



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Recordad : chapitre 20

## Radiothérapie des cancers primitifs du poumon

### Radiotherapy for primary lung carcinoma

P. Giraud<sup>a,\*</sup>, T. Lacornerie<sup>c</sup>, F. Mornex<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Service d'oncologie radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

<sup>b</sup> Université Paris-Descartes, Paris-Cité Sorbonne, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

<sup>c</sup> Service de physique médicale, centre Oscar-Lambret, 3, avenue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France

<sup>d</sup> EMR 3738, université Claude-Bernard Lyon 1, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

<sup>e</sup> Département de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France



#### INFO ARTICLE

##### Mots clés :

Cancer du poumon  
Radiothérapie  
Chimioradiothérapie  
Asservissement respiratoire  
Radiothérapie stéréotaxique

##### Keywords:

Lung carcinoma  
Radiotherapy  
Chemoradiotherapy  
Respiratory gating  
Stereotactic radiotherapy

#### RÉSUMÉ

Les indications, doses, techniques de radiothérapie, association à une chimiothérapie concomitante, des cancers primitifs du poumon sont présentées. Les recommandations de délimitation des volumes cibles et organes à risques sont détaillées.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Indication, doses, technique of radiotherapy and concomitant chemotherapy, for primary lung carcinoma are presented. The recommendations for delineation of the target volumes and organs at risk are detailed.

© 2016 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Avec une estimation à plus de 30 000 nouveaux cas par an, le cancer du poumon est au quatrième rang des cancers les plus fréquents en France [1]. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans. Près de 85 % de ces cancers sont des formes dites « non à petites cellules » et représentent ainsi l'histologie prédominante. Le facteur de risque principal de ce type de cancer est le tabagisme. La survie de ce cancer est fortement corrélée avec le stade de la maladie lors de son diagnostic et de sa prise en charge. Tous stades confondus, le taux de survie relative à 5 ans est estimé à environ 14 % [2]. Pour les cancers diagnostiqués alors qu'ils sont localisés, donc le plus souvent accessibles à un traitement local (chirurgie, radiothérapie en conditions stéréotaxiques), le taux de survie à 5 ans peut atteindre 50 %. Mais du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la majorité des patients sont d'emblée atteints d'une maladie localement évoluée ou métastatique. Chez ces patients, la radiothérapie, le plus souvent associée

à une chimiothérapie, est le traitement de référence. La radiothérapie classique donne des résultats décevants, y compris pour des tumeurs de faible stade. Le taux de contrôle local à 5 ans est de 30 à 50 % et celui de survie globale de 10 à 30 %. En outre, les effets secondaires aigus et chroniques restent fréquents, particulièrement les effets secondaires pulmonaires, qui peuvent entraîner une altération de la fonction respiratoire. Récemment, pour les cancers de stade I surtout, les progrès en robotique et en informatique ont permis d'optimiser la radiothérapie et d'utiliser de nouvelles techniques plus précises, mais toutefois plus complexes, dont les premiers résultats sont prometteurs [3].

### 1. Radiothérapie des tumeurs pulmonaires non à petites cellules

#### 1.1. Indications de la radiothérapie

Les indications thérapeutiques sont présentées dans les Standards-options-recommandations (SOR) publiées en 2009 [4]. Les cancers du poumon non à petites cellules sont classés selon

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.giraud@aphp.fr (P. Giraud).

leur stade *Tumor node metastasis* (TNM). Cette classification, actualisée en 2009 (7<sup>e</sup> édition) par l'Union internationale contre le cancer (UICC), permet d'orienter la stratégie thérapeutique initiale (Annexes 1 et 2). L'oncologue radiothérapeute informe le patient et lui remet un plan personnalisé de soins. Il assure la définition des volumes d'intérêt, la prescription des doses et dirige l'ensemble du traitement en relation avec le physicien médical et les autres membres de l'équipe soignante de radiothérapie.

#### 1.1.1. Stades I et II

Le traitement standard repose sur la chirurgie. Pour les patients non opérables, ou refusant la chirurgie, une irradiation externe conformationnelle à visée curative avec un fractionnement classique était communément réalisée si l'état respiratoire du patient le permettait. Pour les stades I, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques devient une alternative. Il est recommandé de n'irradier que les volumes tumoraux envahis. Un traitement par radiofréquence, dont les résultats semblent moins satisfaisants, peut également être proposé. Pour les cancers de stade II, une irradiation classique peut être discutée en complément de la chirurgie et de la chimiothérapie en cas d'atteinte pariétale ou d'exérèse incomplète. Dans le cas particulier où la tumeur se présente sous une forme endobronchique exclusive, une curiethérapie peut constituer une alternative à la radiothérapie externe [4,5].

#### 1.1.2. Stades III

Les cancers de III doivent être séparés en cancers de IIIA, résécables, éligibles à un traitement chirurgical, et IIIB non résécables, et IIIB, où la chimioradiothérapie est le traitement de référence.

En pratique, pour les cancers de stade IIIA résécables, il n'existe pas à ce jour d'attitude thérapeutique standardisée. La prise en charge doit être discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Elle repose sur un traitement multimodal, associant la chimiothérapie et la radiothérapie, voire la chirurgie. Pour les cancers de stade IIIA non résécables et ceux de stade IIIB, le traitement de référence repose sur une chimioradiothérapie concomitante. La prise en charge est cependant guidée par l'évaluation du score de performance, l'âge et les maladies associées. Pour les patients d'indice de performance 0 et 1, âgés de plus de 70 ans, avec peu de maladies associées, une chimioradiothérapie concomitante comprenant une bithérapie à base de sels de platine (plutôt du cisplatine) et une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle doit être proposée. Il est recommandé de n'irradier que les volumes tumoraux envahis. En cas de contre-indication à la chimioradiothérapie concomitante, une chimioradiothérapie séquentielle peut être préférée (patients âgés, indice de performance 2, etc.). Pour les patients d'indice de performance supérieur ou égal à 2, il n'y a pas d'attitude standard. Une radiothérapie exclusive peut être proposée.

En situation postopératoire, pour les cancers de stade pN2, une irradiation médiastinale est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, les inclusions dans un essai en cours (*lung adjuvant radiotherapy trial* [ART] – Intergroupe francophone de cancérologie thoracique [IFCT] 0503, promotion institut Gustave-Roussy) doivent être encouragées afin de déterminer son bénéfice dans cette indication [4,5]. Pour ceux de stade pT3R1, la radiothérapie postopératoire est un standard ; elle est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour les pT3R0.

