

Utilisation de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

Guide de pratique clinique du
Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Juin 2014

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Guide de pratique clinique rédigé par
Gino Boily

Avec la collaboration du
Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteur

Gino Boily, Ph. D., Unité d'évaluation en cancérologie

Collaborateurs

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D^{re} Édith Filion, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Neil Kopek, radio-oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r George Rakovich, chirurgien thoracique, Hôpital

Maisonnette-Rosemont

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D^{re} Lise Tremblay, pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Coordination

Stéphanie Goulet, Ph. D., Unité d'évaluation en cancérologie

Soutien documentaire

Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Coordination

Patricia Labelle

Révision linguistique

Révision Littera Plus

Traduction

Mark Wickens

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2014

Bibliothèque et Archives Canada, 2014

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-70794-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2014

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Utilisation de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules*. Guide de pratique clinique rédigé par Gino Boily avec la collaboration du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Québec, QC : INESSS ; 2014. 90p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Direction

D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

M^{me} Stéphanie Goulet, Ph. D., coordonnatrice, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Membres

M^{me} Karine Almanric, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

M. Philippe Bouchard, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

M^{me} Marie-Pascale Guay, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital général juif

D^{re} Rahima Jamal, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du Groupe d'étude en oncologie du Québec

M^{me} Nathalie Letarte, B. Pharm., M. Sc., DESG, BCOP, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce guide de pratique clinique, les lecteurs externes sont :

D^{re} Andrea Bezjak, radio-oncologue, Princess Margaret Hospital (University Health Network), Toronto

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^{re} Anne Dagnault, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Moïshe Liberman, chirurgien thoracique, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Marco Sirois, chirurgien thoracique, Hôpital Fleurimont (CHUS)

Déclaration de conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIERES

EN BREF	I
RÉSUMÉ	II
SUMMARY	V
SIGLES ET ACRONYMES.....	VIII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	4
1.1 Question clinique.....	4
1.2 Revue de la littérature.....	4
1.3 Niveaux de preuve et grades de recommandation.....	5
1.4 Rédaction, révision et adoption	5
2 RÉSULTATS.....	6
2.1 Sélection des études.....	6
2.2 Résultats de la revue des données probantes	6
2.2.1 Définitions.....	7
2.2.2 Évaluation de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables.....	7
2.2.3 Comparaison de la SABR avec la radiothérapie externe.....	29
2.2.4 Évaluation de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients opérables.....	34
2.2.5 Comparaison de la SABR avec la chirurgie.....	37
2.2.6 Évaluation de la réirradiation thoracique avec la SABR.....	47
2.2.7 Dose optimale de la SABR.....	52
2.3 Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique.....	55
2.3.1 Guides de pratique clinique	55
2.3.2 Revues systématiques.....	58
2.3.3 Consensus d'experts	58
DISCUSSION	61
CONCLUSION.....	73
RECOMMANDATIONS.....	74
ANNEXE A RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE.....	75
ANNEXE B NIVEAUX DE DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS TRADUITS DE L'ASCO ¹	77
ANNEXE C ÉTUDES ENREGISTRÉES SUR <i>CLINICALTRIALS.GOV</i>	78
ANNEXE D SYSTÈMES DE STADIFICATION	79
RÉFÉRENCES.....	82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Sommaire des études prospectives évaluant la SABR chez des patients inopérables.....	27
Tableau 2	Sommaire des études comparant la SABR à la RT.....	33
Tableau 3	Sommaire des études évaluant la SABR chez les patients opérables	36
Tableau 4	Sommaire des études comparant la SABR à la chirurgie.....	45
Tableau 5	Sommaire des études rétrospectives évaluant la SABR comme modalité de réirradiation	51
Tableau 6	Résultats d'efficacité des différentes classes de doses en fonction du temps	53
Tableau 7	Résultats de l'analyse de sous-groupes en fonction du stade pour les différentes classes de doses.....	54
Tableau 8	Sommaire des résultats d'efficacité sur la SABR	63
Tableau 9	Comparaison des résultats obtenus par SABR et par RT.....	68
Tableau A-1	Tableau sommaire des résultats des études sur la RT*	75
Tableau A-2	Tableau sommaire des résultats de l'ensemble des études sur la RT*	76
Tableau C-1	Sommaire des études cliniques répertoriées sur <i>ClinicalTrials.gov</i>	78
Tableau D-1	Stadification TNM de l'AJCC, 6 ^e édition.....	79
Tableau D-2	Statut de performance de l'OMS/ECOG/Zubrod.....	80
Tableau D-3	Statut de performance de Karnofsky.....	80
Tableau D-4	Grades de toxicité pulmonaire du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).....	80
Tableau D-5	Classification des grades de sévérité de limitation respiratoire de la <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> (GOLD)	81
Tableau D-6	Indice de comorbidité de Charlson.....	81

EN BREF

Le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade précoce pour les patients inopérables est la radiothérapie. Toutefois, lorsque ce traitement est administré par radiothérapie externe usuelle, les taux de récurrence locale sont élevés et insatisfaisants.

La radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR) est une modalité de radiothérapie externe hypofractionnée permettant l'administration de doses très élevées (dites ablatives) par fraction, avec une très grande précision. Cette approche a été évaluée surtout pour le traitement des patients inopérables, mais elle est aussi étudiée aujourd'hui pour le traitement des patients opérables et pour les patients qui ont reçu une radiothérapie thoracique antérieurement. L'objectif de ce guide de pratique est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC dans ces trois situations cliniques.

Une revue de la littérature scientifique publiée jusqu'en décembre 2013 a été réalisée dans l'outil de recherche Pubmed. Au total, 48 articles ont été répertoriés. Les résultats ont démontré que la SABR permet d'obtenir un bon contrôle local, qui semble se traduire en un bénéfice de survie, et que cette approche serait plus efficace que la radiothérapie externe usuelle pour le traitement des patients inopérables ou pour ceux refusant la chirurgie. Toutefois, pour le traitement des patients opérables, les preuves disponibles actuellement sont insuffisantes pour que la SABR soit considérée comme une option équivalente à la chirurgie. Finalement, les données sur l'utilisation de la SABR dans un contexte de réirradiation sont trop fragmentaires pour conclure à propos de son efficacité. La toxicité sévère observée appelle à la prudence.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. Pour les patients médicalement opérables atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0, que la chirurgie demeure le traitement standard; les données comparatives sur l'efficacité de la SABR et de la chirurgie sont présentement insuffisantes pour que la SABR soit considérée comme une option équivalente à la chirurgie pour ces patients;
2. Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0 médicalement inopérables ou pour ceux médicalement opérables mais refusant la chirurgie, que la SABR soit préférée à la radiothérapie externe usuelle (recommandation de grade B);
3. Que la dose biologique équivalente (BED_{10}) totale d'un traitement de SABR soit d'au moins 100 Gy (recommandation de grade B);
4. Pour les patients présentant une tumeur de localisation centrale, une tumeur de grand volume (grand PTV) ou une comorbidité pulmonaire sévère, qu'un ajustement de dose (réduction) ou de fractionnement (augmentation du nombre de fractions) soit considéré (recommandation de grade B);
5. Que l'utilisation de la SABR pour le traitement du CPNPC soit discutée en comité des thérapies du cancer; un traitement de SABR (de même que de radiothérapie externe usuelle) ne devrait pas être envisagé pour les patients qui ont une espérance de vie très limitée compte tenu de leurs comorbidités (recommandation de grade D).

La littérature actuellement disponible ne permet pas de formuler une recommandation sur la place de la SABR dans un contexte de réirradiation thoracique.

RÉSUMÉ

Contexte et objectifs

La Société canadienne du cancer estime que 8 200 nouveaux cas de cancer du poumon seront diagnostiqués au Québec en 2014 (26 100 cas au Canada) et que 6 400 décès seront enregistrés (20 500 décès au Canada). Chez les hommes comme chez les femmes, le cancer du poumon occupe le deuxième rang des néoplasies les plus fréquemment diagnostiquées et demeure la première cause de décès par cancer. Environ 85 % des cancers du poumon sont de type non à petites cellules (CPNPC). Parmi les patients chez qui on a nouvellement diagnostiqué un CPNPC, seulement 15 % à 20 % présentent une maladie de stade précoce (stade I). Le traitement standard pour ces patients est la résection chirurgicale. Toutefois, 20 % à 30 % d'entre eux sont considérés comme inopérables en raison de comorbidités et ils se voient offrir un traitement de radiothérapie. Lorsque ce traitement est administré par radiothérapie externe usuelle, les taux de récurrence locale à 3 ans sont élevés, atteignant 29 % à 57 %, et les taux de survie globale à 3 ans sont de l'ordre de 20 % à 50 %. Les patients inopérables décèdent souvent de leurs comorbidités plutôt que de leur cancer du poumon.

La radiothérapie stéréotaxique d'ablation (*stereotactic ablative radiation therapy, SABR*), aussi connue sous l'appellation *stereotactic body radiation therapy, SBRT*, est une modalité de radiothérapie externe hypofractionnée, guidée par imagerie et hautement conformationnelle, qui consiste à irradier une cible extracrânienne en une seule séance ou en un petit nombre de fractions. L'intérêt de cette méthode est l'utilisation de doses très élevées (dites ablatives) par fraction, administrées avec une très grande précision. L'utilisation de très hautes doses pour cibler des tumeurs mobiles pose toutefois des défis d'innocuité importants. Afin d'assurer une irradiation sécuritaire et reproductible, un ensemble de stratégies ont été mises au point en ce qui a trait à la planification du traitement et au ciblage de la tumeur (p. ex. immobilisation du patient, systèmes d'asservissement respiratoire, ciblage de la tumeur en temps réel).

Jusqu'à tout récemment, la recherche s'est surtout intéressée à l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez les patients inopérables. Les bons résultats de contrôle local obtenus chez ces patients ont amené les milieux à s'interroger sur la possibilité que la SABR puisse constituer une option à la chirurgie pour les patients opérables, et sur le fait que la SABR pourrait limiter la toxicité de la radiothérapie dans un contexte de réirradiation thoracique. L'objectif de ce guide de pratique est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC dans ces trois situations cliniques.

Méthode

Une revue de la littérature scientifique publiée jusqu'en décembre 2013 a été réalisée dans l'outil de recherche Pubmed. Les études évaluant la SABR pour le traitement du CPNPC chez les patients inopérables, les patients opérables et les patients ayant déjà reçu une radiothérapie thoracique ont été retenues. Les études comparant la SABR à la radiothérapie externe usuelle ou à la chirurgie ont aussi été considérées. Les études évaluant la SABR pour l'administration d'une surimpression, pour le traitement de patients présentant une atteinte ganglionnaire (N+) ou pour le traitement de métastases pulmonaires, ont été exclues. Les études à caractère économique ont aussi été rejetées. Les abrégés de communications présentés à l'occasion des principaux congrès internationaux de même que les sites Web d'organismes publiant des revues systématiques, des lignes directrices et des consensus d'experts ont également été consultés.

Résultats

La revue de la littérature a permis de répertorier 48 articles rapportant les résultats de 20 études prospectives, 21 études rétrospectives et 4 méta-analyses. Aucune étude randomisée n'a été répertoriée.

Évaluation de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables

Pour le traitement des patients inopérables, à 3 ans, la SABR a permis d'obtenir des taux de contrôle local oscillant autour de 88 % et des taux de survie spécifique au cancer d'environ 82 %. Les toxicités de grade 3 ou plus ont été de 5 % ou moins dans la majorité des études. Une toxicité accrue a été observée chez les patients présentant une tumeur centrale. Toutefois, lorsqu'un ajustement du protocole de radiothérapie en fonction du risque était prévu, les taux de toxicité sévère étaient faibles. Les études rétrospectives comparant la SABR à la radiothérapie externe usuelle pour le traitement de patients inopérables ont toutes montré un avantage de survie globale en faveur de la SABR. De même, une méta-analyse d'études observationnelles a démontré un avantage de survie globale et de survie spécifique au cancer en faveur de la SABR. Une comparaison indirecte *de visu* des résultats d'études observationnelles évaluant la SABR et la radiothérapie externe usuelle suggère également une supériorité de la SABR au niveau du contrôle local, de la survie globale et de la survie spécifique au cancer.

