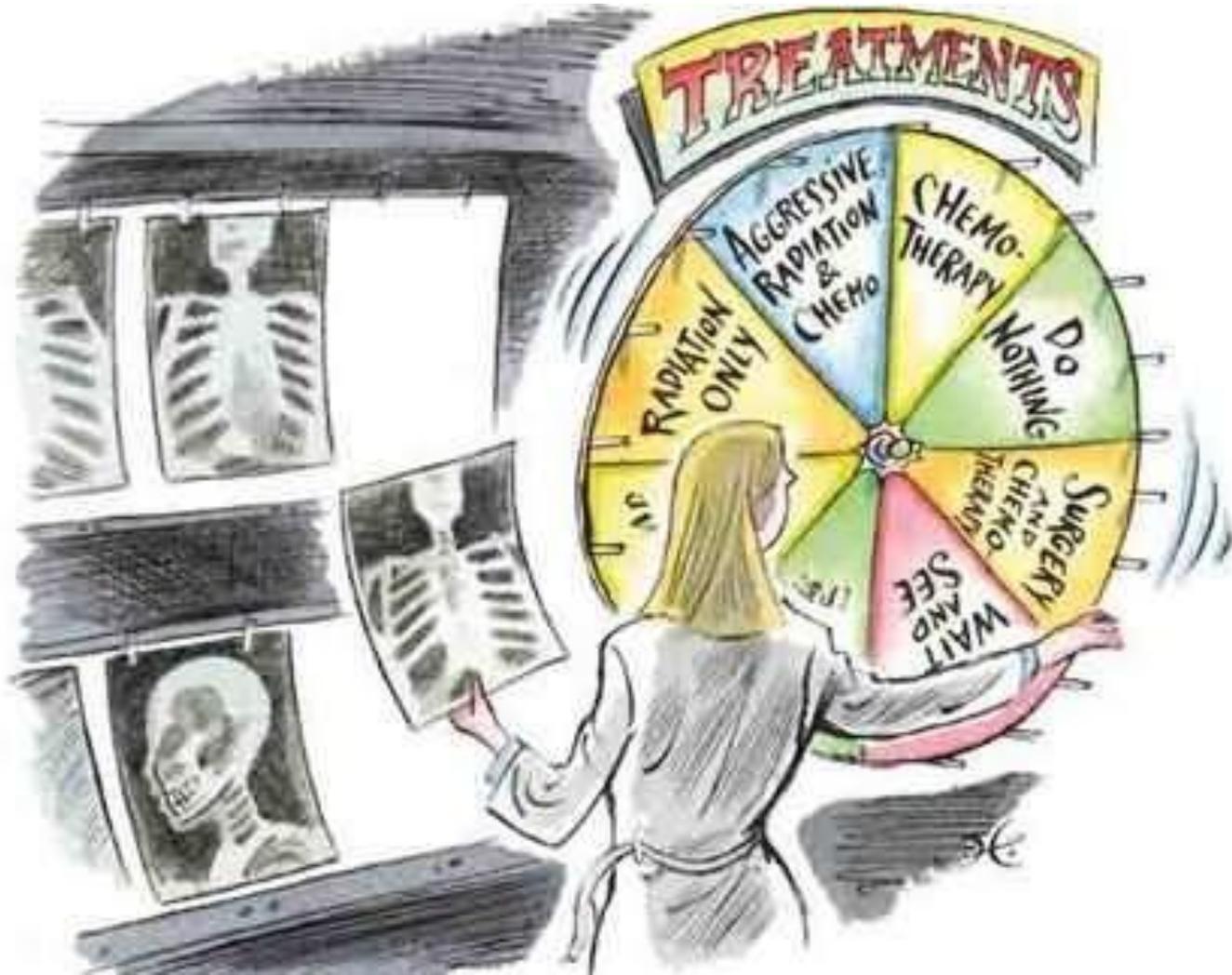
- SSP médiane : non atteinte
- SSP 12 mois : 74%
- SSP 18 mois : 67%





- **Médiane Survie globale : non atteinte**
- **Survie globale 12 mois : 87%**
- **Survie globale 18 mois : 79%**