#### 1.1.3. Stades IV

Les métastases synchrones, classiquement une à trois (oligo-métastases), à un cancer de stade T1-3, N0-1 doivent bénéficier d'un traitement à visée curative (chirurgie ou radiothérapie). Chez un malade opéré, l'existence d'une à trois métastases synchrones (cérébrale, pulmonaire ou surrénalienne) est une indication à une chirurgie et/ou radiothérapie à visée curative. L'existence de

deux ou trois métastases cérébrales (synchrones ou métachrones) doit conduire en réunion de concertation pluridisciplinaire à la discussion d'un éventuel traitement curatif. Une irradiation complémentaire de l'encéphale en totalité ou du lit opératoire peut être réalisée après exérèse neurochirurgicale ou après radiothérapie en conditions stéréotaxiques (cf. chapitre sur les métastases cérébrales [6]).

La radiothérapie hypofractionnée est le traitement de référence des symptômes associés à des métastases osseuses symptomatiques ou cérébrales multiples (plus de trois).

Une radiothérapie thoracique hypofractionnée à visée palliative peut être délivrée en cas de symptômes thoraciques importants [4,5]. Un traitement désobstructif endobronchique peut être indiqué dans les obstructions proximales graves.

#### 1.2. Dose totale et fractionnement

Les doses de prescription varient selon que la radiothérapie est délivrée exclusivement, associée ou non à de la chimiothérapie, ou en situation postopératoire [5].

##### 1.2.1. Radiothérapie exclusive

La dose totale à délivrer en fractionnement classique varie entre 66 et 70 Gy ; l'augmentation de dose au-delà est une voie de recherche. Cette dose est entendue au sens des rapports 50, 62 et 83 de l'*International commission on radiation units and measurements* (ICRU), c'est-à-dire qu'elle est représentative de la dose reçue à l'intérieur du volume. Le volume cible prévisionnel dans les traitements pulmonaires demande une compréhension particulière. Le volume cible prévisionnel est l'enveloppe qui contient le volume cible anatomoclinique avec une marge pour s'assurer que celui-ci reçoit la dose de prescription avec une probabilité acceptable. Il contient donc des parties de poumon de faible densité où la dose calculée n'est pas représentative de la dose reçue par le volume cible anatomoclinique, il doit être compris comme la « fuite » pour les traitements de sein par faisceaux tangentiels. La dose de 66 Gy apparaît comme celle minimale à atteindre ; il a été publié que la dose de 60 Gy associée à une chimiothérapie concomitante ne permettait d'obtenir seulement qu'un taux de contrôle locorégional de 70 % à 3 ans [7]. On observe une forte relation entre l'augmentation de la dose totale et le taux de contrôle local [8]. Les oncologues radiothérapeutes nord-américains prescrivent la dose totale plutôt sur l'isodose d'enveloppe alors que les européens prescrivent au point de l'ICRU. La dose de 60 Gy prescrit sur l'isodose 90–95 % et recommandée à l'issue de l'étude du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0617 est donc proche de « notre » 66 Gy français prescrite au point de l'ICRU, même si cet essai a mélangé les équipes utilisant les algorithmes de type A et de type B [9].

L'irradiation médiastinale prophylactique des aires considérées comme « non envahies » sur la scanographie, la tomographie par émission de positons (TEP) et les éventuelles vérifications histologiques (médiastinoscopie, échoendoscopie bronchique, ultrason endoscopique, etc.), à la dose de 46 Gy, ne doit plus être réalisée [5,10–13].

Les résultats des différentes études sur la radiothérapie hyperfractionnée, en comparaison à une radiothérapie classique, ne sont pas convergents et ne permettent pas de conclure [4]. Pour ce qui concerne la radiothérapie hyperfractionnée accélérée continue, un essai (CHART [*Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy*] [CHART] – 54 Gy ; 1,5 Gy, trois fois par jour sur 12 jours) a pu mettre en évidence un bénéfice en termes de survie globale (médiane à 15,6 mois contre 12,9 mois, *hazard ratio* [HR]=0,78 ; IC 95 % [intervalle de confiance à 95 %]=0,65–0,94, *p*=0,008) en comparaison à la radiothérapie classique [7]. Celle-ci est cependant associée à un surcroît d'œsophagites aiguës sévères et n'est pas réalisée en routine.

Pour les tumeurs de l'apex de type Pancoast-Tobias, la stratégie habituelle propose une chimioradiothérapie préopératoire à une dose inférieure à 50 Gy (généralement 46 Gy) en fractionnement classique, suivie d'une réévaluation, puis d'une chirurgie si elle est possible. En cas de non-résécabilité, la dose est complétée jusqu'à 66–70 Gy.

### 1.2.2. Radiothérapie postopératoire

Après une chirurgie complète, la radiothérapie adjuvante n'est pas recommandée chez les patients atteints de cancer sans envahissement ganglionnaire médiastinal [14]. Les indications postopératoires sont donc plus rares et non complètement validées [14]. En cas de résection R1, une dose de 60 à 66 Gy est préconisée dans la zone en excès non complète. Pour les lésions de stade pT3R0, notamment celles situées au contact de la paroi thoracique et d'exérèse difficile, une dose de 50 à 56 Gy peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire [4].

Pour les cancers de stade pN2, si l'indication est validée en réunion de concertation pluridisciplinaire, il est proposé une irradiation médiastinale à la dose de 46 à 54 Gy en fractionnement classique.

Le délai optimal pour commencer la radiothérapie est de 6 à 8 semaines après la chirurgie et de 1 mois après une chimiothérapie adjuvante [15–17].

### 1.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

Le dossier du patient comprend habituellement l'observation médicale avec l'interrogatoire, notamment les antécédents médicaux et les maladies associées, un examen clinique complet, les comptes-rendus de l'endoscopie et des explorations fonctionnelles respiratoires, le compte-rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques, le compte-rendu opératoire si réalisé et le compte-rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Sur le plan de l'imagerie, parallèlement au bilan d'extension comprenant une scanographie thoracique et de l'abdomen supérieur, une scanographie, voire une IRM cérébrale, une tomoscintigraphie avec émission de positons au fluorodésoxyglucose (<sup>18</sup>FDG) est recommandée, si possible en position de traitement pour faciliter le recalage avec la scanographie de planification. Une IRM thoracique est importante pour les tumeurs de l'apex (Pancoast-Tobias) ou pararadiennes.

La tomographie par émission de positons permet une meilleure estimation du stade et une meilleure délimitation du volume cible, notamment en cas d'atélectasie. Cependant, aucune méthode automatique n'est validée. Par ailleurs, l'interprétation des adénomégalies médiastinales supracentimétriques doit être prudente, compte tenu des faux-positifs. Il est ainsi conseillé de coopérer avec un spécialiste en médecine nucléaire lors de la délimitation sur l'imagerie métabolique [18–22].