Évaluation de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients opérables

Les études ayant évalué l'efficacité de la SABR pour le traitement de patients opérables ont présenté des données de contrôle local et de survie d'une ampleur similaire à celles observées pour les patients inopérables. La SABR a été comparée à la chirurgie à l'aide d'analyses de cohortes de patients appariés, principalement selon des scores de propension, et donc sujettes à certaines limites méthodologiques. Les résultats oncologiques n'ont généralement pas été significativement différents entre les groupes, mais le profil d'innocuité a été favorable à la SABR.

Évaluation de la réirradiation thoracique avec la SABR

En ce qui a trait à l'évaluation de la SABR dans un contexte de réirradiation, les études comptaient peu de patients, étaient de faible niveau de preuve et les populations et traitements étudiés étaient hétérogènes. Dans les 16 premiers mois, les taux de récurrence locale ont varié entre 1,4 % et 29 %. Toutefois, des taux de toxicité sévère allant jusqu'à 33 % ont été observés.

Conclusion

En conclusion, la SABR permet d'obtenir un bon contrôle local qui semble se traduire en un bénéfice de survie. Les données actuellement disponibles suggèrent que la SABR serait plus efficace que la radiothérapie externe usuelle pour le traitement des patients inopérables ou pour ceux refusant la chirurgie. Toutefois, en ce qui a trait au traitement des patients opérables, le CEPO juge la preuve insuffisante pour que la SABR puisse être considérée comme une option équivalente à la chirurgie. Finalement, les données sur l'utilisation de la SABR dans un contexte de réirradiation sont trop fragmentaires pour conclure à propos de son efficacité. La toxicité sévère observée appelle à la prudence.

Recommandations

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. Pour les patients médicalement opérables atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0, que la chirurgie demeure le traitement standard; les données comparatives sur l'efficacité de la SABR et de la chirurgie sont présentement insuffisantes pour que la SABR soit considérée comme une option équivalente à la chirurgie pour ces patients;
2. Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0 médicalement inopérables ou pour ceux médicalement opérables mais refusant la chirurgie, que la SABR soit préférée à la radiothérapie externe usuelle (recommandation de grade B);
3. Que la dose biologique équivalente (BED_{10}) totale d'un traitement de SABR soit d'au moins 100 Gy (recommandation de grade B);
4. Pour les patients présentant une tumeur de localisation centrale, une tumeur de grand volume (grand PTV) ou une comorbidité pulmonaire sévère, qu'un ajustement de dose (réduction) ou de fractionnement (augmentation du nombre de fractions) soit apporté (recommandation de grade B);
5. Que l'utilisation de la SABR pour le traitement du CPNPC soit discutée en comité des thérapies du cancer; un traitement de SABR (de même que de radiothérapie externe usuelle) ne devrait pas être envisagé pour les patients qui ont une espérance de vie très limitée au regard de leurs comorbidités (recommandation de grade D).

La littérature actuellement disponible ne permet pas de formuler une recommandation à propos de la place de la SABR dans un contexte de réirradiation thoracique.

SUMMARY

Stereotactic ablative radiation therapy for the treatment of non-small cell lung cancer

Background and objectives

The Canadian Cancer Society estimates for 2014 that 8,200 new cases of lung cancer will be diagnosed in Québec (26,100 cases in Canada) and that 6,400 lung cancer deaths will be recorded (20,500 deaths in Canada). In both men and women, lung cancer is the second most diagnosed neoplasia and the leading cause of cancer-related mortality. Non-small-cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of all lung cancers. Only 15 to 20% of patients newly diagnosed with NSCLC present with early-stage disease (stage I). Surgical resection is the standard treatment for these patients. However, 20 to 30% of them are deemed inoperable because of comorbidities and are offered radiation therapy. When standard external-beam radiation therapy is administered, the 3-year local recurrence rates are high, being 29 to 57%, and the overall survival rates are in the order of 20 to 50%. Inoperable patients often die from comorbidities instead of lung cancer.

Stereotactic ablative radiation therapy (SABR, also known as stereotactic body radiation therapy, SBRT) is a highly conformal, image-guided, hypofractionated form of external-beam radiotherapy in which an extracranial body target is irradiated in a single or few fraction(s). The advantage of this method is the use of very high (ablative) per-fraction doses delivered with very high precision. However, the use of very high doses to target a mobile tumour is challenging because of major safety concerns. To ensure safe and reproducible irradiation, various treatment-planning and tumor-targeting strategies have been developed (e.g., immobilization of the patient, respiratory gating systems, and real-time tumour tracking methods).

Until quite recently, research has focused mainly on evaluating the efficacy and safety of SABR for the treatment of NSCLC in inoperable patients. The high local control rates obtained in these patients led the field to consider the possibility that SABR could be an alternative to surgery for operable patients and that it could reduce radiation-related toxicity in the context of thoracic reirradiation. The objective of this clinical guideline is to evaluate the efficacy and safety of SABR for the treatment of NSCLC in these three clinical situations.

Methods

A review of the scientific literature published up to December 2013 was carried out using the PubMed search tool. The search was limited to studies evaluating SABR for the treatment of NSCLC in inoperable patients, operable patients and patients previously treated with thoracic radiotherapy. Studies comparing SABR with standard external-beam radiotherapy or with surgery were also considered for inclusion. Studies evaluating the use of SABR for the delivery of a boost dose, for the treatment of patients with N+ stage disease or for the treatment of lung metastases were excluded. Economic studies were also excluded. Abstracts from papers presented at major international conferences and the websites of organizations that publish systematic reviews, clinical guidelines and expert consensus were also consulted.

Results

The literature review identified 48 articles reporting the results of 20 prospective studies, 21 retrospective studies and 4 meta-analyses. No randomized controlled studies were found.

Evaluation of SABR for the treatment of NSCLC in inoperable patients

For the treatment of inoperable patients, SABR was associated with 3-year local control rates of about 88% and cancer-specific survival rates of approximately 82%. Grade 3 or higher toxicity rates were 5% or less in most of the studies. Increased toxicity was observed in patients with a central tumour. However, severe-toxicity rates were low when a risk-adapted treatment protocol was used. All the retrospective studies comparing SABR with standard external-beam radiotherapy for the treatment of inoperable patients showed an overall survival benefit in favour of SABR. Moreover, a meta-analysis of observational studies showed an overall and cancer-specific survival benefit in favour of SABR. An indirect comparison of results from observational studies evaluating SABR and standard external-beam radiotherapy also suggests that SABR has superior efficacy in terms of local control, overall survival and cancer-specific survival.

Evaluation of SABR for the treatment of NSCLC in operable patients

The studies that evaluate the efficacy of SABR for the treatment of operable patients provided survival and local control data of similar magnitude to those observed for inoperable patients. SABR was compared with surgery by propensity score-matching approaches in most of the studies. These analyses therefore have certain methodological limitations. In general, the oncological outcomes were not significantly different between the groups, but the safety profile was favorable to SABR.

Evaluation of thoracic reirradiation with SABR

The studies that evaluated SABR in a reirradiation setting had small samples, were of low evidence grade and were highly heterogeneous in terms of patient characteristics and treatments. Local recurrence during the first 16 months occurred at rates varying from 1.4 to 29%. However, severe-toxicity rates of up to 33% were observed.

Conclusion

In conclusion, SABR offers good local control, which seems to be associated with a survival benefit. The available data suggest that SABR shows better efficacy than standard external-beam radiotherapy in inoperable patients and in operable patients who refuse surgery. However, with regard to the treatment of operable patients, the CEPO considers that the current body of evidence is not sufficient to recognize SABR as an equivalent alternative to surgery. Lastly, the data on the use of SABR in reirradiation settings is too fragmentary to draw any conclusions regarding its efficacy. The observed severe toxicity data urge caution.

Recommendations

Considering the currently available evidence, the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommends:

1. For medically operable patients with stage T1-2N0M0 NSCLC, that surgery remains the standard treatment, since comparative data on the efficacy of SABR and surgery are

currently insufficient for SABR to be considered an equivalent alternative to surgery for these patients;

2. For medically inoperable patients with stage T1-2N0M0 NSCLC or medically operable patients who refuse surgery, that SABR be preferred to standard external-beam radiotherapy (grade B recommendation);
3. That the total biological equivalent dose (BED_{10}) used for SABR treatment be at least 100 Gy (grade B recommendation);
4. For patients with a central tumour, a large-volume tumour (large PTV) or severe pulmonary comorbidity, that a risk-adapted protocol be used (dose reduction or increase in the number of fractions) (grade B recommendation);
5. That the option of using SABR to treat NSCLC be discussed in tumor boards; treatment with SABR (or with standard external-beam radiotherapy) should not be considered for patients whose life expectancy is very limited by comorbidities (grade D recommendation).

The currently available literature does not permit any recommendations to be made regarding the role of SABR in a thoracic reirradiation setting.

SIGLES ET ACRONYMES

ACCP	American College of Chest Physicians
ACE-27	<i>Adult Comorbidity Evaluation-27</i>
ACR	American College of Radiology
AHS	Alberta Health Services
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BED ₁₀	Dose biologique équivalente ($\alpha/\beta=10$ Gy)
BTS	British Thoracic Society
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CHART	<i>Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy</i>
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CPT	Capacité pulmonaire totale
CTV	<i>Clinical target volume</i> (volume cible clinique)
CV	Capacité vitale
CVF	Capacité vitale forcée
DLCO	<i>Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide</i> (capacité de diffusion du monoxyde de carbone)
EBUS	<i>Endobronchial ultrasound</i> (échographie endobronchiale)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EUS	<i>Endoscopic ultrasound</i> (échographie endoscopique)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQD ₂	Dose biologique équivalente en fractions de 2 Gy
EQD _{2,T}	EQD ₂ normalisée en fonction de la durée totale du traitement
ESMO	European Society for Medical Oncology
¹⁸ F-FDG	¹⁸ fluorodésoxyglucose
FACT-L	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung</i>
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GTV	<i>Gross tumour volume</i> (volume tumoral macroscopique)
Gy	Gray
HR	<i>Hazard ratio</i> (rapport de risques instantanés)
IC	Intervalle de confiance

IMRT	<i>Intensity-modulated radiation therapy</i> (radiothérapie à intensité modulée)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITV	<i>Internal target volume</i>
MCV	Maladie cardiovasculaire
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
N+	Atteinte ganglionnaire ou ganglions positifs
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OMS	Organisation mondiale de la santé
PTV	<i>Planning target volume</i> (volume cible planifié)
RR	Risque relatif
RT	Radiothérapie externe
RT-3D	Radiothérapie externe conformationnelle en 3 dimensions
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SABR	<i>Stereotactic ablative radiation therapy</i> (radiothérapie stéréotaxique d'ablation)
SBRT	<i>Stereotactic body radiation therapy</i>
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
STS	Society of Thoracic Surgeons
SUV _{max}	<i>Maximum standardized uptake value</i> (valeur de fixation normalisée maximale)
TDM	Tomodensitométrie
TDM-4D	TDM à 4 dimensions
TEP	Tomographie par émission de positrons
TNM	Système de classification <i>tumor, node, metastasis</i>
UCSD-SOBQ	University of California, <i>San Diego Shortness-of-Breath Questionnaire</i>
VATS	Vidéothoroscopie
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde

INTRODUCTION

La Société canadienne du cancer estime que 8 200 nouveaux cas de cancer du poumon seront diagnostiqués au Québec en 2014 (26 100 cas au Canada) et que 6 400 décès seront enregistrés (20 500 décès au Canada) [Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2014]. Chez les hommes comme chez les femmes, le cancer du poumon est la deuxième néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et demeure la première cause de décès par cancer au pays. Le Québec est la province canadienne où les taux d'incidence et de mortalité de cette maladie sont les plus élevés. Le pronostic des patients atteints de ce cancer est sombre, le taux de survie globale à 5 ans étant de seulement 15 %.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît actuellement quatre grands types histologiques de cancer du poumon : 1) les carcinomes épidermoïdes, 2) les adénocarcinomes, 3) les carcinomes indifférenciés à grandes cellules, et 4) les carcinomes bronchiques à petites cellules [Travis, 2011]. En clinique, les trois premiers types histologiques ont traditionnellement été traités de façon similaire et, pour cette raison, ils ont été regroupés sous l'appellation cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) par opposition au quatrième type, celui à petites cellules [Kulesza *et al.*, 2011]. Les CPNPC représentent 85 % des cas de cancer du poumon [Herbst *et al.*, 2008]. La stadification du CPNPC caractérise le degré de progression de la maladie et elle est définie par le système de classification *tumor, node, metastasis* (TNM) [Goldstraw *et al.*, 2007]. Le stade de la maladie est un facteur déterminant dans le choix du traitement et l'établissement du pronostic [Molina *et al.*, 2008].