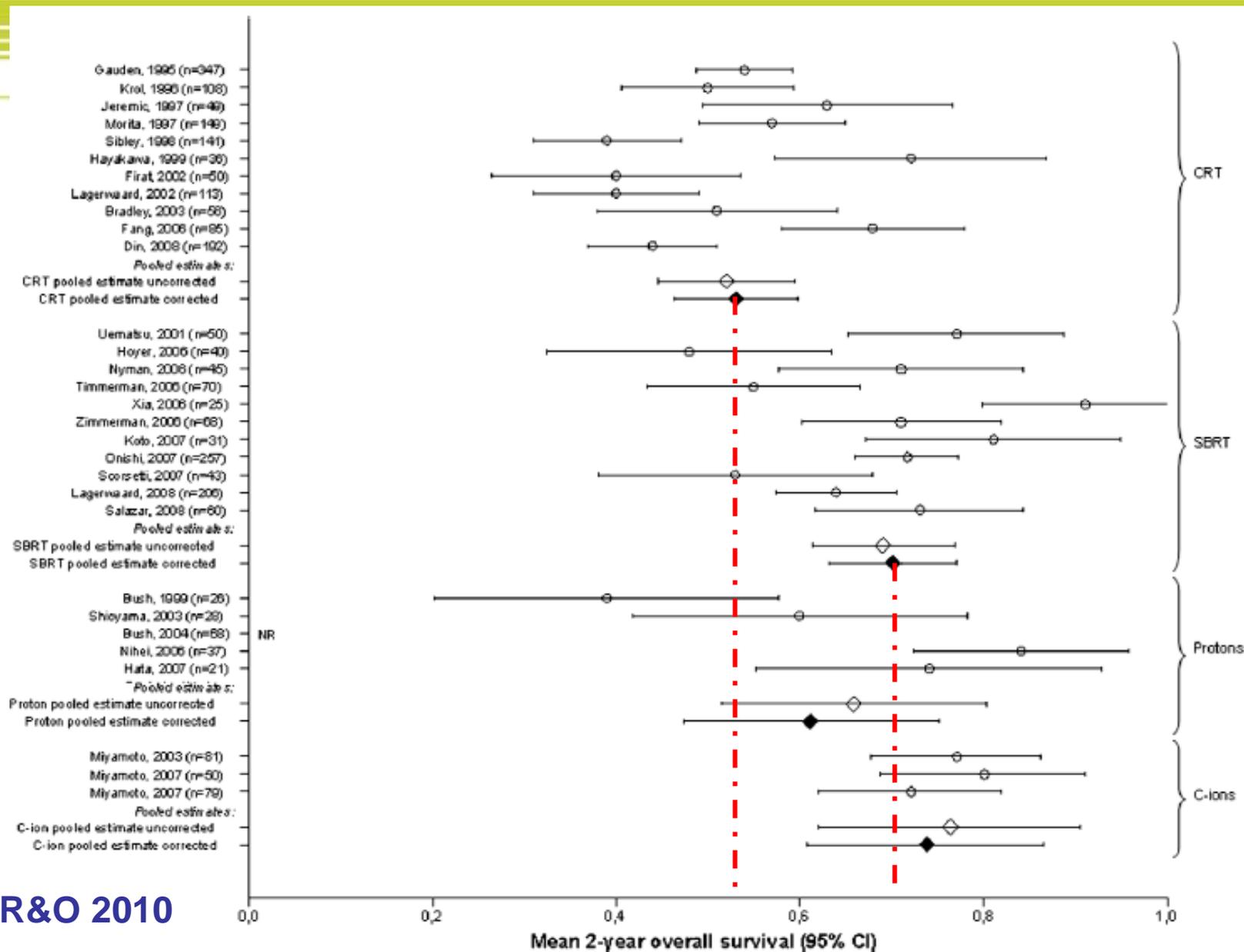


■ Délai de surveillance médian

- ≤ 12 mois: 3 séries
- 13-24 mois: 16 séries
- > 24 mois: 11 séries

■ Contrôle local

- 1 an: 5 séries : 76 à 100%
 - 2 ans: 19 séries: < 70% : 1 série
 - 71-80%: 4 séries
 - 81-90%: 9 séries
 - 91-99%: 7 séries
 - 100%: 2 séries
 - 3 ans: 6 séries: 78-96%
- } 18 séries



Métaanalyse survie globale et survie spécifique



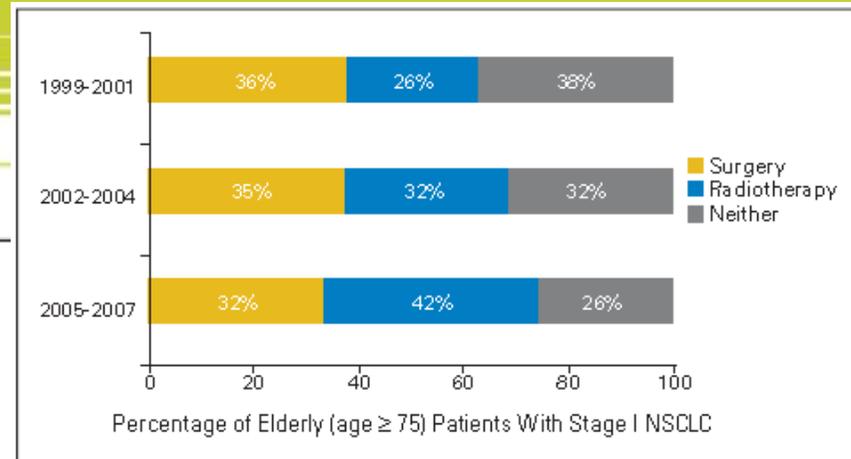
Treatment	2-year overall survival	(95% CI)
CRT	0.531	(0.464-0.599)
SBRT	0.702	(0.633-0.770)
Protons	0.612	(0.474-0.750)
Carbon-ions	0.737	(0.609-0.864)
<u>2-year disease-specific survival</u>		
CRT	0.674	(0.587-0.761)
SBRT	0.834	(0.751-0.917)
Protons	0.740	(0.607-0.874)
Carbon-ions	0.815	(0.700-0.930)