Sur le plan respiratoire, des épreuves fonctionnelles respiratoires complètes avec étude de la diffusion du monoxyde de carbone et une gazométrie artérielle doivent être réalisées avant la radiothérapie. Il est conseillé d'effectuer une irradiation thoracique classique avec technique d'asservissement respiratoire ou en conditions stéréotaxiques si le volume expiré maximal en une seconde est inférieur à 40 % de la valeur théorique, si la PaO<sub>2</sub> est inférieure à 60 mmHg, ou si le rapport diffusion du monoxyde de carbone–volume alvéolaire (capacité de diffusion du monoxyde de carbone par unité de volume alvéolaire) est inférieur à 60 % de la valeur théorique [4,15]. Une scintigraphie de ventilation et perfusion avec comptage séparé peut être utile pour éviter un volume de parenchyme pulmonaire sain particulièrement fonctionnel.

### 1.4. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images tomodynamométriques

L'acquisition des données anatomiques doit être précise. Elle est réalisée à l'aide d'une scanographie en position de traitement : en décubitus dorsal, avec un système d'immobilisation personnalisé type Alpha Cradle® ou un simple repose-bras pour améliorer la reproductibilité, les bras le long du corps en cas de tumeur apicale ou au-dessus de la tête dans tous les autres cas, avec une injection de produit de contraste, si possible, après vérification de la clairance de la créatinine [5,20]. L'acquisition doit couvrir l'ensemble des structures anatomiques d'intérêt (poumons en totalité, cœur, œsophage, etc.). Habituellement, la limite d'acquisition supérieure est la glotte et la limite inférieure est l'interligne L1–L2. L'épaisseur des coupes doit être inférieure à 5 mm ; une épaisseur de 2,5 mm est un bon compromis entre qualité et nombre de coupes [20]. Un dispositif d'asservissement respiratoire est recommandé, notamment pour les lésions tumorales situées à la partie moyenne et inférieure du thorax [20,23].

### 1.5. Délimitation des volumes d'intérêt

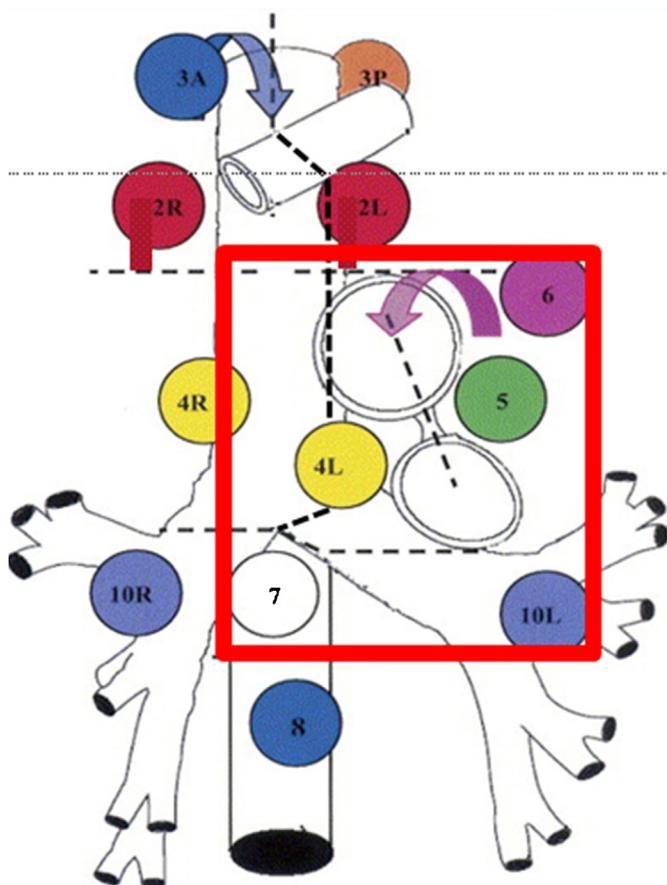
#### 1.5.1. Définition des volumes cibles

Seuls les structures ou volumes anatomiques considérés comme tumoraux sont irradiés. Ainsi, seuls les ganglions pathologiques, notamment médiastinaux, sont pris en compte dans le volume cible macroscopique ou volume tumoral macroscopique. L'aire sus-claviculaire sera irradiée en cas de tumeur de l'apex ou d'atteinte massive des aires ganglionnaires médiastinales hautes sous-jacentes (aires 1 et 2) [12,24]. Une chimiothérapie néoadjuvante est de plus en plus prescrite avant la radiothérapie. En l'absence de données, le volume cible macroscopique correspond au volume tumoral d'avant la chimiothérapie, excepté en cas d'atélectasie importante. Dans certaines études, il a été proposé d'augmenter la dose totale sur le volume résiduel après chimiothérapie, tout en traitant le volume initial aux doses standard. Une réflexion semblable est en cours dans le cadre de protocoles de recherche en adaptant l'augmentation de la dose en fonction des zones intratumorales de radiorésistantes et/ou de prolifération déterminées par l'imagerie métabolique [12,20,25].

**1.5.1.1. Définition des volumes tumoraux macroscopiques.** Le volume tumoral macroscopique correspond à la tumeur pulmonaire (GTV<sub>T</sub>) et aux adénopathies visibles à l'imagerie (GTV<sub>N</sub>). Il est important de bien définir la fenêtre de contourage optimale pour la scanographie. Les valeurs « optimales » retenues pour la visualisation de la tumeur intraparenchymateuse sont un niveau de -600 unités Hounsfield (UH) et une fenêtre de ±1600 unités Hounsfield. Pour la visualisation du médiastin, les valeurs optimales sont un niveau de +20 unités Hounsfield et une fenêtre de ±400 unités Hounsfield [20]. Il n'y a pas encore de valeurs recommandées pour la tomographie par émission de positons, une attention particulière doit donc être apportée à ces réglages. Un ganglion est considéré comme pathologique si son petit diamètre est supérieur à 1 cm, s'il fixe sur la tomographie par émission de positons ou, a fortiori, si l'atteinte histologique est confirmée (médiastinoscopie, échoendoscopie bronchique, etc.) [20–22].

**1.5.1.2. Définition du volume cible anatomoclinique.** Le volume cible anatomoclinique inclut le volume tumoral macroscopique augmenté de la maladie infraclinique :

- CTV<sub>T</sub> : les expansions à ajouter autour du GTV<sub>T</sub> doivent tenir compte de l'envahissement tumoral microscopique non visible à l'imagerie. Cet envahissement varie de 5 à 8 mm selon le type histologique [26] ;



**Fig. 1.** Exemple des aires ganglionnaires qui doivent être incluses dans les volumes d'irradiation postopératoire pour une tumeur du lobe pulmonaire inférieur gauche avec adénopathies en 10L, 5 et 7 : aires 10L (hile gauche), 5 (fenêtre AP) et 7 (sous-carénaire), la bronche souche homolatérale, toutes les aires ganglionnaires reliant deux aires atteintes (6, 4L).

En situation postopératoire, il doit inclure la bronche souche et la région hilare homolatérales et les éventuelles extensions de la plèvre médiastinale péri-tumorale.