Seulement 15 % à 20 % des patients atteints d'un CPNPC présentent une maladie de stade précoce (stade I) [Girard et Mornex, 2011; Midthun et Jett, 2008]. Bien que la résection chirurgicale soit le traitement de choix pour ces patients, de 20 % à 30 % d'entre eux sont considérés comme inopérables en raison de conditions pathologiques associées, telles les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) et les maladies cardiovasculaires (MCV) [Loo, 2011; Dahele *et al.*, 2009]. La radiothérapie est généralement le choix offert à ces patients. Cependant, lorsque celle-ci est administrée par radiothérapie externe usuelle, les taux de récurrence locale à 3 ans varient entre 29 % et 57 %, et les taux de survie globale à 3 ans entre 20 % et 50 % (annexe A). Les patients médicalement inopérables décèdent souvent de leurs comorbidités plutôt que du cancer du poumon. La survie globale à 3 ans et à 5 ans des patients non traités est d'environ 22 % et 9 % respectivement pour les stades T1 et de 11 % et 5 % pour les stades T2 [Raz *et al.*, 2007].

Les récurrences locorégionales chez des patients ayant déjà été traités par radiothérapie sont souvent observées en clinique. Dans ces cas, bien que la réirradiation pourrait être considérée, elle n'est utilisée que pour 1,5 % à 8,1 % des patients atteints d'un cancer du poumon en raison du risque important de toxicité et de complications [Mantel *et al.*, 2013].

La radiothérapie stéréotaxique d'ablation (*stereotactic ablative radiation therapy*, SABR, aussi connue sous l'appellation *stereotactic body radiation therapy*, SBRT) est définie par l'Association canadienne de radio-oncologie comme étant une modalité de radiothérapie externe hypofractionnée, guidée par imagerie, hautement conformationnelle et précise, qui consiste à irradier une cible extracrânienne en une seule séance ou en un petit nombre de fractions, à l'aide d'une dose radicale au moins biologiquement équivalente à celle d'un schéma de

radiothérapie conventionnel¹ [Sahgal *et al.*, 2012]. Cette méthode est inspirée de la radiochirurgie qui, selon une approche similaire, est utilisée depuis les années 1950 pour traiter des lésions intracrâniennes [Levivier *et al.*, 2011]. L'irradiation avec une technique de SABR s'effectue à l'aide de multiples faisceaux qui convergent vers la cible et dont l'arrangement permet une diminution d'intensité de radiation abrupte à l'extérieur du volume cible [Heinzerling *et al.*, 2011]. L'administration de fortes doses par fraction se traduit en un effet ablatif. Mais un tel effet, fortement souhaitable lorsque dirigé vers la tumeur, augmente aussi le risque d'infliger des dommages potentiels importants aux tissus sains en cas d'erreur de ciblage [Timmerman *et al.*, 2006a]. Une technique de ciblage tumoral rigoureuse est donc primordiale.

L'irradiation avec une forte dose par fraction engendre des réponses qui ne sont pas observées avec des doses plus faibles. En effet, lorsqu'une forte dose par fraction est administrée (> 10 Gy), la mort cellulaire n'est plus seulement causée par les dommages induits à l'ADN, mais aussi par une vague importante d'apoptose des cellules endothéliales. La dysfonction microvasculaire qui s'ensuit provoque indirectement la mort de cellules tumorales, par hypoxie [Balagamwala *et al.*, 2012].

Le ciblage d'une tumeur pulmonaire, mobile à la respiration, pose des défis importants. Un ensemble de stratégies ont été mises au point au cours des dix dernières années afin d'assurer une irradiation précise, sécuritaire et reproductible de la tumeur [Nagata *et al.*, 2011; Benedict *et al.*, 2010; Buyyounouski *et al.*, 2010; Hurkmans *et al.*, 2009; Timmerman *et al.*, 2006a]. Le traitement nécessite d'abord une préparation minutieuse. Le patient est positionné et, selon l'appareil utilisé, il peut être immobilisé à l'aide d'un dispositif rigide qui empêche tout mouvement au cours du traitement, ou à l'aide d'un dispositif moins rigide si l'appareil a la capacité de suivre la tumeur en temps réel. La planification est faite à partir d'images tomodensitométriques, acquises en position de traitement. Des images sont prises durant toutes les phases de la respiration afin de bien évaluer le déplacement de la tumeur durant un cycle complet de respiration (tomodensitométrie en quatre dimensions, TDM-4D). Si la mobilité de la masse est jugée trop importante, un dispositif de compression abdominale peut être utilisé pour limiter l'amplitude de la respiration. D'autres stratégies visant à limiter le volume de traitement favorisent l'utilisation de systèmes d'asservissement respiratoire équipés de capteurs qui activent l'irradiation dans une phase précise de la respiration (*gating* ou retenue de la respiration). Par ailleurs, certains appareils, par exemple le CyberKnife^{MD}, permettent le repérage de la tumeur en temps réel et l'ajustement du ciblage en conséquence, laissant ainsi le patient respirer sans contrainte [Collins *et al.*, 2007]. Afin d'assurer une bonne reproductibilité lors des traitements, les repères anatomiques du patient et les conditions de traitement sont enregistrés. Cela peut nécessiter la mise en place de repères fiduciaires² au sein de la tumeur, ou le recours à un autre repère de localisation de la tumeur (p. ex. : densité tissulaire) pendant ou avant le traitement.

Des logiciels spécialisés sont utilisés pour faire la planification du traitement à partir des images tomodensitométriques. Le volume tumoral macroscopique (*gross tumour volume*, GTV) est d'abord délimité. Plus rarement, une marge est ajoutée pour tenir compte de l'envahissement microscopique, ce qui correspond au volume cible clinique (*clinical target volume*, CTV). Afin de tenir compte du mouvement de la tumeur, une marge est parfois ajoutée au GTV ou au CTV (*internal target volume*, ITV). Finalement, une marge supplémentaire est toujours ajoutée pour

¹ Schéma de radiothérapie conventionnel : 1,8-2 Gy/fraction.

² Marqueur radio-opaque implanté à proximité ou dans la tumeur afin de suivre son mouvement (au cours de la respiration dans ce cas-ci).

tenir compte de l'erreur liée à la procédure, constituant ainsi le volume cible planifié (*planning target volume*, PTV). Les marges ajoutées pour le traitement de SABR sont beaucoup plus restreintes (de l'ordre du millimètre) en comparaison avec celles planifiées pour un traitement de radiothérapie externe usuelle. Un profil de distribution de dose, constitué des courbes d'isodose, est construit de sorte que le PTV reçoive la dose appropriée et que la dose administrée diminue abruptement à l'extérieur de celui-ci. Une attention spéciale est portée aux structures anatomiques qui sont particulièrement sensibles aux radiations telles la moelle épinière, le cœur, l'œsophage, la trachée, les bronches, la paroi thoracique et les gros vaisseaux sanguins. Des ajustements dans la configuration des faisceaux sont apportés de façon que les doses limites propres à chaque structure ne soient pas dépassées. Un fractionnement plus conservateur est parfois utilisé d'emblée lorsque la tumeur est localisée à proximité de structures à risque.

Les premières études évaluant l'efficacité de la SABR pour le traitement du CPNPC ont soulevé un enthousiasme important en raison de l'obtention d'un contrôle local de la maladie jugé supérieur à celui obtenu historiquement avec la radiothérapie externe usuelle [Loo, 2011; Hiraoka *et al.*, 2010]. Au cours des quinze à vingt dernières années, l'utilisation de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables a fait l'objet d'un développement rapide et, récemment, des études ont été amorcées afin de déterminer si la SABR peut aussi constituer un traitement de rechange valide à la chirurgie chez des patients opérables [Loo, 2011]. Plusieurs centres d'oncologie au Québec³ et ailleurs dans le monde [Ramella *et al.*, 2012; Pan *et al.*, 2011; Nagata *et al.*, 2009] offrent actuellement la SABR aux patients atteints d'un CPNPC de stade précoce et qui sont inopérables ou refusent la chirurgie. Cependant, aucune étude randomisée sur le sujet n'a été publiée à ce jour. La SABR présente aussi un intérêt pour le traitement du CPNPC dans un contexte de réirradiation thoracique en raison de sa précision, qui pourrait réduire le risque de toxicité.

Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC de stade précoce, opérables ou non, ainsi que comme modalité de réirradiation dans les cas de tumeurs récidivantes.

³ Établissements offrant la SABR au Québec : Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général juif, Hôpital Maisonneuve-Rosemont et le Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question clinique

Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.

1.2 Revue de la littérature

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *radiosurgery* (MeSH), *stereotactic body radiotherapy*, *stereotactic body radiation therapy*, *stereotactic radiotherapy*, *stereotactic ablative radiotherapy*, *lung neoplasms* (MeSH), *lung cancer*, *lung neoplasia*, *non-small cell lung cancer*, *recurrence*, *relapse*, *failure*, *re-irradiation* et *reirradiation* dans l'outil de recherche Pubmed. Aucune limite n'a été fixée quant à la date de publication des articles. La recherche s'est étendue jusqu'au 10 décembre 2013 inclusivement. En raison de l'abondance d'études évaluant la SABR dans le traitement du CPNPC chez des patients inopérables, seules les études prospectives ont été retenues. Les études dont le devis permettait l'inclusion de patients présentant une atteinte ganglionnaire (N+) ont été exclues. Pour l'évaluation de la SABR chez des patients opérables comme modalité de réirradiation, de même que pour les comparaisons de la SABR avec la radiothérapie externe usuelle et la chirurgie, les études rétrospectives et prospectives ont été retenues. Les études ne présentant que des résultats d'innocuité, sans résultat d'efficacité, n'ont pas été incluses. Les études utilisant la SABR pour l'administration d'une surimpression (stades II et III en post chimioradiothérapie) pour traiter des métastases pulmonaires, de même que les études à caractère économique, n'ont pas été retenues. Les abrégés de communications présentés lors des congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), de l'European Lung Cancer Conference, de l'European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology et de la World Conference on Lung Cancer, en 2012 et 2013, ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant des résultats d'efficacité et d'innocuité d'études randomisées ont été retenus.

Les recommandations pour la pratique clinique, les revues systématiques et les consensus d'experts publiés par certains organismes internationaux et agences de cancer au cours des cinq dernières années (2008 à maintenant) ont également été répertoriés. Notamment, les sites Web des organismes suivants ont été consultés : l'Alberta Health Services (AHS), l'American College of Chest Physicians (ACCP), l'American College of Radiology (ACR), l'ASCO, la British Columbia Cancer Agency, la British Thoracic Society (BTS), Cancer Care Ontario, la Cochrane Library of Systematic Reviews, l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), l'ESMO, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la *National Guideline Clearinghouse*, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), la Society of Thoracic Surgeons (STS) et *Standards and Guidelines Evidence*. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seules les publications en anglais et en français ont été consultées.

1.3 Niveaux de preuves et grades des recommandations

Les niveaux de données probantes et grades des recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations formulées dans ce guide de pratique clinique (annexe B). Dans le cas des abrégés de communications, étant donné que l'information nécessaire pour en évaluer la qualité était manquante, le niveau de données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communications.

1.4 Rédaction, révision et adoption

Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent guide de pratique clinique.