Treatment	5-year overall survival	(95% CI)
CRT	0.195	(0.148-0.242)
SBRT	0.421	(0.341-0.501)
Protons	0.397	(0.245-0.550)
Carbon-ions	0.421	(0.322-0.520)
<u>5-year disease-specific survival</u>		
CRT	0.435	(0.311-0.559)
SBRT	0.627	(0.500-0.754)
Protons	0.521	(0.319-0.724)
Carbon-ions	0.643	(0.486-0.801)

Impact de la RTCS sur le traitement des patients âgés



Patients age ≥ 75 years from North Holland diagnosed with stage I NSCLC between 1999 and 2007 with no prior history of lung cancer (N = 875)



Period A: 1999-2001

Surgery (n = 99)
Radiotherapy (n = 71)
Neither (n = 104)

Dead (n = 254)
Alive (n = 20)

Period B: 2002-2004

Surgery (n = 90)
Radiotherapy (n = 82)
Neither (n = 82)

Dead (n = 219)
Alive (n = 35)

Period C: 2005-2007

Surgery (n = 110)
Radiotherapy (n = 146)
Neither (n = 91)

Dead (n = 196)
Alive (n = 151)

1999-2007

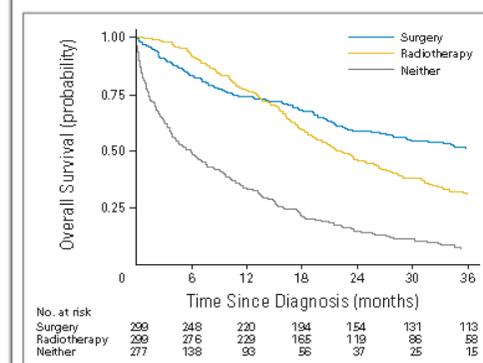
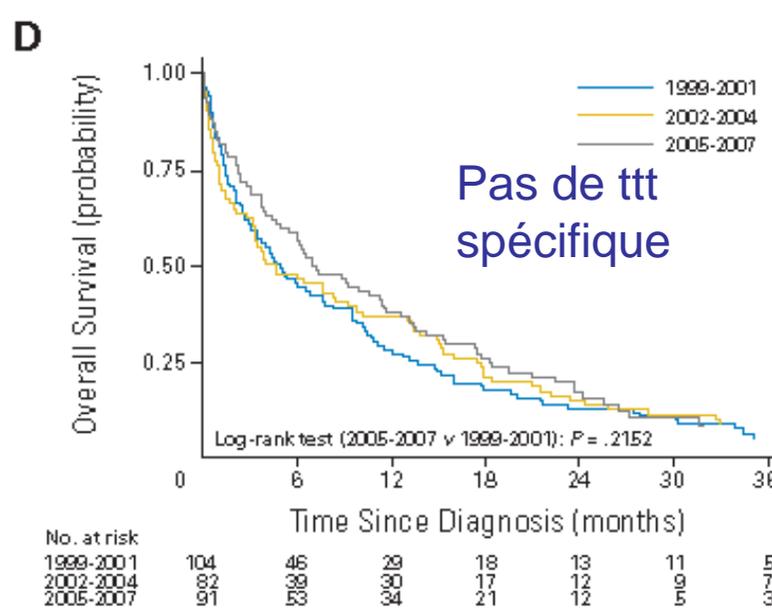
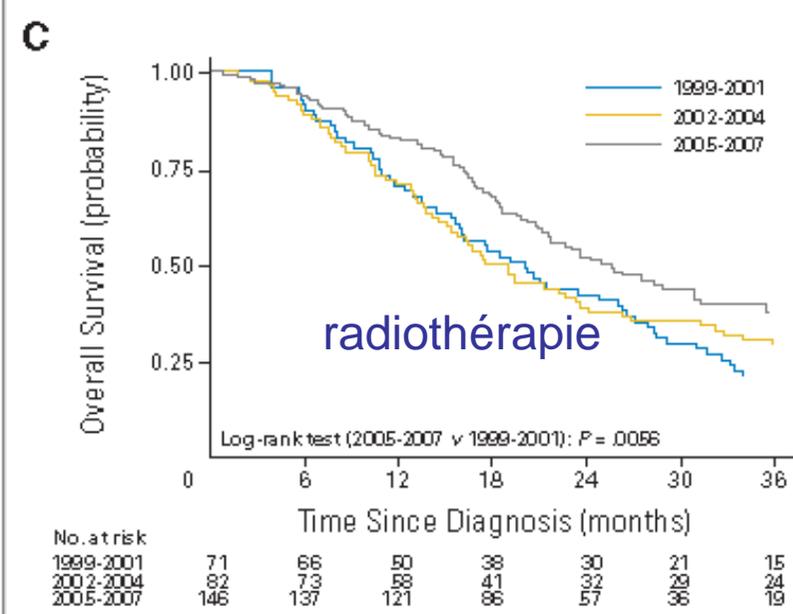
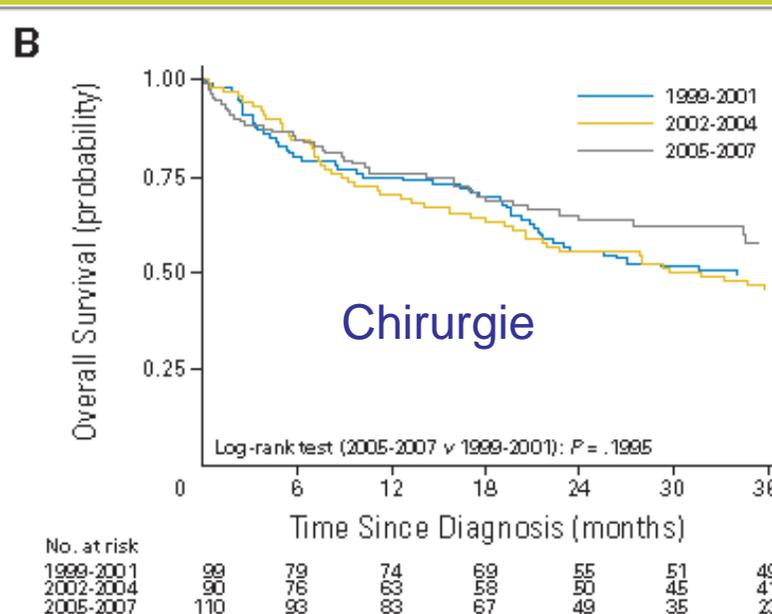
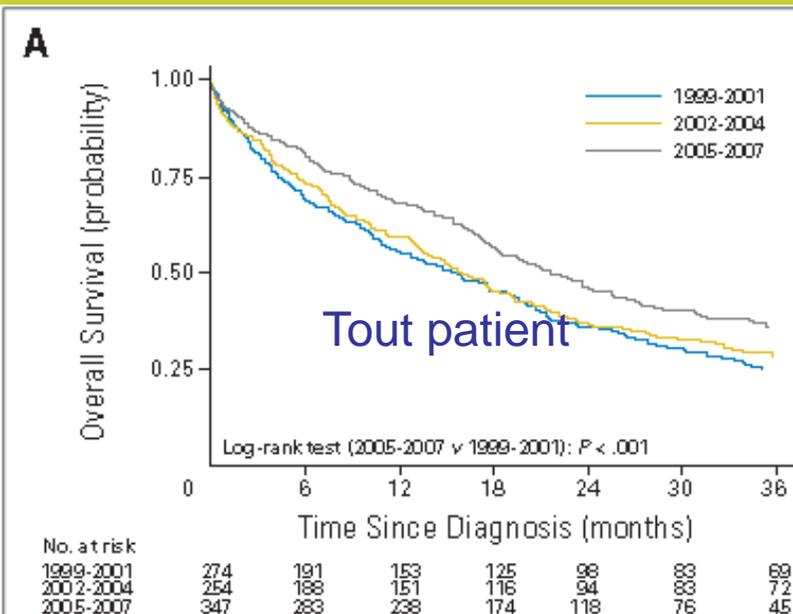
875 patients > 75 ans

Stade I pulmonaire

Augmentation de la prise en charge du nombre de patient par la RT : arrivée de la RTCS