- $CTV_N$  : autour des ganglions envahis, il est recommandé un  $CTV_N$  de 3 mm si le plus petit diamètre du ganglion est inférieur à 2 cm et 8 mm au-delà [27]. En situation postopératoire, il est déterminé des régions ganglionnaires – définies selon la classification de Mountain et Dresler – à « haut risque » en fonction du site tumoral initial [28–30]. Le drainage du lobe supérieur droit se fait préférentiellement dans les aires 7, puis 4R et parfois 8 et 9 ; pour le lobe moyen, dans les aires 7 et 4R ; pour le lobe inférieur droit, dans les aires 4R, 2R et plus rarement 7 ; pour le lobe inférieur gauche, surtout dans l'aire 7, puis 4R et 2R, moins souvent dans l'aire 5 et au-delà 4L et 2L ; enfin pour le lobe supérieur gauche, dans les aires 4L, 2L et 3 (Fig. 1) [29,31]. Selon le protocole *lung adjuvant radiotherapy trial* qui a fait l'objet d'un consensus international, il est recommandé d'inclure les aires ganglionnaires envahies d'après le compte-rendu opératoire et l'imagerie, celles reliant deux aires atteintes, et le  $CTV_N$  doit être étendu à l'aire au-dessus de la dernière aire atteinte et au-dessous du premier relais ganglionnaire envahi.

**1.5.1.3. Définition du volume cible prévisionnel.** Il est important que chaque centre détermine la valeur de ces marges en fonction de sa propre technique ou procédure de traitement. Le plus souvent, le volume cible prévisionnel représente une marge de 5 à 10 mm autour du volume cible anatomo-clinique [20,24]. La marge du volume cible anatomo-clinique au volume cible prévisionnel se

**Tableau 1**

Radiothérapie des cancers du poumon : principales contraintes de dose pour une irradiation thoracique en fractionnement classique.

Organes	Rapport dose–volume	Dose moyenne	Dose maximale
Poumon <sup>b</sup>	$V_5 \leq 42\%$ <sup>a</sup>	15–20 Gy	
	$V_{13} \leq 40\%$		
	$V_{20} \leq 30\%$		
	$V_{30} \leq 20\%$		
Cœur	$V_{40} \leq 30\%$		
	$D_{100} \leq 30$ Gy		
Œsophage	$V_{50} \leq 35\%$		45 Gy
Moelle			

$V_x$  : volume recevant x Gy ;  $V_x \leq y\%$  : le volume de l'organe recevant la dose x doit être inférieur ou égal à y % de cet organe.

<sup>a</sup> Ou le plus faible possible.

<sup>b</sup> Volume des deux poumons (*quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic* [36]).

décompose en marge pour tenir compte des mouvements internes (volume cible interne) et marge de positionnement (*set-up margin*). Ces deux marges sont indépendantes et doivent s'additionner de manière quadratique.

Pour réduire le volume cible interne, notamment pour les tumeurs des lobes moyen et inférieur, il est conseillé d'utiliser une technique d'asservissement respiratoire, plutôt en blocage volontaire ou actif en inspiration profonde [20,23], ou une stratégie probabiliste (*mid-ventilation*) à partir d'une scanographie quadridimensionnelle [32].

La stratégie développée pour traiter une tumeur du lobe supérieur, qui présente un déplacement limité (3 à 4 mm selon les directions), n'est pas la même pour une tumeur proche du diaphragme (jusqu'à 52 mm dans l'axe tête–pied). Pour une tumeur de l'apex, la marge peut être fixée arbitrairement à 5 mm. À l'opposé, pour les localisations des lobes inférieurs, il est conseillé d'utiliser un système d'asservissement respiratoire [20,23].

Les marges « optimales » proposées ci-dessous seront bien sûr réduites en fonction des histogrammes dose–volume finaux.

### 1.5.2. Définition des organes à risque

Un numéro spécial de *Cancer/Radiothérapie* reprend en détail l'ensemble des organes à risque et les contraintes de doses pour l'irradiation thoracique [33]. Succinctement, les principaux organes à risque pour l'irradiation pulmonaire comprennent les deux poumons, le cœur, l'œsophage, le plexus, les vertèbres et la moelle épinière [20]. L'ensemble de ces organes doit donc apparaître sur les histogrammes dose–volume (Tableau 1). Les niveaux de dose peuvent éventuellement être dépassés sous réserve d'une justification clinique et après informations et accord du patient. Ils doivent tenir compte de ses maladies associées et des traitements associés. En dehors du fractionnement classique (1,8 à 2,1 Gy par fraction), notamment lors de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée, les objectifs de dose délivrée aux organes à risque doivent être adaptés et interprétés avec prudence [24].

**1.5.2.1. Poumon sain.** L'ensemble des deux poumons doit être délimité [20]. Les recommandations de la littérature sont hétérogènes, prenant en compte parfois les deux poumons, parfois ce volume pulmonaire total moins le volume cible prévisionnel ou le volume tumoral macroscopique, etc. Classiquement, le risque de complications est analysé à partir du volume des deux poumons duquel le volume cible prévisionnel est soustrait. Les contraintes sont alors les suivantes :  $V_{20}$  (volume des deux poumons–volume cible prévisionnel recevant une dose d'au moins 20 Gy) :  $< 30$  ou  $35\%$  et  $V_{30} < 20\%$  ( $V_x =$  volume recevant x Gy) [34,35]. La *quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic* (Quantec) donne des valeurs identiques pour l'ensemble des deux poumons sans retirer le volume cible prévisionnel [36]. En cas de poumon unique, les

données sont encore moins nombreuses. Il est recommandé que le  $V_{20}$  soit inférieur à 20 % [15]. D'autres données attirent l'attention sur les doses moyennes avec des limites du  $V_5$  inférieur à 42 à 60 % et  $V_{13}$  inférieur à 40 %. La dose moyenne serait le meilleur paramètre prédictif de pneumopathie radique avec un seuil entre 15 et 20 Gy ; la valeur de 20 Gy est celle la plus généralement retenue dans les études [37,38]. Enfin, pour les systèmes de planification (*treatment planning system* [TPS]) qui permettent de calculer les valeurs de *normal tissue complications probability* ou probabilité de complications des tissus sains (NTCP), les valeurs de 15 ou 18 % sont habituellement fixées [37,39].

**1.5.2.2. Cœur.** Le volume cardiaque doit être délimité jusqu'à l'émergence des gros vaisseaux (aorte et artères pulmonaires). Bien que les données soient limitées, il est recommandé de ne pas dépasser 40 Gy dans le tiers du volume cardiaque ( $V_{40}$  inférieur à 30 %) et 30 Gy sur tout le cœur ( $D_{100}$  inférieure à 30 Gy), en étant particulièrement prudent en cas de coronaropathie ou de risque d'insuffisance cardiaque [40].