2 RÉSULTATS

2.1 Sélection des études

La revue de la documentation scientifique a permis de répertorier au total 48 publications rapportant les résultats de 20 études prospectives, 21 études rétrospectives et 4 méta-analyses portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC. Plus précisément :

- vingt études prospectives de phases I/II et II (23 articles) [Shibamoto *et al.*, 2012; Taremi *et al.*, 2012; Videtic *et al.*, 2012; Bral *et al.*, 2011; Baba *et al.*, 2010; Ricardi *et al.*, 2010; Timmerman *et al.*, 2010; Vahdat *et al.*, 2010; Van der Voort van Zyp *et al.*, 2010; Baumann *et al.*, 2009; Collins *et al.*, 2009; Fakiris *et al.*, 2009; Baumann *et al.*, 2008; Hof *et al.*, 2007; Koto *et al.*, 2007; Scorsetti *et al.*, 2007; Hoyer *et al.*, 2006; Timmerman *et al.*, 2006b; Yoon *et al.*, 2006; Zimmermann *et al.*, 2006; Nagata *et al.*, 2005; Onishi *et al.*, 2004b; Fukumoto *et al.*, 2002] ont évalué la SABR chez des patients inopérables;
- trois études rétrospectives [Jeppesen *et al.*, 2013; Shirvani *et al.*, 2012; Widder *et al.*, 2011] et une méta-analyse [Grutters *et al.*, 2010] ont comparé la SABR à la radiothérapie externe usuelle;
- deux études prospectives [Shibamoto *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2004b] et sept études rétrospectives [Grills *et al.*, 2012; Lagerwaard *et al.*, 2012; Takeda *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2011b; Inoue *et al.*, 2009; Hiraoka et Nagata, 2004; Uematsu *et al.*, 2001] ont évalué la SABR chez des patients opérables;
- sept études rétrospectives [Robinson *et al.*, 2013; Varlotto *et al.*, 2013; Verstegen *et al.*, 2013; Shirata *et al.*, 2012; Shirvani *et al.*, 2012; Palma *et al.*, 2011; Crabtree *et al.*, 2010; Grills *et al.*, 2010] et une méta-analyse ont comparé la SABR à la chirurgie [Soldà *et al.*, 2013];
- quatre études rétrospectives ont évalué la SABR pour la réirradiation [Reyngold *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2012; Bondiau *et al.*, 2010; Kelly *et al.*, 2010];
- deux méta-analyses ont évalué la dose optimale de SABR [Van Baardwijk *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2011].

Six guides de pratique clinique [Howington *et al.*, 2013; Vansteenkiste *et al.*, 2013; AHS, 2011a; NICE, 2011; Gewanter *et al.*, 2010; Lim *et al.*, 2010], une revue systématique [Palma *et al.*, 2012] et trois consensus d'experts [NCCN, 2014; Donington *et al.*, 2012; Pallis *et al.*, 2010] ont également été répertoriés.

La recherche dans la base de données *ClinicalTrials.gov* a permis de répertorier 26 études qui sont en cours, terminées mais non publiées, ou de statut inconnu (annexe C).

2.2 Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une description et les principaux résultats des études retenues, lesquelles sont regroupées en sous-sections selon la question étudiée, tel qu'indiqué ci-dessus. Dans chaque sous-section, les études sont présentées par ordre chronologique inverse, les études prospectives d'abord, les études rétrospectives ensuite et les abrégés de communication, s'il y a

lieu. Une description des résultats de chaque étude est présentée sous forme de tableau à la fin de chaque sous-section. Lorsque les études rétrospectives ne constituent pas la meilleure preuve disponible pour le contexte évalué, elles sont résumées dans le texte et un sommaire plus détaillé des résultats est présenté dans le tableau à la fin de la sous-section correspondante. Les systèmes de stadification et les échelles de statut de performance utilisés dans les études décrites sont présentés à l'annexe D. Pour l'ensemble des études, la date de début indique que le système de stadification utilisé a été la version 6 du système TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC; annexe D).

2.2.1 Définitions

Dans le présent guide de pratique clinique, l'appellation « radiothérapie externe » (RT) est utilisée pour toute forme de radiothérapie externe communément utilisée, c'est-à-dire qui n'est pas de la SABR ni de la radiothérapie par protons. Le terme « conventionnel » qualifie le mode de fractionnement, soit une radiothérapie externe administrée en fractions de 1,8 Gy à 2 Gy par jour. Le terme « hypofractionnement » se réfère à l'administration d'une dose totale en fractions supérieures à 2 Gy par jour.

Dans les études répertoriées, le statut d'inopérabilité se réfère à l'incapacité du patient à tolérer une opération et non à la non-résécabilité de la tumeur. Les critères définissant l'inopérabilité n'ont pas été rapportés de façon détaillée dans la plupart d'entre elles; les auteurs n'abordaient pas du tout cet aspect, ou ils mentionnaient que les patients avaient été déclarés inopérables par une équipe multidisciplinaire ou par un chirurgien expérimenté.

2.2.2 Évaluation de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables

Dans les études de cette section, à moins d'indication contraire, la tomographie par émission de positron (TEP) était utilisée pour la stadification de la maladie.

2.2.2.1 Études prospectives

En 2012, **Shibamoto et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée dans trois établissements du groupe de l'Université de Nagoya au Japon, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Shibamoto *et al.*, 2012]. L'objectif primaire était de déterminer le taux de contrôle local de la maladie à 3 ans. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale, la survie spécifique au cancer, l'incidence de métastases régionales et à distance et la toxicité.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, de stade T1-2N0M0 (≤ 5 cm) et ne pas avoir reçu de traitement antérieurement. Les patients devaient aussi présenter un statut de performance de l'OMS de 0 à 2 (statut de 3 accepté si la cause n'était pas liée à une affection pulmonaire), aucune autre tumeur active, une pression artérielle d'oxygène supérieure ou égale à 60 mm Hg et un volume expiratoire maximal seconde (VEMS) supérieur ou égal à 0,700 L/s. L'utilisation de la TEP n'était pas obligatoire pour la stadification, sauf si des métastases étaient suspectées. Aucun examen ganglionnaire systématique par médiastinoscopie, échographie endobronchiale (EBUS) ou échographie endoscopique (EUS) n'était indiqué au devis. Le PTV correspondait à l'ITV (volume occupé par le CTV à la respiration, $CTV = GTV$) auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans le plan transversal et de 10 mm

dans la direction cranio-caudale. Les tumeurs de moins de 1,5 cm étaient traitées avec une dose de 44 Gy, celles entre 1,5 et 3 cm avec une dose de 48 Gy et celles de plus de 3 cm avec une dose de 52 Gy, toutes en 4 fractions. Les doses étaient prescrites à l'isocentre et 95 % du PTV devait recevoir au moins 90 % de la dose. Les traitements ont été donnés sur une période de 9 à 21 jours.

Entre mai 2004 et novembre 2008, 180 patients ont été recrutés. Un total de 60 patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (33 %). La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était de 71 % et 29 %. Quatre patients (2,2 %) ont reçu une dose de 44 Gy, 124 (68,9 %) une dose de 48 Gy et 52 (28,9 %) une dose de 52 Gy. Chez tous les patients, 95 % du PTV a reçu au moins 80 % de la dose prescrite, ce qui représente une déviation par rapport au protocole.

Le suivi médian a été de 36 mois. Les taux de contrôle local, régional et à distance à 3 ans ont été de 83 %, 85 % et 80 %, respectivement. Les taux de survie globale ont été de 69 % à 3 ans et de 52 % à 5 ans. Parmi les 65 décès enregistrés, 26 (40 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon. Lorsque les patients étaient stratifiés en fonction du stade (T1 contre T2), à 3 ans, les taux de contrôle local étaient de 86 % contre 73 % ($p = 0,50$), les taux de survie globale de 78 % contre 60 % ($p = 0,061$) et les taux de survie spécifique au cancer de 88 % contre 69 % ($p = 0,017$), respectivement. Lorsque les patients étaient stratifiés selon le statut d'opérabilité (inopérables contre opérables), à 3 ans, les taux de contrôle local étaient de 81 % contre 86 % ($p = 0,70$), les taux de survie globale de 59 %⁴ contre 74 % ($p = 0,080$) et les taux de survie spécifique au cancer de 82 % contre 82 % ($p = 0,51$), respectivement. Chez les patients opérables, la survie globale à 3 ans a été de 80 % chez ceux de stade T1 et de 58 % chez ceux de stade T2 (valeur p non disponible). Aucun patient ayant reçu une dose de 44 Gy n'a développé de récurrence locale (patients à risque : $n = 4$). Les taux de contrôle local à 3 ans pour les patients ayant reçu des doses de 48 Gy et de 52 Gy ont été de 86 % (tous de stade T1) et 73 % (tous de stade T2).

Une pneumonite de grade 2 ou plus a été observée chez 24 patients (grade 2 : $n = 22$ [12,2 %] et grade 3 : $n = 2$ [1,1 %]). Une plus faible proportion de patients de stade T1 ont développé cette complication comparativement à ceux de stade T2 (10,2 % contre 21 %; p [Fisher] = 0,056 et p [Chi²] = 0,049). D'autres complications de grade 2 ou plus ont été observées : dermatite ($n = 7$), œsophagite ($n = 3$), fracture costale ($n = 3$), épanchement pleural ($n = 1$) et épanchement péricardique ($n = 1$).

En 2012, **Taremi et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Hôpital Princess Margaret de Toronto, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Taremi *et al.*, 2012]. Les objectifs primaires étaient d'évaluer la réponse, le profil d'échec et les résultats cliniques (contrôle local, survie globale, survie spécifique au cancer du poumon et survie sans échec au traitement). L'objectif secondaire était de comparer les résultats cliniques des patients pour qui un résultat pathologique avait été obtenu ou non.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, diagnostiqué cliniquement ou pathologiquement, de stade T1-2N0M0 et présenter un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 3. Le PTV correspondait à l'ITV (fusion des CTV en fin d'inhalation et en fin d'expiration, CTV = GTV) auquel étaient ajoutées des marges de 0,5 cm dans toutes les

⁴ Dans l'article, le nombre dans le tableau diffère de celui dans le texte. Celui du texte concorde mieux avec le taux de survie globale pour la population entière et c'est celui qui est présenté ici.

directions. Pour les tumeurs de localisation périphérique, une dose de 48 Gy en 4 fractions, de 54 Gy en 3 fractions ou de 60 Gy en 3 fractions était administrée. Pour les tumeurs situées à proximité d'organes à risque, une dose de 50 Gy en 10 fractions ou de 60 Gy en 8 fractions (à partir de mars 2008) était utilisée. La dose prescrite devait couvrir 95 % du PTV, et 99 % du PTV recevait 90 % de la dose. Une correction pour l'hétérogénéité de densité des tissus a été appliquée à partir de 2007.

Entre décembre 2004 et octobre 2008, 108 patients présentant 114 lésions ont été recrutés. Le diagnostic de CPNPC a été confirmé par histologie chez 76 % des patients. La distribution des patients selon les stades T1 et T2 a été de 80 % et 20 %. Une proportion de 25 % des patients avaient un antécédent de cancer du poumon, diagnostiqué en moyenne 4,9 ans auparavant. Vingt pour cent (20 %) des patients avaient été traités par chirurgie antérieurement et 3,7 % par RT.

Le suivi médian a été de 19,1 mois. À la première TDM (typiquement à 3 mois), les taux de réponses complète et partielle ont été de 7 % et 68,4 %. Les taux maximaux (typiquement évalué à 12 mois) de réponse complète et partielle ont été de 30,5 % et 37,5 %. Les taux de contrôle local à 1 an et 4 ans ont été de 92 % et 89 %. À 4 ans, les taux de survie sans maladie régionale et à distance ont été de 87 % et 83 %. Les taux de survie globale à 1 an et 4 ans ont été de 84 % et 30 % et les taux de survie spécifique au cancer du poumon de 92 % et 77 %, respectivement. Parmi les 45 décès enregistrés, 28 (62 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon. À l'analyse multifactorielle, la dose et le sexe (féminin favorable) se sont avérés des facteurs pronostiques indépendants significatifs de survie globale. Aucune différence de contrôle local ($p = 0,41$), de survie globale ($p = 0,38$), de survie spécifique au cancer du poumon ($p = 0,33$) et de survie sans échec ($p > 0,5$) n'a été observée entre les sous-groupes diagnostic clinique et diagnostic pathologique.