Di Palma JC0 2010; 28: 5153

Survies

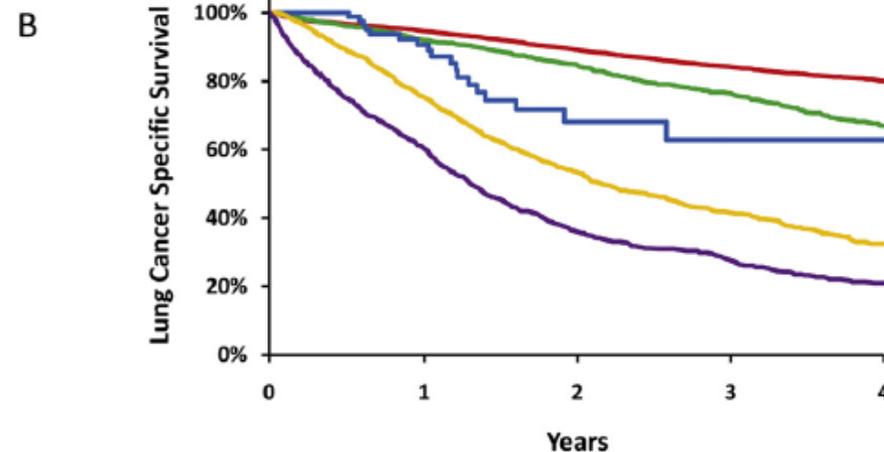
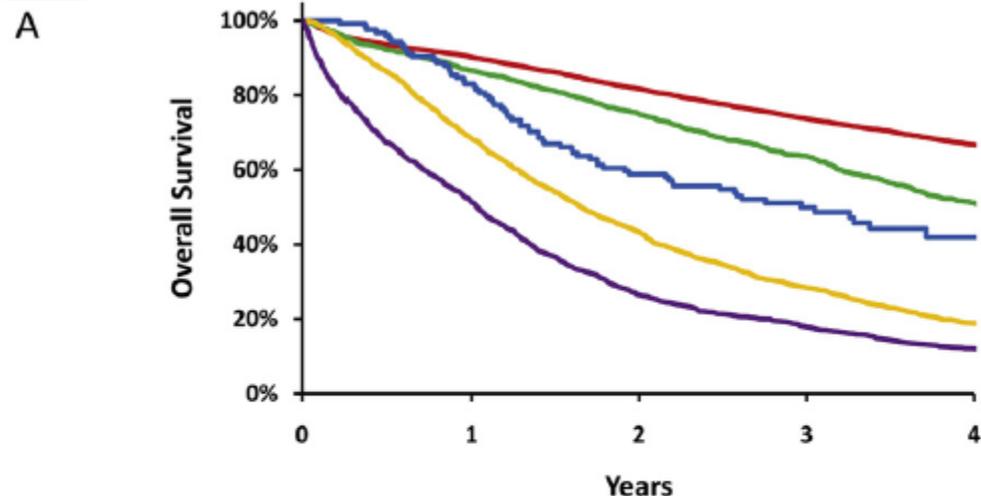


Impact de la RTCS sur le traitement des patients âgés



Variable	Overall cohort n = 10,923 n (%)	SABR n (%)	Conventional radiation n (%)	Sublobar resection n (%)	Lobectomy n (%)	Observation n (%)	P > χ^2
Sociodemographics							
Age, y							
66-69	1939 (18)	11 (9)	163 (10)	234 (18)	1408 (22)	123 (9)	<.001
70-74	3043 (28)	20 (16)	338 (21)	362 (28)	2055 (31)	28 (19)	
Tumor characteristics							
Tumor size							
≤2.0 cm	4393 (40)	48 (39)	437 (27)	820 (64)	2723 (42)	365 (26)	<.001
2.1-3.0 cm	3595 (33)	48 (39)	576 (36)	316 (25)	2188 (34)	467 (34)	
3.1-5.0 cm	2935 (27)	28 (23)	600 (37)	141 (11)	1620 (25)	546 (40)	
Histology							
NSCLC, NOS	1389 (13)	34 (27)	475 (29)	84 (7)	373 (6)	423 (31)	<.001
Treatment characteristics							
Number of lymph nodes sampled							
0	4160 (38)	>110 (>90)	1552 (96)	736 (58)	432 (7)	1321 (96)	<.001
1 or more	6741 (62)	<11 (<10)	55 (4)	538 (42)	6095 (93)	49 (4)	
Unknown	22 (<1)						

survives



Number at Risk					
	0	1	2	3	4
Lobectomy	6531	5338	3321		
Sublobar Resection	1278	958	488		
SBRT	124	73	14		
Conventional Rad.	1614	702	229		
No Treatment	1378	366	128		

Number at Risk					
	0	1	2	3	4
Lobectomy	6531	3783	1824		
Sublobar Resection	1278	647	262		
SBRT	124	17	<11		
Conventional Rad.	1614	492	118		
No Treatment	1378	251	64		

Comparison	Overall survival			Lung cancer-specific survival		
	HR	95% CI	$P > \chi^2$	HR	95% CI	$P > \chi^2$
Lobectomy vs SABR*	0.71	(0.45-1.12)	.14	1.00	(0.40-2.52)	>.99
Sublobar resection vs SABR	0.82	(0.53-1.27)	.38	2.14	(0.87-5.26)	.10
Conventional XRT vs SABR	1.97	(1.31-2.96)	.001	1.56	(0.67-3.59)	.30
Adj for age and grade	1.96	(1.28-3.00)	.002	1.59	(0.67-3.80)	.30
Observation vs SABR	2.10	(1.37-3.08)	<.001	3.88	(1.78-8.43)	<.001
Adj for tumor size	2.03	(1.34-3.07)	<.001	3.90	(1.76-8.61)	<.001

Abbreviations: adj = adjustment; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; SABR = stereotactic ablative radiation; XRT = radiation therapy.