**1.5.2.3. Œsophage.** Le risque d'œsophagite de grades 3 et 4 semble plus corrélé avec l'association de chimioradiothérapie concomitante qu'à la longueur d'œsophage irradiée.

La contrainte habituellement retenue consiste à ce que le volume de l'œsophage recevant au moins 50 Gy soit inférieur à 35 % du volume œsophagien total ( $V_{50}$  inférieur à 35 %) [33,41,42]. D'autres paramètres prédictifs d'œsophagite ont été décrits comme la dose moyenne à l'œsophage qui devrait être inférieure à 28 ou 34 Gy selon les études, ou le volume d'œsophage recevant au moins 50 ou 60 Gy [43].

**1.5.2.4. Vertèbres.** Une attention particulière doit être portée aux doses reçues aux vertèbres qui peuvent présenter des fractures radio-induites secondaires. Les facteurs de risque habituellement retrouvés sont les fortes doses par fraction, le sexe féminin et un âge de plus de 65 ans [44].

**1.5.2.5. Plexus brachial.** Le plexus brachial doit être délimité pour les tumeurs de l'apex et les doses au-delà de 50 Gy, de l'émergence des racines de C5 à T1 jusqu'à leur croisement avec les arcs antérieurs des 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> côtes. La dose maximale à ne pas dépasser selon l'extension tumorale est de 55–60 Gy, une dose supérieure peut être délivrée, surtout lorsque la tumeur comprime le plexus brachial, après évaluation du rapport bénéfice–risque (66–70 Gy) [45].

## 1.6. Techniques d'irradiation

### 1.6.1. Description de la technique de référence de radiothérapie conformationnelle « standard »

La dosimétrie doit être réalisée avec un système de planification du traitement qui prend en compte les hétérogénéités de dose rencontrées dans le thorax (type B). Compte tenu de ces hétérogénéités et de l'élargissement de la pénombre qui en résulte, des photons de 6 à 10 MV au maximum doivent être recommandés [20].

Pour une meilleure distribution de dose, il est recommandé de réaliser une balistique avec de trois à cinq faisceaux d'emblée. Cette balistique est à adapter en fonction de la taille, de la localisation tumorale et aux contraintes de dose décrites ci-dessus. Des réductions successives peuvent être proposées au cours du traitement en fonction de modifications anatomiques (par exemple la levée d'une atelectasie) ou de la réponse tumorale. Des études sont en cours pour ajuster la planification dosimétrique sur l'imagerie métabolique en cours d'irradiation (*dose painting*).

### 1.6.2. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

En radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dynamique, les mouvements des lames du collimateur permettent de moduler l'intensité des faisceaux pendant l'irradiation. La dosimétrie est habituellement réalisée grâce à un logiciel spécifique par planification inverse déterminant la fluence de chaque faisceau en fonction des contraintes de dose imposées préalablement par l'oncologue radiothérapeute. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet de répondre aux principes d'optimisation de la dose.

Dans le cancer du poumon, il n'y a pas d'étude clinique prospective comparant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle [46]. Son bénéfice dosimétrique théorique a incité de nombreuses équipes à la proposer pour traiter les cancers localement évolués ne pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical [47]. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité se développe dans cette indication et elle est actuellement recommandée dans plusieurs pays à la majorité des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules [48]. Si elle paraît compatible avec les mouvements respiratoires, il est toutefois nécessaire de s'assurer que le risque d'interférence est faible [49].

### 1.6.3. Description de la technique de radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Dans les cancers du poumon, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques s'adresse habituellement à de petites lésions pulmonaires de stade T1N0 ou T2N0 inférieures à 5 cm avec un objectif curatif chez des patients le plus souvent inopérables en raison de maladies associées. Le taux de contrôle local à 3 ans est supérieur à 85 % dans la plupart des séries. Les taux de survie sont variables, vu les maladies associées des patients traités, mais sont supérieurs à ceux observés après une radiothérapie classique ; les taux à 2 ans (56 à 80 %) peuvent être semblables à ceux de la chirurgie, avec des taux de toxicité tardive acceptables. La toxicité est plus importante pour les tumeurs centrales situées à proximité du médiastin. Les doses utilisées sont très hétérogènes dans la littérature, de même que la spécification de la prescription et l'utilisation des algorithmes de calcul de dose. Les doses vont de 3 à 22 Gy par fraction avec des doses totales pour les lésions périphériques pouvant aller jusqu'à 60 Gy en trois fractions. Toutes les études ont retrouvé la nécessité de délivrer une dose totale équivalente biologique d'au moins 100 Gy pour obtenir les meilleurs résultats [50,51]. Les schémas de fractionnement sont adaptés à la localisation et à la taille de la tumeur. Ainsi, de plus fortes doses par fraction sont fréquemment utilisées pour les tumeurs les plus volumineuses (avec un diamètre maximal de 5 cm) et les plus périphériques. Les algorithmes de type A, très utilisés jusqu'à récemment, surestiment la dose délivrée et ce d'autant plus que la cible est petite, ainsi une escalade de dose « sans le savoir » était réalisée en fonction de la taille de la cible. Pour les tumeurs situées à proximité d'organes à risque, les doses par fraction sont plus faibles. À titre d'exemple, il est utilisé trois fractions de 18 à 20 Gy pour les tumeurs des stades T1, cinq fractions de 11 à 12 Gy pour celles T2 ou proches de la paroi thoracique et huit fractions de 7,5 Gy pour celles proches du médiastin [50,51]. La radiothérapie pulmonaire en conditions stéréotaxiques est maintenant considérée comme le traitement de référence chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade I inopérable pour raisons médicales [52].

Dans les études, une preuve histologique de malignité n'est pas toujours obtenue et, le cas échéant, seuls des arguments indirects à l'imagerie en faveur d'une malignité associés à une forte probabilité clinique (facteurs de risque) suffisent pour poser l'indication. Cette attitude pragmatique est consécutive du fait qu'il est

souvent difficile de réaliser une biopsie de ces tumeurs de petite taille chez des patients pour lesquels une chirurgie a été refusée et chez qui les gestes invasifs diagnostiques sont risqués. En outre, les lésions pulmonaires spiculées et évolutives avec un hypermétabolisme à la tomographie par émission de positons ne sont bénignes que dans 4 % des cas dans les séries chirurgicales [53]. Les résultats de la littérature chez ces patients irradiés sans confirmation histologique sont semblables à ceux des séries chirurgicales ou de radiothérapie avec biopsies [54–57]. Chez les patients pour lesquels il n'est pas possible d'avoir un examen anatomopathologique, il est souhaitable d'avoir deux examens radiologiques successifs témoignant d'une évolutivité tumorale [52]. Une validation en réunion de concertation pluridisciplinaire est souhaitable.