Aucun décès relié au traitement ni aucune toxicité de grade 4 n'a été observé. Au total, 29 % des patients n'ont rapporté aucune toxicité précoce et 31 % aucune toxicité tardive. La fatigue a été l'effet indésirable le plus fréquent et elle a touché 50 % des patients. Une fracture costale a été constatée chez 16 patients (14,8 %); ces fractures étaient asymptomatiques dans la plupart des cas. Des toxicités précoces de grade 3 ont été observées chez 4 patients (dyspnée : $n = 2$, fatigue : $n = 1$ et douleurs thoraciques : $n = 1$). Des toxicités tardives de grade 3 ont été rapportées chez 6 patients (fracture costale : $n = 3$, dyspnée : $n = 2$ et pneumonie : $n = 1$).

En 2011, **Bral et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Universitaire Ziekenhuis Brussel en Belgique, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un protocole de SABR ajusté selon la localisation tumorale pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Bral *et al.*, 2011]. L'objectif primaire était d'évaluer la toxicité, et les objectifs secondaires d'étudier le contrôle local et la survie.

Les patients devaient présenter un CPNPC, confirmé par histologie ou cytologie, de stade T1-3N0M0 (≤ 6 cm). Les patients ayant antérieurement reçu une RT ou une chimiothérapie contre le cancer du poumon étaient exclus. Le PTV correspondait au GTV ou à l'ITV⁵ (volume occupé par le GTV à la respiration) auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans toutes les directions. Lorsque le mouvement de la tumeur excédait 8 mm à la respiration et qu'un repère fiduciaire pouvait être installé, un système d'asservissement respiratoire (*active breathing control*) était

⁵ Le GTV semble avoir été le paramètre retenu pour établir le PTV lorsqu'un système de déclenchement sensitif était utilisé. Sinon, l'ITV était le paramètre utilisé.

utilisé. Une dose totale de 60 Gy était administrée en 3 ou 4 fractions selon la localisation périphérique ou centrale de la tumeur, respectivement, sur une période maximale de 10 jours. L'irradiation était planifiée de telle sorte que 95 % et 99 % du PTV devaient recevoir 95 % et 90 % de la dose.

Entre mars 2007 et juin 2009, 40 patients ont été recrutés. Les patients opérables ayant refusé la chirurgie étaient admissibles, mais leur proportion n'a pas été précisée. La distribution des patients selon les localisations tumorales centrale et périphérique était de 43 % et 57 % et celle selon les stades T1 et T2 de 65 % et 35 %. Un repère fiduciaire a été installé chez 22 patients. Le PTV moyen était plus grand pour les patients chez qui la tumeur avait une localisation centrale (67 contre 42 ml; $p = 0,009$), forçant l'irradiation d'un plus grand volume pulmonaire à des doses de 10 Gy et 20 Gy (14 % et 8 % contre 10 % et 5 %; $p = 0,02$).

Le suivi médian des patients survivants a été de 16 mois et 75 % des patients ont été suivis pendant plus de 12 mois. À 3 mois, les taux de réponse complète, de réponse partielle et de maladie stable ont été de 13 %, 59 % et 28 %, respectivement. Les taux de survie sans progression locale à 1 an et 2 ans ont été de 97 % et 84 %. Des analyses ont montré que la survie sans progression locale corrélait significativement avec le stade (T1 contre T2; $p = 0,006$) et la taille de la tumeur (≤ 4 contre > 4 cm; $p = 0,007$). Les taux de survie sans maladie et de survie globale à 2 ans ont été de 64 % et 52 %. Parmi les 13 décès enregistrés, 10 (69 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon.

Des toxicités d'origine pulmonaire de grade 3 ou plus sont survenues chez 8 patients (20 %). Les effets indésirables précoces de grade 3, selon la localisation centrale ou périphérique, ont été la pneumonite (12 % et 0 %), la toux (12 % et 0 %) et la pneumonie (6 % et 9 %). Les effets indésirables tardifs de grade 3 ont été la pneumonite (30 % et 18 %), les difficultés respiratoires (0 % et 6 %), la sténose bronchique (10 % et 0 %) et la pneumonie (10 % et 30 %). Dans une analyse de sous-groupes, la survie sans toxicité pulmonaire à 2 ans corrélait significativement avec le PTV (< 65 contre ≥ 65 ml; $p = 0,02$) et montrait une tendance d'association à la localisation tumorale (centrale : 60 % contre périphérique : 84 %; $p = 0,06$).

En 2010, **Baba et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'École des sciences médicales de l'Université de Nagoya au Japon, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un protocole de SABR ajusté en fonction de la taille tumorale pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Baba *et al.*, 2010].

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0 et avoir un statut de performance de l'OMS de 0 à 2. Les patients étaient exclus s'ils avaient reçu un autre traitement contre leur cancer. La TEP n'était pas obligatoire pour la stadification, mais elle était utilisée lorsqu'une confirmation histologique ne pouvait être obtenue. Aucun examen ganglionnaire systématique par médiastinoscopie, EBUS ou EUS n'était indiqué au devis. Le PTV correspondait à l'ITV (volume occupé par le CTV à la respiration, CTV = GTV) auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans le plan transversal et de 10 mm en direction cranio-caudale. La dose administrée variait en fonction de la taille de la tumeur ($< 1,5$ cm : 44 Gy, 1,5 à 3 cm : 48 Gy et > 3 cm : 52 Gy; dose biologique équivalente ($\alpha/\beta=10$ Gy) [BED₁₀] : 92 à 120 Gy). Toutes les doses étaient prescrites à l'isocentre (courbe d'isodose 80 % couvrant 95 % du PTV) et données en 4 fractions, à 2 fractions par semaine (durée médiane de traitement de 11 jours).

Entre février 2004 et novembre 2008, 124 patients ont été recrutés⁶. Le diagnostic de CPNPC n'a pas été confirmé histologiquement chez 10 patients (8 %). Quarante patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (32 %). La distribution des patients selon les stades IA et IB était de 70 % et 30 %, respectivement. Deux patients présentaient une tumeur de moins de 1,5 cm et n'ont pas été considérés lors des analyses en fonction du stade de la maladie. La distribution des patients selon les localisations centrale et périphérique était de 23 % et 77 %. La taille médiane des tumeurs était de 27 mm.

Le suivi médian pour les patients survivants a été de 26 mois. Pour l'ensemble des patients, le contrôle local, la survie sans maladie, la survie globale et la survie spécifique au cancer, à 3 ans, ont été de 80 %, 60 %, 71 % et 87 %, respectivement. Comparativement aux patients de stade IB, le taux de survie globale à 3 ans des patients de stade IA a été statistiquement plus élevé (79 % contre 56 %; $p = 0,05$), alors que le contrôle local (81 % contre 74 %; $p = 0,35$), la survie sans progression (62 % contre 54 %; $p = 0,30$) et la survie spécifique au cancer (91 % contre 79 %; $p = 0,18$) n'ont pas été différents. L'analyse en fonction des localisations centrale et périphérique n'a révélé aucune différence entre les groupes au niveau du contrôle local (66 % contre 83 %; $p = 0,33$), de la survie sans maladie (52 % contre 62 %; $p = 0,79$), de la survie globale (72 % contre 71 %; $p = 0,63$) et de la survie spécifique au cancer (82 % contre 89 %; $p = 0,63$).

Des pneumonites de grades 1, 2 et 3 ont été observées chez 53 %, 14 % et 2 % des patients. L'incidence cumulative à 3 ans des pneumonites de grades 2 et 3 n'a pas été significativement plus élevée pour les patients chez qui la tumeur avait une localisation centrale comparativement à une localisation périphérique (25 % contre 13 %; $p = 0,11$). Les autres effets indésirables ont été l'épanchement pleural (grades 2 et 3 : $n = 23$ et 1), la dermatite (grades 1 et 2 : $n = 7$ et 6), la fracture costale (grades 1 et 2 : $n = 7$ et 1), l'atélectasie (grade 1 : $n = 6$) et l'œdème des tissus mous (grade 1 : $n = 6$).

En 2010, **Timmerman et ses collaborateurs** ont publié les résultats à 3 ans de l'étude de phase II multicentrique du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)-0236 visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Timmerman *et al.*, 2010]. L'objectif primaire était d'évaluer le contrôle de la tumeur primitive, et les objectifs secondaires, la toxicité, la survie globale et la survie sans maladie.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie ou cytologie, de stade T1, T2 (≤ 5 cm) ou T3 (≤ 5 cm périphérique seulement) et NOMO, et avoir un statut de performance de Zubrod de 0 à 2. La tumeur devait être localisée à plus de 2 cm de l'arbre bronchique proximal. Les patients étaient exclus s'ils avaient eu un cancer au cours des deux dernières années, s'ils avaient un antécédent de RT thoracique ou s'ils présentaient une infection active systémique, pulmonaire ou péricardique. Aucun autre traitement ne devait être prévu.

Les patients opérables refusant la chirurgie n'étaient pas admissibles. Le PTV correspondait au GTV auquel étaient ajoutées des marges allant jusqu'à 5 mm dans le plan transversal et jusqu'à 10 mm dans la direction cranio-caudale. Si le mouvement de la tumeur à la respiration libre était supérieur au PTV, une méthode de compression abdominale, d'asservissement respiratoire ou de retenue de la respiration était utilisée. Une dose de 60 Gy était administrée en 3 fractions, à l'intérieur de 14 jours, et prescrite au pourtour du PTV. L'irradiation était planifiée de sorte que

⁶ Les patients recrutés constituent vraisemblablement un sous-groupe de la cohorte de l'étude de Shibamoto et ses collaborateurs [2012] décrite ci-dessus [Baba *et al.*, 2010].

95 % et 99 % du PTV devaient recevoir 60 Gy et 54 Gy. Aucune correction tenant compte de l'hétérogénéité de densité des tissus n'était permise. Une analyse subséquente a montré que la dose planifiée était surestimée et que la dose réelle était plus près de 54 Gy, si l'on tient compte de l'hétérogénéité. Les contraintes de dose aux tissus normaux ont été respectées chez 73 % des patients.

Entre mai 2004 et octobre 2006, 59 patients ont été recrutés et 55 étaient évaluable. La distribution des patients selon les stades IA et IB a été de 80 % et 20 %, respectivement. Le suivi médian a été de 34,4 mois. Les taux de réponse objective et complète ont été de 89 % et 51 %. À 3 ans, le taux de contrôle de la tumeur primaire a été de 97,6 % et le taux de contrôle local (tumeur primaire et lobe correspondant) de 87,2 %. La survie médiane sans maladie a été de 34,4 mois et la survie globale médiane de 41,1 mois. Les taux de survie sans maladie et de survie globale à 3 ans ont été de 48,3 % et 55,8 %. Parmi les 26 décès enregistrés, 16 (62 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon. Pour les patients de stade T1, la survie médiane sans maladie a été de 36,1 mois et la survie globale médiane n'a pas été atteinte; pour les patients de stade T2, elles ont été respectivement de 30,8 mois et de 33,7 mois.

Des effets indésirables de grades 3 et 4 ont été observés chez 13 (23,6 %) et 2 (3,6 %) patients, respectivement. Les principaux effets indésirables de grade 3 ont été de nature pulmonaire/voies respiratoires supérieures (n = 8), musculo-squelettique (n = 3), hématologique (n = 2), dermatologique (n = 2) et infectieuse (n = 2). Ceux de grade 4 ont affecté les poumons/voies respiratoires (n = 1) et un ou des paramètres métaboliques ou de laboratoire (n = 1).

En 2009, **Collins et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Hôpital de l'Université Georgetown à Washington, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Collins *et al.*, 2009].