* SABR is the referent group for all comparisons.

Faut il une anatomopathologie?



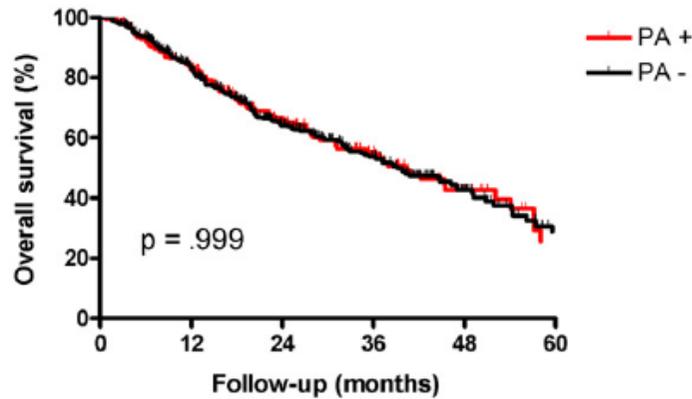
- 591 patients

	Clinical diagnosis No. (%)	Pathological diagnosis No. (%)	<i>p</i> - Value
Gender			N.S.
Male	233 (61)	122 (58)	
Female	149 (39)	87 (42)	
Age (in years, median)	74 (range 47–91)	74 (range 47–90)	N.S.
Stage			<i>p</i> < .001
T1N0M0	232 (61)	83 (40)	
T2N0M0	150 (39)	126 (60)	
Diameter (mm, mean)	28.4 mm (range 10–89)	34.2 mm (range 11–80)	<i>p</i> < .001

Three-year endpoints	Clinical diagnosis (%)	Pathological diagnosis (%)	<i>p</i> - Value
Overall survival	53.7	55.4	.999
Local control	91.2	90.4	.982
Regional control	88.1	90.3	.947
Distant control	73.0	79.6	.980