### 1.7. Techniques d'asservissement respiratoires

L'irradiation avec asservissement respiratoire permet de mieux adapter les faisceaux d'irradiation à la tumeur et ainsi de protéger certains organes critiques (le poumon, le cœur, etc.). Deux principales approches peuvent être actuellement distinguées : soit la respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition de l'imagerie préthérapeutique et l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement à un niveau respiratoire donné. Enfin une stratégie récente, le *tracking*, consiste à suivre en temps réel les mouvements de la tumeur ou à adapter en continu les faisceaux d'irradiation à ses mouvements soit en la localisant directement si elle est visible sur l'imagerie, soit en suivant un repère fiduciel radio-opaque implanté dans la tumeur ou à proximité.

L'irradiation des tumeurs proches du diaphragme, très mobiles avec la respiration et, quelle que soit la localisation tumorale, l'irradiation thoracique des patients atteints d'une insuffisance respiratoire importante représentent les principales indications actuelles [23,57].

## 2. Radiothérapie des cancers bronchiques à petites cellules

Le cancer du poumon à petites cellules représente 15 à 20 % des cancers pulmonaires. Il est en grande majorité associé à une exposition tabagique et sa fréquence diminue avec la baisse de la consommation de tabac. Malgré des améliorations récentes, le pronostic reste défavorable avec une survie médiane sans traitement de 2 à 4 mois, de 15 à 20 mois si la tumeur est limitée et de 8 à 13 mois si elle est étendue. La maladie se présente le plus souvent sous la forme d'une masse médiastinale volumineuse ; cependant, l'extension métastatique est extrêmement fréquente représentant plus de 75 % des présentations cliniques au moment du diagnostic [58].

### 2.1. Indications de la radiothérapie

Bien que la classification TNM ait été proposée pour les cancers du poumon à petites cellules comme pour celles non à petites cellules en 2009, la stratégie reste le plus souvent basée sur la classification dichotomique du Veterans Administration Lung Study Group en caractère limité (stades I–III TNM) ou diffus (stade IV TNM) de la maladie [59]. Cette séparation pragmatique historique répond à la possibilité ou non d'inclure l'ensemble du volume tumoral dans un faisceau d'irradiation.

Il n'y a aucune indication de radiothérapie thoracique pour les stades diffus, hormis à caractère symptomatique pour lever une compression médiastinale (syndrome cave) ou à visée antalgique. Une étude de phase III récente semble montrer qu'une irradiation médiastinale de consolidation au terme de quatre à six cycles de

chimiothérapie permettrait d'améliorer le taux de survie en diminuant surtout le risque de reprise évolutive locale [60].

Dans les stades limités, l'indication de la radiothérapie a été bien établie depuis l'étude du British Medical Research Council (survie globale de 9,9 contre 6,5 mois en cas de chirurgie seule) en 1973 et elle est devenue depuis le standard. Elle doit être associée à une chimiothérapie concomitante contenant au moins un sel de platine. Le protocole le plus communément utilisé est l'association d'étoposide et de cisplatine [61,62].

Le schéma et la séquence d'administration sont importants. Il a été montré que la radiothérapie doit être associée à la chimiothérapie le plus précocement possible et au mieux dans les 30 premiers jours suivant le début de la chimiothérapie [63,64].

### 2.2. Dose totale et fractionnement

Les faibles taux de contrôle local obtenus avec des doses inférieures à 50 Gy, autour de 30 à 50 %, incitent à augmenter la dose totale. En fractionnement classique (1,8 à 2 Gy par fraction), la dose totale varie entre 54 et 60 Gy. Des essais sont actuellement en cours pour tester des doses plus importantes de 66 à 70 Gy [58,64].

La repopulation tumorale étant importante dans les cancers du poumon à petites cellules, l'hyperfractionnement a été évalué dans plusieurs essais et repris dans une méta-analyse en 2012 [64]. Les résultats ont montré une survie globale légèrement supérieure par rapport à une irradiation monofractionnée mais au prix d'une toxicité majorée, notamment œsophagienne. Dans l'attente des essais testant ces différents schémas de fractionnements (CONVERT), le protocole standard reste 50–60 Gy en une fraction par jour, certains proposent 45 Gy à raison de 1,5 Gy deux fois par jour pendant 3 semaines [58,64–66].

### 2.3. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie, description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images tomomodensitométriques

Les examens nécessaires à la radiothérapie d'un cancer du poumon à petites cellules sont les mêmes que ceux pour un cancer du poumon non à petites cellules. La tomographie par émission de positons au (<sup>18</sup>F)-fluorodésoxyglucose est obligatoire pour valider le caractère localisé et définir les volumes d'irradiation (cf. paragraphe 2.4). L'acquisition des données anatomiques est identique au cancer du poumon non à petites cellules [58,64].

### 2.4. Délimitation des volumes d'intérêt

#### 2.4.1. Définition des volumes cibles

La chimioradiothérapie intervient souvent après un ou deux cycles de chimiothérapie d'induction. Il faut délimiter le volume tumoral macroscopique d'après la chimiothérapie, souvent nettement diminué par rapport au volume initial. D'après plusieurs essais randomisés prospectifs, le taux de récurrence locale n'est pas plus important en délimitant ce volume résiduel. Pour les aires ganglionnaires, il convient d'inclure toutes les aires considérées comme atteintes sur la scanographie et la tomographie par émission de positons initiales. Le risque de récurrence est alors estimé à 3 % [67–73].

#### 2.4.2. Définition des organes à risque

La définition des organes à risque est identique à celle des cancers du poumon non à petites cellules.

**Tableau 2**  
Synthèse des recommandations pour la radiothérapie du cancer du poumon.

Situation clinique	Indication	Dose-fractionnement	Technique de radiothérapie
<i>Carcinome bronchique non à petites cellules</i> Stades I et II	Patients inopérables ou refusant la chirurgie	66–70 Gy/33–35 fractions/2 Gy 60 Gy/3–8 fractions/20–7,5 Gy 30 Gy à 10 mm/3–4 fractions	Radiothérapie classique Radiothérapie en conditions stéréotaxiques
Stade III	IIIA non résecables et IIIB	66–70 Gy/33–35 fractions/2 Gy	Curiethérapie (forme endobronchique) Chimioradiothérapie (radiothérapie tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) Patients ≥ 70 ans et/ou PS ≥ 2 : radiothérapie exclusive ou séquentielle Radiothérapie médiastinale
pN2	Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire Standard	46–54 Gy/23–27 fractions/2 Gy	
pT3R1	Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire	60–66 Gy/30–33 fractions/2 Gy	Radiothérapie pariétale zone R1
pT3R0	Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire	50–56 Gy/25–28 fractions/2 Gy	Radiothérapie pariétale
Tumeur de l'apex (Pancoast-Tobias)	Résécable	46 Gy/23 fractions/2 Gy	Chimioradiothérapie néoadjuvante (radiothérapie tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)
	Non résecable	66 Gy/33 fractions/2 Gy	Chimioradiothérapie exclusive (radiothérapie tridimensionnelle ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité)
<i>Carcinome bronchique à petites cellules</i> Stades I, II, III (limités)	Tous	54–60 Gy/27–30 fractions/2 Gy 45 Gy/30 fractions/1,5 Gy × 2 par jour	Chimioradiothérapie Chimioradiothérapie bifractionnée
Irradiation prophylactique cérébrale	Cancer du poumon à petites cellules localisé en réponse complète Cancer du poumon à petites cellules diffus en réponse partielle	25 Gy/10 fractions/2,5 Gy	Radiothérapie tridimensionnelle

PS : indice de performance.