Les patients devaient présenter un CPNPC, confirmé histologiquement, de stade I (< 4 cm ou < 30 ml) et de localisation périphérique. Les patients opérables ayant refusé la chirurgie n'étaient pas admissibles. Le traitement était administré à l'aide d'un appareil CyberKnife^{MD} et des repères fiduciaires ont été installés. Le PTV correspondait au GTV auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm. Des doses de 42 Gy à 60 Gy, prenant en considération l'irradiation de structures anatomiques critiques, étaient administrées en 3 fractions, à l'intérieur de 2 semaines et à une courbe d'isodose couvrant 95 % du PTV. La courbe d'isodose de 30 Gy devait s'étendre à un minimum de 1 cm au-delà du GTV.

Entre octobre 2004 et avril 2007, 20 patients ont été recrutés. Une dose moyenne de 53 Gy a été administrée en 3 fractions (BED₁₀ : 147 Gy) et sur une période de 5 à 11 jours. Le diamètre maximal moyen a été de 2,2 cm, et le volume moyen du GTV de 9,7 ml. Deux patients ont reçu un traitement systémique simultanément à la SABR; l'un a reçu du carboplatine et du paclitaxel et l'autre a reçu du gefitinib.

Le suivi médian pour les patients survivants a été de 25 mois. Les taux de réponse complète et partielle ont été de 0 % et 65 % à 6 mois, de 19 % et 31 % à 12 mois et de 17 % et 17 % à 18 mois. Des lésions obscurcies par de la fibrose de radiation ont été constatées chez 35 % des patients à 6 mois, 50 % à 12 mois et 66 % à 18 mois; aucun changement majeur n'a été observé par la suite. Aucun échec local, régional ou à distance n'avait été constaté au moment de l'analyse. Deux patients sont décédés à la suite d'une dysfonction pulmonaire progressive à 9 et 18 mois,

établissant le taux de survie globale à 2 ans à 87 %. En ce qui a trait aux tests de fonction respiratoire, aucune différence significative n'a été observée au niveau du VEMS ou de la capacité pulmonaire totale (CPT) à 6, 12, 18 et 24 mois. Des réductions statistiquement significatives de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) de 9 % à 6 mois (57 % à 48 %; $p = 0,005$) et de 11 % à 12 mois (57 % à 46 %; $p = 0,05$) ont été mesurées. À 18 et 24 mois, les réductions de DLCO n'étaient plus statistiquement significatives.

L'installation de repères fiduciaires a causé un pneumothorax chez 25 % des patients. Les effets indésirables précoces ont été la fatigue (majorité des patients) et l'inconfort à la paroi thoracique (chez 8 des 12 patients avec tumeur à proximité de la plèvre). Une pneumonite radique de grade 3 a été observée chez un patient qui a reçu une dose de 60 Gy et un traitement simultané avec le gefitinib.

En 2010, **Vahdat et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Vahdat *et al.*, 2010]. Cette étude est une mise à jour de l'étude de Collins et ses collègues [2009]. L'objectif spécifique de cette publication était d'évaluer la réponse tumorale à l'aide de la TEP/TDM.

La cohorte de patients, recrutés entre janvier 2005 et janvier 2008, chevauche partiellement celle de l'étude précédente. Les patients de l'étude de Collins recrutés en 2004 ont été exclus en raison de la non-disponibilité de données de suivi par TEP/TDM.

Un total de 20 patients ont été recrutés. Le diamètre maximal moyen des tumeurs était de 2,2 cm, et le volume moyen du GTV de 10 ml. Une dose moyenne de 51 Gy était administrée, en 3 fractions (BED_{10} : 141 Gy) et sur une période de 3 à 11 jours. Le suivi médian a été de 43 mois et tous les patients survivants ont été suivis pendant une période minimale de 18 mois. Le taux de survie globale à 2 ans a été de 90 %. À l'examen de TEP, la valeur de fixation normalisée maximale (SUV_{max}) de ^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG) était en moyenne de 6,2 avant le traitement et de 2,3 après une période de 3 à 6 mois suivant le traitement. Cette valeur est demeurée relativement constante par la suite, avec des fluctuations pour certaines tumeurs attribuables à une pneumonite radique péricarcinomatique, visibles à la TDM également. Une augmentation transitoire de la SUV_{max} a été détectée chez certains patients lors des évaluations de 3 à 6 mois et de 9 à 15 mois. Une récurrence locale a été confirmée pathologiquement chez un patient, à 24 mois, établissant le taux de contrôle local à 2 ans à 95 %.

En 2010, **Ricardi et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Université de Turin en Italie, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Ricardi *et al.*, 2010]. L'objectif primaire était d'évaluer le contrôle local et les objectifs secondaires, la toxicité, la survie sans progression, la survie spécifique au cancer et la survie globale.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC de stade I (≤ 5 cm) et présenter un statut de performance de l'ECOG de 0 à 2. Les patients étaient exclus s'ils avaient reçu antérieurement une RT au site de la région à irradier et si la tumeur était située à moins de 2 cm des voies respiratoires centrales ou à moins de 1 cm des vaisseaux sanguins majeurs. Le PTV correspondait au GTV auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans le plan transversal et de 10 mm dans la direction cranio-caudale. Lorsque la mobilité de la tumeur excédait 10 mm dans la direction

cranio-caudale, un dispositif de compression abdominale était utilisé. Une dose de 45 Gy était administrée en 3 fractions (BED₁₀ : 124 Gy), en une semaine. La dose était prescrite à la courbe d'isodose 80 % entourant le PTV.

Entre mai 2003 et août 2007, 62 patients ont été recrutés. Le diagnostic de CPNPC n'a pas été confirmé par histologie chez 22 patients (35,5 %). Six patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (10 %). La distribution des patients selon les stades IA et IB était de 69 % et 31 %, respectivement. Douze patients (19 %) présentaient une seconde tumeur primaire diagnostiquée plus de trois ans après une chirurgie antérieure pour résection d'un CPNPC. Le diamètre tumoral médian était de 2,35 cm.

Le suivi médian a été de 28 mois. Les taux de réponse complète, de réponse partielle et de maladie stable ont été de 37 %, 37 % et 24,3 %. Une progression de la maladie a été rapportée chez un patient (1,7 %). Le taux de réponse complète n'a pas été différent entre les tumeurs de stades IA et IB (résultat non disponible). À 2 ans et 3 ans, les taux de survie sans progression locale ont été de 92,7 % et 87,8 %, ceux de survie sans progression régionale de 86,8 % et 82,2 % et ceux de survie sans progression systémique de 74,9 % et 68 %, respectivement. Aux mêmes temps, les taux de survie globale ont été de 69,2 % et 57,1 % et ceux de survie spécifique au cancer de 79,4 % et 72,5 %. Parmi les 20 décès enregistrés, 8 (40 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer. La survie spécifique au cancer à 3 ans n'a pas été différente entre les patients de stades IA et IB (78,7 % contre 66,8 %; $p = 0,21$). À l'analyse multifactorielle, le volume de la tumeur a été associé faiblement à la survie globale (*hazard ratio*⁷, HR = 1,07; $p = 0,03$) et à la survie spécifique au cancer (HR = 1,11; $p = 0,01$).

La plupart des patients n'ont présenté aucun effet indésirable précoce. Les principaux effets indésirables observés (tous de grade 1 ou 2) ont été la fatigue (15 %), l'érythème léger transitoire (10 %), une légère détérioration des symptômes respiratoires préexistants comme la dyspnée et la toux (10 %) et des douleurs thoraciques transitoires (7 %). Des toxicités tardives ont rarement été observées et se sont présentées sous forme de pneumonite de grade RTOG 3 ou plus ($n = 2$), de fibrose asymptomatique ($n = 3$), de douleurs thoraciques chroniques ($n = 3$) et de fracture costale ($n = 1$, à 15 mois).

En 2006, **Timmerman et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Université de l'Indiana à Indianapolis, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Timmerman *et al.*, 2006b].

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, de stade I (T1-2N0M0, ≤ 7 cm) et présenter un statut de performance de Karnofsky de 60 ou plus. Les patients étaient exclus s'ils avaient un antécédent de RT dirigée aux poumons ou au médiastin. Les patients opérables ayant refusé la chirurgie n'étaient pas admissibles. Les thérapies antinéoplasiques concomitantes ou adjuvantes n'étaient pas permises, sauf en cas de progression. Le PTV correspondait au GTV auquel étaient ajoutées des marges de 0,5 cm dans le plan transversal et de 1 cm dans la direction cranio-caudale. Un dispositif de compression abdominale a été utilisé afin de limiter le mouvement de la tumeur. Les tumeurs de stades T1 et T2 étaient traitées avec des doses de 60 Gy et de 66 Gy respectivement, administrées en 3 fractions. Les doses étaient

⁷ *Hazard ratio* (HR) ou rapport des risques instantanés est un risque relatif qui indique le risque de décès ou de morbidité observé sur une courte période de suivi.

prescrites à la courbe d'isodose 80 %, couvrant 95 % du PTV. Aucune correction pour l'hétérogénéité de densité des tissus n'était appliquée lors de la planification. Un comité indépendant a été formé pour faire le suivi des données de toxicité.

Entre janvier 2002 et juillet 2004, 70 patients ont été recrutés. La moitié de ces patients présentaient une tumeur de stade T1 et l'autre moitié une tumeur de stade T2. Le suivi médian a été de 17,5 mois. À 3 mois, une réponse (diminution de taille ≥ 50 %) a été observée chez 60 % des patients et une stabilisation de la maladie chez 40 %. Une récurrence locale a été constatée chez 3 patients et le taux de contrôle local à 24 mois a été de 95 %. Une récurrence régionale ou à distance est survenue chez 7 patients. La survie globale médiane a été de 32,6 mois et le taux de survie globale à 24 mois a été de 55 %⁸. Parmi les 28 décès enregistrés, 17 (61 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon. Une analyse multifactorielle a montré que la dysfonction cardiaque était un facteur pronostique négatif de survie globale ($p = 0,045$). L'oxygénodépendance en prétraitement a présenté une tendance statistique d'association à une survie globale moindre ($p = 0,073$).

Des toxicités de grades 1 et 2 ont été observées chez 58 patients (83 %), principalement sous forme de fatigue, d'inconfort musculo-squelettique et de pneumonite. Huit patients (11 %) ont présenté des toxicités de grades 3 et 4, y inclus un déclin des fonctions respiratoires, des pneumonies, de l'épanchement pleural, de l'apnée et des réactions cutanées. Selon le comité de suivi des toxicités, le décès de 6 patients (8,6 %) pourrait être attribuable à la SABR, portant le taux de toxicité de grades 3 et plus à 20 %. Le risque de présenter une toxicité sévère était accru de 11 fois pour les patients présentant une tumeur de localisation centrale comparativement à une localisation périphérique ($p = 0,004$) et de 8 fois pour ceux dont le GTV de la tumeur était supérieur à 10 ml comparativement à 10 ml ou moins ($p = 0,017$).

En 2009, **Fakiris et ses collaborateurs** ont publié les résultats à 50 mois de l'étude de Timmerman et ses collègues [2006b] (données probantes de niveau III) [Fakiris *et al.*, 2009]. La distribution des patients selon les stades T1 et T2 a été rectifiée à 49 % et 51 %, respectivement. Le contrôle local à 3 ans a été de 88,1 %. Une récurrence régionale a été observée chez 6 patients (8,6 %) et une récurrence à distance chez 9 patients (12,9 %). La survie globale médiane a été de 32,4 mois et le taux de survie globale à 3 ans de 42,7 %. La survie globale médiane n'a pas été significativement différente entre les patients de stade T1 et ceux de stade T2 (38,7 contre 24,5 mois; $p = 0,194$). De même, la survie globale n'a pas été associée au volume tumoral (≤ 5 ml : 36,9 mois, 5 à 10 ml : 34 mois, 10 à 20 ml : 32,8 mois et > 20 ml : 21,4 mois; $p = 0,712$) ni à la localisation (périphérique : 33,2 mois contre centrale : 24,4 mois; $p = 0,697$). Le taux de survie spécifique au cancer à 3 ans a été de 81,7 %. La survie spécifique au cancer à 3 ans n'a pas été significativement différente entre les patients de stade T1 et ceux de stade T2 (83,4 % contre 67 %; $p = 0,477$).