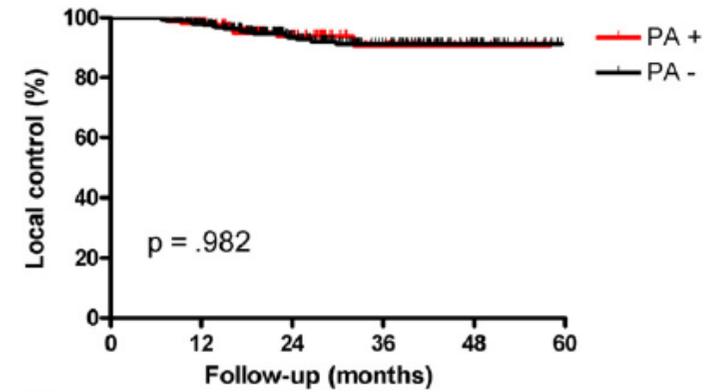
Overall survival PA+ vs PA-



Pts at risk

PA + :	209	141	85	54	22	8
PA - :	382	255	148	90	42	15

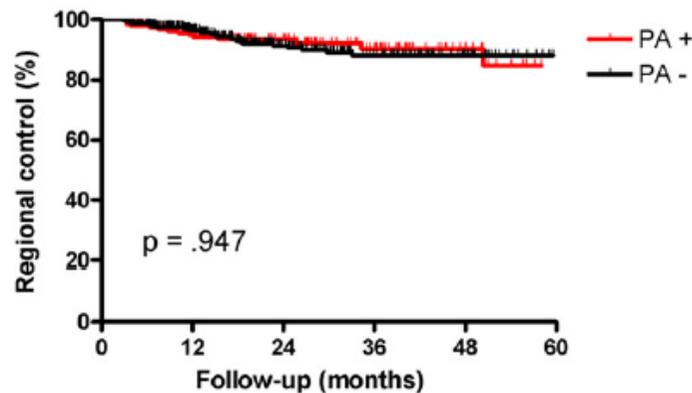
Local control PA+ vs PA-



Pts at risk

PA + :	209	136	81	50	22	8
PA - :	382	248	143	85	40	14

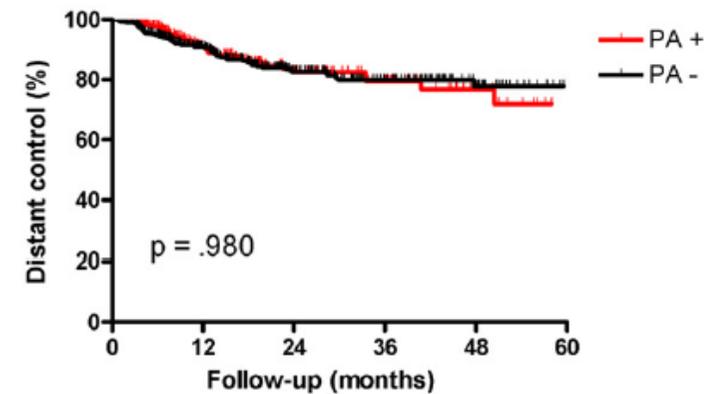
Regional control PA+ vs PA-



Pts at risk

PA + :	209	136	81	50	22	8
PA - :	382	248	143	85	40	14

Distant control PA+ vs PA-



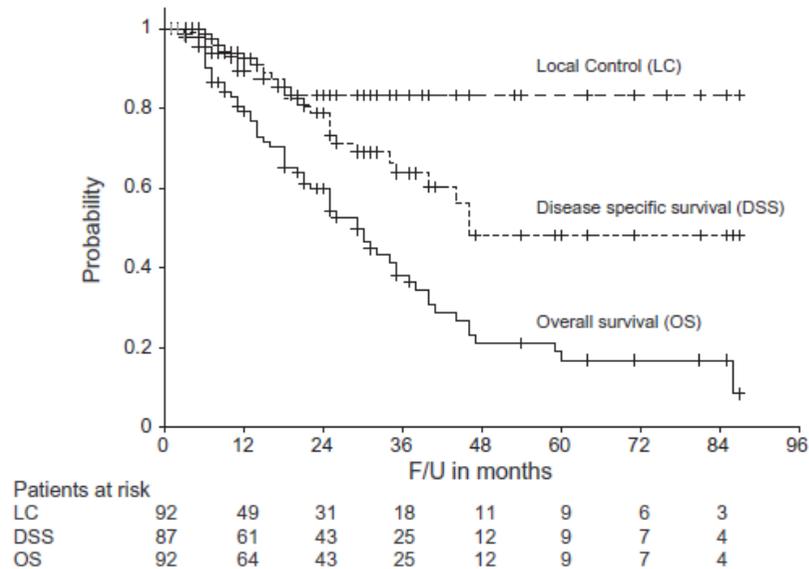
Pts at risk

PA + :	209	140	77	50	22	8
PA - :	382	243	140	85	39	14

Les sites préférentiels de rechute

■ 92 patients stade I

- Contrôle local à 1, 3 et 5 ans : 89; 83; 83%
- Toutes les rechutes locales dans les 19 mois
- Toutes les rechutes locales chez des patients classés T2



	Localization	Patients	%
Site of first recurrence			
	Local (total/local only)	10/4	10.9/4.3
	Regional (total/regional only)	15/7	16.3/7.6
	Distant (total/distant only)	19/13	20.7/14.1
Cause of death		59	
Lung cancer			
	Local progression	3	5.1
	Regional progression	4	6.7
	Distant progression	18	30.5
Not related to lung cancer		29	49.2
Unknown		5	8.5

Sites de rechutes



Etude	Local	ganglionnaire	<u>métastatique</u>
CALGB 39904	8%	5%	18% (T2 - 30%)
Grills	8%	==	26%
VU	4%	9%	23% (2-yr)
Nagata	3%	~ 8%	20%
RTOG 0236	3%	5%	22% (3-yr) (T2 - 47%)

Traitement adjuvant ?