### 2.5. Techniques d'irradiation

Les techniques d'irradiation sont semblables à celles des cancers du poumon non à petites cellules [72,73].

### 2.6. Indications de la radiothérapie cérébrale prophylactique

Le risque de développer des métastases cérébrales est élevé, supérieur à 50 % à 2 ans, dans les cancers du poumon à petites cellules localisés. La chimiothérapie étant peu efficace, la radiothérapie prophylactique cérébrale a été proposée dès 1993. Une méta-analyse a montré que les taux de métastases et de survie globale à 3 ans après radiothérapie prophylactique cérébrale étaient respectivement de 33 contre 59 % et de 15,3 à 20,7 % en son absence [74].

La radiothérapie prophylactique cérébrale est recommandée actuellement pour les patients en réponse complète après le traitement d'un cancer du poumon à petites cellules localisé. Seuls ces patients ont un bénéfice en survie globale. Les résultats concernant les patients qui présentent une réponse partielle sont plus discordants et l'indication de la radiothérapie prophylactique cérébrale dans ces situations doit être prise au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Pour les cancers évolués, la radiothérapie prophylactique cérébrale est proposée en cas de réponse, même partielle, après la chimiothérapie [74]. L'indication d'une radiothérapie prophylactique cérébrale dans les cancers évolués doit donc être posée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Dans tous les cas, l'âge, des comorbidités vasculaires, un diabète... doivent être pris en compte du fait des risques de complications neurologiques potentielles [75–79]. Une attention particulière doit être portée sur la protection des hippocampes dont l'évaluation de l'intérêt est en cours [80].

La dose recommandée est actuellement de 25 Gy en fraction de 2,5 Gy, quatre ou cinq fractions par semaine. Les doses plus importantes ne semblent pas plus efficaces mais augmentent le risque de complications [75,76].

Le Tableau 2 présente la synthèse de ces recommandations.

### Déclaration de liens d'intérêts

P.G. et T.L. déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

F.M. : essais cliniques en oncologie pulmonaire et digestive ; conseil pour Roche, Lilly et Merck ; intervenant pour des conférences pour Roche, Lilly, Merck, IBA, BMS ; auditeur pour des conférences pour Lilly et Merck.

### Remerciements

Les auteurs remercient Delphine Lerouge, Cécile Le Péchoux, Isabelle Barillot, et Renaud Mazon pour la relecture de ce chapitre.

### Annexe 1. Classification Tumor node metastasis (TNM) publiée en 2009 (7<sup>e</sup> édition) par l'Union internationale contre le cancer

#### T–Tumeurs primitives

**TX** : tumeur ne pouvant être évaluée ou étant démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

**T0** : pas d'évidence de tumeur primitive.

**Tis** : carcinome in situ.

T1 : tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est-à-dire par la bronche souche).

T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.

T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.

T2 : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes :

- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène ;
- invasion de la plèvre viscérale ;
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.

T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.

T3 : tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.

T4 : tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

### N–Ganglions lymphatiques régionaux

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués.

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct.

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaux.

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homolatéraux ou controlatéraux.

### M–Métastases à distance

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.

M0 : absence de métastase à distance.

M1 : métastase à distance.

M1a : nodule(s) tumoral(roux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin.

\* Les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins.

## Annexe 2. Classification des cancers par stades

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a,b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

M1b : métastase à distance.

## Références

- [1] Delafosse P, Molinié F, Buemi A, Le Stang N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1–Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire (INVS); 2013. [www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides).
- [2] Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013;382:709–19.
- [3] Stahel R, Peters S, Baas P, Brambilla E, Cappuzzo F, De Ruyssecher D, et al. Strategies for improving outcomes in NSCLC: a look to the future. *Lung Cancer* 2013;82:375–82.
- [4] Depierre A, Besse B, Dansin É, Falcoz PE, Giraud P, Gounant V, et al. Recommandations professionnelles cancer du poumon non à petites cellules formes localisées non opérables localement avancées et métastatiques. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2010. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).
- [5] Verdoni L, Mazeau Woynar V, Seblain El-Guerche C, Morin A, Barlesi F, Brauner M, et al. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du poumon et mésothéliome pleural [Guide affection longue durée]. Boulogne-Billancourt, Saint-Denis La Plaine: Institut national du cancer, Haute Autorité de santé; 2009 [[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) et <http://www.e-cancer.fr>].
- [6] Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. Métastases cérébrales. *Cancer Radiother* 2016;21 [ce numéro].
- [7] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181–90.
- [8] Vijayakumar S, Myriantopoulos LC, Rosenberg I, Halpern HJ, Low N, Chen GT, et al. Optimization of radical radiotherapy with beam's eye view techniques for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:779–88.
- [9] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187–99.
- [10] Emami B, Mirkovic N, Scott C, Byhardt R, Graham MV, James Andras E, et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose–volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 2003;41:207–14.
- [11] Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, Braban LE, Schindelheim R, Leibel SA. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:681–5.
- [12] Van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MRJ, Schuchhard-Schipper R, Joosten H, Senan S. What margins are necessary for incorporating mediastinal nodal mobility into involved-field radiotherapy for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1211–5.
- [13] Jeremic B. Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited field radiotherapy in dose escalation studies in non small cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective to elective nodal irradiation (ENI)? *Radiother Oncol* 2003;71:123–5.
- [14] PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998;352:257–63.
- [15] Machtay, Lee JH, Shrager JB, Kaiser LR, Glatstein. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3912–7.
- [16] Mackillop WJ, Bates JHT, O'Sullivan B, Withers HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:243–50.