Les données sur les toxicités liées au traitement diffèrent légèrement de celles de la publication initiale. Douze incidents de toxicité de grades 3, 4 et 5 ont été rapportés chez 11 patients (15,7 %), 6 de grade 3, 1 de grade 4 et 5 décès (7,1 %). Les principales toxicités de grades 3 et 4 ont été l'épanchement pleural ($n = 2$), le déclin des fonctions respiratoires ($n = 2$), l'apnée (grade 4 : $n = 1$), la pneumonie ($n = 1$) et l'anxiété ($n = 1$). Les décès reliés à la SABR ont été causés par des pneumonies ($n = 3$), de l'hémoptysie ($n = 1$) et de l'insuffisance respiratoire ($n = 1$). Les patients présentant une tumeur de localisation périphérique ont eu tendance à avoir

⁸ Valeur approximative selon le graphique de l'analyse Kaplan-Meier.

moins de toxicités sévères que ceux ayant une tumeur de localisation centrale (10,4 % contre 27,3 %; $p = 0,088$). Parmi les 47 patients qui, initialement, ne dépendaient pas d'un apport d'oxygène supplémentaire, 13 (27,7 %) sont devenus dépendants après un délai médian de 55,6 mois, portant la proportion de patients dépendants de 33 % à 51 %.

En 2008, **Baumann et ses collaborateurs** ont publié les résultats de l'étude de phase II multicentrique du Nordic Group for Stereotactic Body Radiotherapy après un suivi médian de 23 mois (données probantes de niveau III) [Baumann *et al.*, 2008]. L'objectif principal de cette publication était de rapporter les données de toxicité.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC de stade I (T1-2N0M0) et de localisation périphérique. La TEP était parfois utilisée lorsqu'une confirmation histologique ne pouvait être obtenue. Aucun examen ganglionnaire systématique par médiastinoscopie, EBUS ou EUS n'était indiqué au devis. Le PTV correspondait au CTV (GTV + marges de 1 à 2 mm) auquel étaient ajoutées des marges de 5 à 10 mm dans le plan transversal et de 10 mm dans la direction cranio-caudale. Lorsque la mobilité de la tumeur excédait 10 mm dans la direction cranio-caudale, un dispositif de compression abdominale était utilisé pour limiter le mouvement. Une dose de 45 Gy était administrée en 3 fractions (BED_{10} : 112 Gy) à une courbe d'isodose d'environ 67 %, correspondant au pourtour du PTV. La durée médiane de traitement a été de 5 jours.

Entre août 2003 et septembre 2005, 60 patients ont été recrutés. Trois patients ont été exclus des analyses, deux d'entre eux ayant reçu une dose inadéquate et l'autre ayant été perdu au suivi. Le diagnostic de CPNPC n'a pas été confirmé histologiquement chez 33 % des patients. Quatre patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (7 %). La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était de 65 % et 35 %, respectivement. Dans cette cohorte, 17 patients (30 %) souffraient d'une MCV et 40 (70 %) d'une MPOC. Le volume tumoral moyen a été de 16 ml et la dose moyenne au GTV de 65 Gy.

Au moment de l'analyse, une récurrence locale était survenue chez 2 patients, portant le taux de contrôle local à 96 %. Une récurrence régionale a été constatée chez 2 patients et une récurrence à distance chez 8 patients, établissant le taux d'échec global à 16 %. Parmi les 20 décès enregistrés, 16 (80 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon.

Au total, 26 % des patients ont présenté des toxicités de grade 1, 35 % des toxicités de grade 2 et 21 % des toxicités de grade 3. Aucune toxicité de grades 4 et 5 n'a été observée. Il a également été observé que 30 % des patients n'ont souffert d'aucune toxicité pulmonaire et 18 % n'ont eu aucun effet indésirable. Les toxicités de grade 3 ont été la dyspnée ($n = 4$), l'épanchement pleural ($n = 2$), la douleur ($n = 2$), la fibrose ($n = 2$), la pneumonite ($n = 1$), l'atélectasie ($n = 1$), la fracture costale ($n = 1$), la fatigue ($n = 1$), la toux ($n = 1$) et le trouble cardiaque ($n = 1$). Les toxicités de grades 1 et 2 les plus fréquentes ont été la réaction cutanée ($n = 25$), la fibrose ($n = 20$), la fatigue ($n = 16$), la toux ($n = 15$), l'épanchement pleural ($n = 11$), la dyspnée ($n = 10$) et la douleur ($n = 9$).

Une analyse a comparé les dernières valeurs mesurées de VEMS et de capacité vitale forcée (CVF) aux valeurs initiales. Les changements ont été analysés en fonction des comorbidités. Chez les patients du groupe MCV, le VEMS médian a décliné de 15,5 % et la CVF médiane a diminué de 28 %. Chez ceux du groupe MPOC, le VEMS médian a diminué de 4 % et la CVF médian n'a pas changé. Le VEMS ne corrélait pas avec l'incidence de fibrose, de pneumonite ou de dyspnée. Le statut de performance de Karnofsky médian a chuté de 11 % chez les patients avec une MCV, mais il n'a pas changé chez ceux avec une MPOC.

Les volumes pulmonaires irradiés (en excluant le GTV; V7, V13, V17 et V20) ont été calculés et les valeurs de chaque groupe, MCV et MPOC, ont été comparées. Les volumes irradiés ont été plus grands pour les patients du groupe MCV que pour ceux du groupe MPOC ($p < 0,05$), mais la taille des tumeurs du groupe MCV était aussi plus importante ($p = 0,046$). Le PTV corrélait fortement avec les volumes pulmonaires irradiés ($p < 0,01$). L'incidence de fibrose a eu tendance à être plus fréquente chez les patients de stade T2 que chez ceux de stade T1 (valeur p non significative et non disponible) et l'incidence de pneumonite/fibrose ne corrélait pas significativement avec les volumes pulmonaires irradiés (valeur p non disponible).

En 2009, **Baumann et ses collaborateurs** ont publié les résultats de l'étude de phase II multicentrique du Nordic Group for Stereotactic Body Radiotherapy après un suivi médian de 35 mois (données probantes de niveau III) [Baumann *et al.*, 2009]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie sans progression à 3 ans, et les objectifs secondaires d'apprécier le contrôle local, la survie et la toxicité.

La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était légèrement différente de celle de la publication précédente, soit 70 % et 30 %, respectivement. Une progression tumorale locale a été constatée chez quatre patients, tous de stade T2. Les PTV, CTV et GTV des tumeurs chez les patients ayant rechuté étaient tous plus grands que les volumes médians correspondants des tumeurs sans rechute. Le taux de contrôle local à 3 ans a été de 92 %. Les taux d'échec systémique à 1, 2 et 3 ans ont été de 11 %, 13 % et 24 %, respectivement. L'incidence d'échec systémique corrélait significativement avec le stade tumoral ($p = 0,027$). Le taux de survie sans progression à 3 ans a été de 52 %. La survie globale médiane a été de 40,6 mois. Les taux de survie globale à 1, 2 et 3 ans ont été de 86 %, 65 % et 60 %, et les taux de survie spécifique au cancer du poumon de 93 %, 88 % et 88 %. Parmi les 27 décès rapportés, 20 (74 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon. Aucune différence de survie sans progression, de survie globale et de survie spécifique au cancer du poumon n'a été observée entre les patients ayant une tumeur de stade T1 ou T2. Pour le sous-groupe des patients sans diagnostic pathologique, aucune différence n'a été observée en comparaison avec l'ensemble de la cohorte relativement à la survie sans progression (à 3 ans : 50 %), la survie globale (53 %), la survie spécifique au cancer du poumon (86 %), le contrôle local (90 %) et l'échec à distance (17 %).

Des toxicités de grade 3 ont été observées chez 16 patients (28 %) et 1 patient a souffert de dyspnée de grade 4 à 36 mois (patient traité par SABR pour une tumeur pulmonaire contralatérale 12 mois après la première SABR). Les effets indésirables précoces de grades 1 et 2 et de grade 3 les plus fréquents ont été la dyspnée ($n = 11$ et 4), la fibrose ($n = 18$ et 2), l'épanchement pleural ($n = 11$ et 2), les douleurs thoraciques ($n = 9$ et 2), les réactions cutanées ($n = 25$ et 0), la fatigue ($n = 16$ et 1), la toux ($n = 16$ et 1) et la pneumonite ($n = 10$ et 0). Les effets indésirables tardifs (> 18 mois) de grades 1, 2 et 3 les plus fréquents ont été la dyspnée (grades 1 et 2 : $n = 5$ et grade 4 : $n = 1$), la fibrose ($n = 11$ et 1), la fracture costale ($n = 4$ et 1), l'atélectasie ($n = 4$ et 0), l'épanchement pleural ($n = 3$ et 0) et la fatigue ($n = 3$ et 0).

En 2007, **Koto et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Hôpital de l'Université Tohoku au Japon, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Koto *et al.*, 2007]. Les objectifs étaient d'évaluer le contrôle local, la survie et la toxicité.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par cytologie ou histologie, de stade I (≤ 5 cm) et avoir un statut de performance de l'OMS de 2 ou moins. Les patients étaient exclus si, à la planification, la dose administrée aux structures critiques était jugée excessive⁹. Pour la stadification, l'utilisation de la TEP n'était pas indiquée au devis, ni aucun examen ganglionnaire systématique par médiastinoscopie, EBUS ou EUS. Lorsque le repérage de la tumeur était impossible par imagerie en deux dimensions, un marqueur fiduciaire était inséré à l'intérieur ou à proximité de la tumeur. Le PTV correspondait à l'ITV (volume occupé par le CTV à la respiration, CTV = GTV) auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm. Un système d'asservissement respiratoire était utilisé si le mouvement de la tumeur excédait 15 mm. Une dose de 45 Gy était administrée en 3 fractions, sur une période d'une semaine. Si la tumeur était située près d'un organe à risque, une dose de 60 Gy en 8 fractions, sur deux semaines, était utilisée. Les doses étaient prescrites à l'isocentre et la courbe d'isodose 90 % entourait le PTV. Une correction pour l'hétérogénéité de densité des tissus a été appliquée.

Entre mars 1998 et décembre 2004, 31 patients ont été recrutés. Onze patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (35 %). La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était de 61 % et 39 %, respectivement. Dans cette cohorte, 20 patients ont été traités avec une dose de 45 Gy et 11 avec une dose de 60 Gy. La taille médiane des tumeurs était de 25 mm.

Le suivi médian a été de 32 mois. Tous les patients ont obtenu une réponse partielle ou complète. Le taux de contrôle local à 3 ans a été de 77,9 % pour les cas de stade T1 et de 40 % pour ceux de stade T2. Le délai médian avant la récurrence a été de 16,2 mois. Les taux de survie globale et de survie spécifique au cancer à 3 ans ont été de 71,7 % et 83,5 %. Parmi les 12 décès enregistrés, 5 (42 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon.

Des pneumonites de grades 1, 2 et 3 ont été observées chez 24, 3 et 1 patients, respectivement. Aucune toxicité extra-pulmonaire de grade 2 ou plus n'a été constatée.

En 2007, **Scorsetti et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Institut Clinique Humanitas de Rozzano en Italie, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement de CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Scorsetti *et al.*, 2007]. Les patients devaient être atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0 ($\leq 5,5$ cm). Ceux présentant une tumeur de localisation centrale ou ayant un antécédent de chimiothérapie étaient exclus. Le PTV correspondait au GTV auquel étaient ajoutées des marges de 1 cm dans le plan transversal et de 1,5 cm dans la direction cranio-caudale. Une dose de 32 Gy était administrée en 4 fractions. Le point de prescription n'est pas disponible.

Entre janvier 2004 et janvier 2006, 43 patients ont été recrutés. Le diagnostic de CPNPC n'a pas été confirmé chez 2 patients (5 %). La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était de 67 % et 33 %. La taille médiane des tumeurs était de 30 mm. Le suivi médian a été de 14 mois. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans ont été de 93 % et 53 %. Parmi les 10 décès enregistrés, 8 (80 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon. Les taux de survie sans progression à 1 et 2 ans ont été de 70 % et 40 %. Aucune différence de réponse tumorale n'a été observée en fonction du stade tumoral (T1 contre T2, $p = 0,865$).