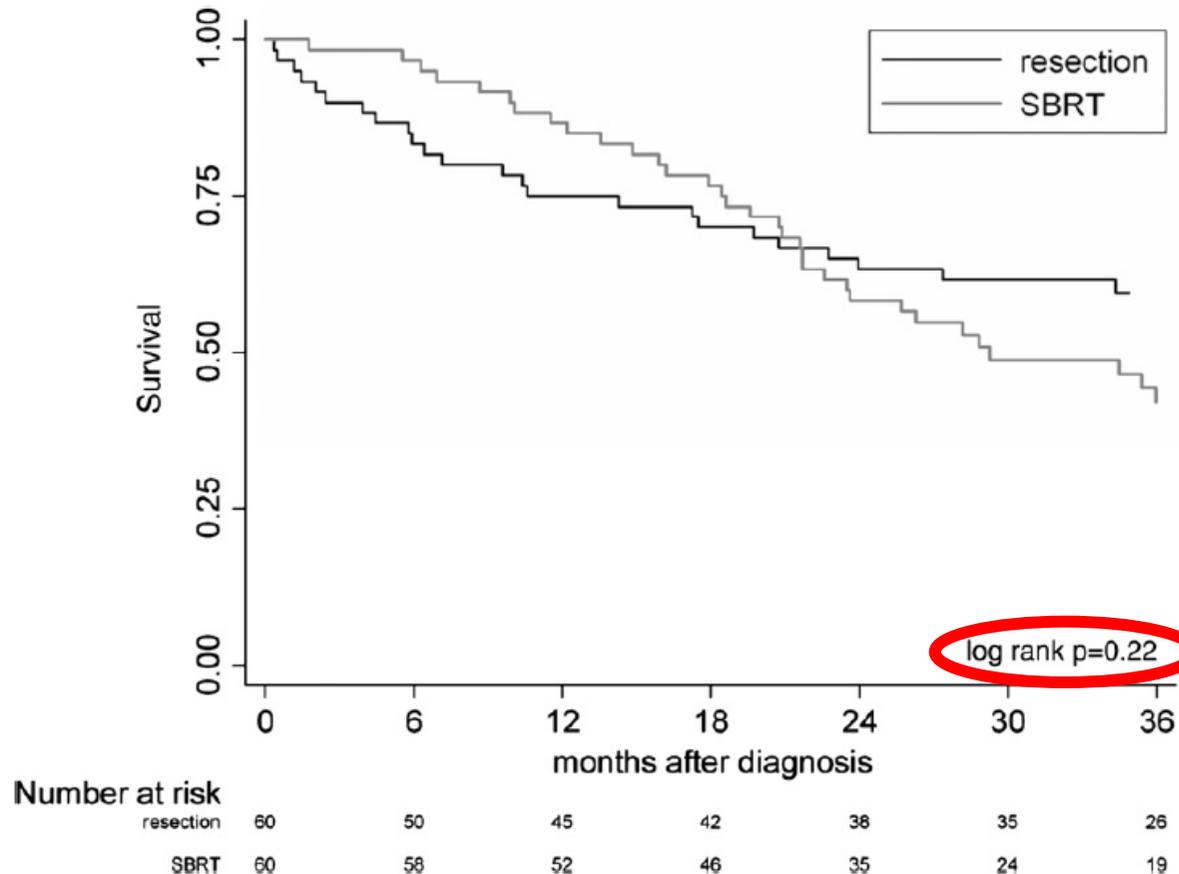


- Analyse comparative, 2 centres de RT ST et 17 centres chirurgie
- Patients appariés, > 75 ans
- Suivi médian 47 mois

Parameter	Matched patients	
	Surgery <i>n</i> = 60	SBRT <i>n</i> = 60
Age (median, IQR)	79 (76–80)	79 (76–81)
Sex		
Male	40 (67%)	40 (67%)
Female	20 (33%)	20 (33%)
<i>cT-stage</i>		
cT1	39 (65%)	39 (65%)
cT2	21 (35%)	21 (35%)
<i>Pathological confirmation</i>		
Yes	All	28 (47%)
No		32 (53%)

Survie globale

	Chirurgie	RT-ST
Mortalité 30 jours	8,3%	1,9%
OS 1 an	75%	87%
OS 3 ans	60%	42%





"It doesn't cure anything, but the side effects are out of this world."



- **Grade ≥ 2**
 - **Asthénie** **10-30 %**
 - **Pneumopathie :** **3-10%**
 - **Douleurs paroi thoracique :** **5%**
 - **Fracture costale:** **rare**
 - **Dyspnée :** **rare**
 - **Nausée :** **rare**
 - **œsophagite**
 - **Hémorragie**
 - ⇒ **Tumeur centrale** **< 1%**

Métanalyse effets secondaires



Treatment	N events	N at risk	Proportion	(95% CI ^{**})
<i>Pneumonitis grade 3/4</i>				
CRT	2	867	0.0023	(0.0003–0.0083)
SBRT	16	800	0.0200	(0.0115–0.0323)
Protons	1	126	0.0079	(0.0002–0.0434)
Carbon-ions	3	210	0.0143	(0.0030–0.0412)
<i>Irreversible dyspnoea grade 3/4</i>				
CRT	5	980	0.0051	(0.0017–0.0119)
SBRT	6	769	0.0078	(0.0029–0.0169)
Protons	0	58	0.0000	(0.0620)
Carbon-ions	0	210	0.0000	(0.0170)

N events	N at risk	Proportion	(95% CI ^{**})
<i>Oesophagitis grade 3/4</i>			
1	831	0.0012	(0.0000–0.0067)
2	840	0.0024	(0.0003–0.0086)
0	126	0.0000	(0.0290)
nr	nr	-	-
<i>Treatment-related death (grade 5)</i>			
1	980	0.0010	(0.0000–0.0057)
6	870	0.0069	(0.0025–0.0150)
0	126	0.0000	(0.0290)
0	210	0.0000	(0.0170)

TAKE HOME MESSAGE



- **Traitement de référence : CHIRURGIE**

- **SBRT : option thérapeutique non chirurgicale à visée curative**
 - **Technique rigoureuse**
 - **Contrôle local très satisfaisant > 90%**
 - **Récidive : métastatique : IMPACT sur la SURVIE GLOBALE**
 - ⇒ **Traitement systémique adjuvant ?**
 - **Surveillance +++**