- [17] Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269–76.
- [18] De Ruyscher D, Wanders S, Van Haren E, Hochstenbag M, Geeraedts W, Utama I, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:988–94.
- [19] Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. The impact of 18FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:339–50.
- [20] Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V. Literature based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiation Oncol* 2004;7:139–46.
- [21] Vanuytsel L, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeke EK, et al. The impact of (<sup>18</sup>F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiation Oncol* 2000;55:317–24.
- [22] Vaylet F, Bonnichon A, Salles Y, Gontier E, Bonardel G, Lefloch H, et al. La tomographie par émission de positons au (<sup>18</sup>F)-fluorodésoxyglucose ([<sup>18</sup>F]FDG-TEP) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules en 2006. *Cancer Radiother* 2007;11:16–22.
- [23] Giraud P, Yorke E, Jiang SB, Simon L, Rosenzweig K, Mageras G. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother* 2006;10:269–82.
- [24] Martel-Lafay I, Fournerey P, Ayadi M, Brun O, Buatois F, Carrie C, et al. Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou postopératoire des carcinomes non à petites cellules. *Cancer Radiother* 2009;13:55–60.
- [25] ICRU 83 report. International commission on radiation units and measurements. prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Washington: ICRU; 2010.
- [26] Giraud P, Antoine M, Larrouy A, Milleron B, Callard P, De Rycke Y, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015–24.
- [27] Grills IS, Fitch DL, Goldstein NS, Yan D, Chmielewski GW, Welsh RJ, et al. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: defining clinical target volume for radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007;69:334–41.
- [28] Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718–23.
- [29] Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1972;51:157–76.
- [30] Chapet O, Kong FM, Quint LE, Chang AC, Ten Haken RK, Eisbruch A, et al. CT-based definition of thoracic lymph node stations: an atlas from the University of Michigan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:170–8.
- [31] Riquet M. Cancer bronchique : le drainage lymphatique. *Cancer Radiother* 2007;11:4–10.
- [32] Peulen H, Belderbos J, Rossi M, Sonke JJ. Mid-ventilation based PTV margins in Stereotactic body radiotherapy (SBRT): a clinical evaluation. *Radiation Oncol* 2015;110:511–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.01.010>.
- [33] Chapet O. Complications aiguës et tardives des irradiations thoraciques. *Cancer Radiother* 2007;11:92–100.
- [34] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–22.
- [35] Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose volume histograms analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323–9.
- [36] Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki R, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1442–57.
- [37] Seppenwoolde Y, Lebesque JV, De Jaeger K, Belderbos JSA, Boersma LJ, Schilstra C, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:724–35.
- [38] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:672–82.
- [39] Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiation Oncol* 2003;67:275–83.
- [40] Giraud P, Cosset JM. Toxicité cardiaque de la radiothérapie : physiopathologie, données cliniques. *Bull Cancer* 2004;91:S147–53.
- [41] Ahn SJ, Kahn D, Zhou S, Yu X, Hollis D, Shafman TD, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:335–47.
- [42] Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Han JY, Zo III J, et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:995–1002.
- [43] Palma DA, Senan S, Oberije C, Belderbos J, de Dios NR, Bradley JD, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:690–6.
- [44] Rodríguez-Ruiz ME, San Miguel I, Gil-Bazo I, Perez-Gracia JL, Arbea L, Moreno-Jimenez M, et al. Pathological vertebral fracture after stereotactic body radiation therapy for lung metastases. Case report and literature review. *Radiat Oncol* 2012;7:50.
- [45] Hall WH, Guiou M, Lee NY, Dublin A, Narayan S, Vijayakumar S, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1362–7.
- [46] Jiang ZQ, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:332–9.
- [47] Bezjak A, Rumble RB, Rodrigues G, Hope A, Warde P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:508–20.
- [48] Chan C, Lang S, Rowbottom C, Guckenberger M, Faivre-Finn C, for the IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Intensity-modulated radiotherapy for lung cancer: current status and future developments. *J Thorac Oncol* 2014;9:1598–608.
- [49] Bortfeld T, Jiang SB, Rietzel E. Effects of motion on the total dose distribution. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:41–51.
- [50] Senan S. Surgery versus stereotactic radiotherapy for patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013;119:1–3.
- [51] Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685–92.
- [52] Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2<sup>nd</sup> ESMO consensus conference on lung cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:1462–74.
- [53] Girard N, Mornex F. Radiothérapie stéréotaxique des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules : d'un concept à une réalité clinique. *Actualités en 2011 [Stereotactic radiotherapy for non-small cell lung cancer: from concept to clinical reality. 2011 update]. Cancer Radiother* 2011;15:522–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2011.07.241> [Epub 2011 Sep 1].
- [54] Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:2036–43. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822e71d8>.
- [55] Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
- [56] Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070–6.
- [57] Giraud P, Morvan E, Claude L, Mornex F, Le Pechoux C, Bachaud JM, et al. Respiratory gating techniques for optimization of lung cancer radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2011;6:2058–68.
- [58] Amini A, Byers LA, Welsh JW, Komaki RU. Progress in the management of limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 2014;120:790–8.
- [59] Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, et al. Staging small cell lung cancer: veterans administration lung study group versus International association for the study of lung cancer – what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002;37:271–6.
- [60] Slotman BJ, van Tinteren H, Praag J, Kneijens J, El Sharouni S, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36–42.
- [61] Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973;2:63–5.
- [62] Miller AB, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1969;2:501–5.
- [63] Pijs-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:461–73.
- [64] van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1741–55.
- [65] Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788–97.
- [66] Turrisi 3rd AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265–71.
- [67] Reymen B, Van Loon J, van Baardwijk A, Wanders R, Borger J, Dingemans AMC, et al. Total gross tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated with selective nodal irradiation for stage I to III small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1319–24.
- [68] Yee D, Butts C, Reiman A, Joy A, Smylie M, Fenton D, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiation Oncol* 2012;102:234–8.
- [69] Hu X, Bao Y, Zhang L, Cheng Y, Li K, Wang W, et al. A prospective randomized study of the radiotherapy volume for limited-stage small cell lung cancer: a preliminary report. *J Lung Cancer* 2010;13:691–9.

- [70] De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006;80:307–12.
- [71] Van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, et al. Selective nodal irradiation on basis of (<sup>18</sup>F)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:329–36.
- [72] Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy in small-cell lung cancer: lessons learned and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:998–1003.
- [73] Stahel R, Thatcher N, Früh M, Pécoux CL, Postmus PE, Sorensen JB, et al. 1st ESMO consensus conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1973–80.
- [74] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pécoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476–84.
- [75] Le Pécoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467–74.
- [76] Le Pécoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Wanders R, Lerouge D, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol* 2011;22:1154–63.
- [77] Schild SE, Foster NR, Meyers JP, Ross HJ, Stella PJ, Garces YI, et al. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: findings from a North central cancer treatment group pooled analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2919–24.
- [78] Tai P, Assouline A, Joseph K, Stitt L, Yu E. Prophylactic cranial irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer with response to chemoradiation. *Clin Lung Cancer* 2013;14:40–4.
- [79] Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:7503 [2014 ASCO Annual Meeting, abstr 7503].
- [80] Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:348–54.