Des toxicités précoces de grade 1 ou 2 ont été observées chez 20,9 % des patients et des toxicités tardives de grade 1 chez 14 %.

⁹ Doses d'exclusion : œsophage, cœur, bronches principales, hile pulmonaire et peau (> 20 Gy/3 fractions ou > 40 Gy/8 fractions) et moelle épinière (≥ 15 Gy/3 fractions ou ≥ 30 Gy/8 fractions).

En 2007, **Hof et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase I/II, réalisée à l'Université de Heidelberg en Allemagne, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Hof *et al.*, 2007]. Cette publication fait suite à une étude parue antérieurement, réalisée avec les dix premiers patients de la série actuelle [Hof *et al.*, 2003].

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, de stade I ou II et présenter un statut de performance de Karnofsky de 70 ou plus. Les patients opérables ayant refusé la chirurgie n'étaient pas admissibles. Pour la stadification, l'utilisation de la TEP n'était pas indiquée au devis, ni aucun examen ganglionnaire systématique par médiastinoscopie, EBUS ou EUS. Afin de limiter le mouvement de la tumeur à moins de 1 cm, un dispositif de compression abdominale a été utilisé¹⁰. Le PTV correspondait à l'ITV (volume occupé par le CTV à la respiration, CTV = GTV + région de croissance en pointes adjacentes), comptant un minimum de 6 mm dans toutes les directions pour le déplacement de la tumeur. Une dose de 19 à 30 Gy, prescrite à l'isocentre, était administrée en 1 fraction (BED₁₀ : 60 à 120 Gy), ce qui équivaut à une dose de 15,2 à 24 Gy prescrite à l'isodose 80 % entourant le PTV.

Entre octobre 1998 et novembre 2005, 42 patients ont été recrutés. La distribution des patients selon les stades T1, T2 et T3 était de 40 %, 50 % et 10 %, respectivement. Aucune tumeur n'était localisée à proximité des bronches principales. Le volume médian des tumeurs était de 18,5 ml. Un patient a reçu une dose de 19 Gy, deux de 22 Gy, sept de 24 Gy, quatorze de 26 Gy, dix de 28 Gy et huit de 30 Gy.

Le suivi médian a été de 15 mois. Les taux de contrôle local à 1, 2 et 3 ans ont été de 89,5 %, 67,9 % et 67,9 %, respectivement. Pour les mêmes périodes de temps, les taux de survie globale ont été de 74,5 %, 65,4 % et 37,4 % et ceux de survie sans maladie de 70,2 %, 49,1 % et 49,1 %. Le contrôle local des tumeurs ayant été irradiées avec moins de 26 Gy (n = 10) a été significativement moins élevé comparativement à celles ayant reçu une dose de 26 Gy ou plus (taux à 1 an : 62,5 % contre 100 % et taux à 2 ans : 50 % contre 72 %; p = 0,032). Aucune tumeur d'un volume de moins de 12 ml n'avait récidivé au moment de l'analyse (n = 12) et les tumeurs de stade T2 n'ont pas récidivé davantage que les tumeurs de stade T1 (p = 0,81). Des métastases (toutes localisations confondues) se sont développées chez 31 % des patients.

Des changements radiologiques des tissus normaux avoisinants ont été observés chez 27 patients, mais aucune toxicité pulmonaire associée de grade 3 ou 4 n'a été constatée. Seules des réactions légères, soit de la toux ou une légère augmentation de la dyspnée, ont été rapportées.

En 2006, **Hoyer et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Hôpital de l'Université de Copenhague au Danemark, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Hoyer *et al.*, 2006]. Les objectifs étaient d'évaluer la réponse tumorale, le contrôle local, le délai avant la progression, la survie et la toxicité.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé histologiquement, de stade T1-2N0M0 (< 6 cm) et avoir un statut de performance de l'OMS/ECOG de 0 à 2. Les patients présentant une

¹⁰ Les cinq premiers patients ont été traités sous anesthésie générale et ventilation par jet d'air, de façon que le mouvement pulmonaire soit pratiquement nul. En raison de la logistique complexe que cela impliquait, cette façon de faire a été délaissée au profit de la compression abdominale pour les autres patients.

tumeur localisée à 10 mm ou moins des bronches ou de l'œsophage et ceux opérables mais ayant refusé la chirurgie étaient exclus. La TEP a été utilisée pour la stadification en de rares occasions et la médiastinoscopie chez près de la moitié des patients. Le PTV correspondait au CTV (GTV + régions de croissance en pointes et d'atélectasie adjacentes) auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans le plan transversal et de 10 mm en direction craniale-caudale. Un dispositif de compression abdominale était utilisé pour limiter le mouvement de la tumeur à 10 mm ou moins. Une dose de 45 Gy était administrée en 3 fractions sur une période de 5 à 8 jours. La dose était prescrite à l'isocentre et les courbes d'isodose 95 % et 67 % étaient placées aux pourtours du CTV et du PTV, respectivement.

Entre janvier 2000 et septembre 2003, 40 patients ont été recrutés. Le diagnostic n'a pas été confirmé par histologie chez un patient. La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était de 55 % et 45 %. Le diamètre médian des tumeurs était de 30 mm.

Le suivi médian a été de 2,4 ans. Deux patients sont décédés avant la première évaluation. Une rémission complète a été observée chez 20 % des patients, une rémission partielle chez 38 % et 30 % des patients ne présentaient pas de changement ou ne pouvaient être évalués en raison de pneumonite sévère ou de fibrose. De façon générale, l'évaluation de la réponse tumorale a été entravée par les réactions tissulaires liées aux radiations. Une biopsie à l'aiguille a été faite chez une grande proportion de patients sans qu'il y ait évidence de récurrence. À 2 ans, le taux de contrôle local a été de 85 % et le taux de survie sans progression de 54 %. Toutes les rechutes, sauf une, ont été constatées dans les 16 mois suivant le traitement. À 2 ans, la survie spécifique au cancer a été de 62 % et la survie globale de 48 %. La plupart des décès ont été attribués à une cause autre que le cancer (donnée non disponible).

Les effets indésirables ont été l'augmentation de l'utilisation d'analgésiques (n = 18), les douleurs thoraciques (n = 16), la détérioration du statut de performance (n = 15), la dyspnée (n = 12), les nausées (n = 6) et l'érythème cutané (n = 4). Les principaux effets indésirables de grades 3 et 4 ont été l'augmentation de l'utilisation d'analgésiques (n = 7), la détérioration du statut de performance (n = 5) et la dyspnée (n = 4). De façon générale, une détérioration constante du statut de performance et de la fonction pulmonaire a été observée au cours des neuf mois suivant le traitement. Toutefois, 37 % et 38 % des patients n'ont pas présenté de détérioration modérée ou sévère du statut de performance ou de la fonction pulmonaire; 7 et 5 patients ont connu une amélioration, respectivement. Un patient est décédé trois semaines après le traitement, d'une pneumonie présumée, non liée au traitement.

En 2006, **Zimmermann et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase I/II, réalisée à l'Université technique de Munich en Allemagne, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Zimmermann *et al.*, 2006]. Les objectifs étaient d'évaluer la réponse tumorale, le contrôle local, la survie spécifique au cancer, la survie globale et la toxicité.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé histologiquement, de stade I et avoir un statut de performance de l'ECOG de 0 à 2. Les patients opérables ayant refusé la chirurgie n'étaient pas admissibles. Le PTV correspondait au CTV (CTV = GTV) auquel étaient ajoutées des marges tenant compte du mouvement de la tumeur de chaque patient (détails non disponibles). La dose initiale était de 24 Gy en 4 fractions, puis, dans un deuxième temps, la dose était augmentée à 30 Gy en 3 fractions. Par la suite, les doses et le fractionnement étaient modulés relativement à la fonction pulmonaire, à la taille et à la localisation du volume ciblé. Pour les

tumeurs périphériques, une dose de 37,5 Gy en 3 fractions était administrée et pour les tumeurs centrales, 35 Gy en 5 fractions. Les doses étaient prescrites à la courbe d'isodose 60 %, entourant le PTV.

Entre décembre 2000 et janvier 2006, 68 patients ont été recrutés. Les quatre premiers patients ont reçu une dose totale de 24 Gy, les quatre suivants une dose de 30 Gy et les autres, une dose de 35 Gy (tumeurs centrales) ou de 37,5 Gy (tumeurs périphériques), à l'exception d'un patient qui a reçu une dose de 40 Gy en 4 fractions. La durée moyenne de traitement a été de 5 jours. Le PTV moyen a été de 90 ml.

Le suivi moyen a été de 17 mois. Les taux de réponse complète et partielle et de progression de la maladie ont été de 64,7 %, 29,4 % et 5,9 %, respectivement. Les taux de contrôle local à 1, 2 et 3 ans ont été de 96 %, 88 % et 88 %. Pour les mêmes périodes de temps, les taux de survie spécifique au cancer ont été de 96 %, 82 % et 73 %, respectivement, et ceux de survie globale de 83 %, 71 % et 51 %. Parmi les 19 décès rapportés, 11 (58 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon.

Les toxicités sévères ont été rares. Au total, 50 % des patients ont présenté des signes cliniques ou radiologiques de pneumonite précoce (grades 1 et 2 : 12,8 % et 35,8 %). Les pneumonites précoces ont été symptomatiques chez 39,1 % des patients et des pneumonites de grade 3 ont été observées en subaiguë chez un patient et tardivement chez 6,4 % des patients. Les autres effets indésirables les plus fréquents ont été la fatigue (15 %), les frissons (5,1 %), la nausée (5,1 %) et la dermatite (3,4 %). Aucun de ces effets n'a été sévère. Tardivement, des fractures costales ont été constatées chez 5 % des patients, de la fibrose des tissus de la paroi thoracique chez 3,4 % des patients et un épanchement pleural bénin chez 3,4 % des patients.

En 2006, **Yoon et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase I/II, réalisée au Centre médical Asan en Corée du Sud, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement de tumeurs pulmonaires primaires ou métastatiques chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Yoon *et al.*, 2006]. La description qui suit portera seulement sur les cas de CPNPC ayant reçu un traitement curatif.

Les patients dans la cohorte des tumeurs primaires devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé histologiquement, de stade I (T1-2N0M0, < 5 cm de diamètre), ou d'une tumeur récidivante (traitement initial curatif) et avoir un statut de performance de l'ECOG de 0 à 2. Un dispositif de contrôle du diaphragme était utilisé lorsque le mouvement de la tumeur excédait 5 mm. Un système d'asservissement respiratoire a parfois été utilisé. Le PTV correspondait au CTV (GTV + région de croissance en pointes adjacentes) auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans le plan axial et de 10 mm dans la direction cranio-caudale. La dose initialement administrée était de 30 Gy en 3 fractions. En mai 2000, la dose a été augmentée à 40 Gy, et en juin 2003 à 48 Gy, toutes en 4 fractions.

Entre janvier 1998 et février 2004, 91 patients ont été recrutés et 38 d'entre eux étaient atteints d'un CPNPC. Parmi ces derniers, 21 ont reçu un traitement curatif et constituent le groupe d'intérêt pour le présent guide. Cinq patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (24 %). La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était de 62 % et 38 %, respectivement. Des doses de 30, 40 et 48 Gy étaient administrées à 3 (14 %), 10 (48 %) et 8 (38 %) patients. Les doses étaient prescrites aux courbes d'isodose de 80 % à 95 % (médiane : 90 %), couvrant 74 % à 100 % du CTV (moyenne : 95,2 %) et le PTV moyen a été de 43,9 ml (données pour la cohorte complète).

Le suivi médian de la cohorte d'intérêt a été de 13 mois. À 1 et 2 ans, les taux de contrôle local ont été de 93 % et 81 % et les taux de survie globale de 89 % et 51 %. Parmi les 7 décès observés, 6 (86 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon.

La SABR a été bien tolérée et aucune complication majeure n'a été observée. Plus précisément, aucune complication pulmonaire d'un grade supérieur à 2 n'est survenue.

En 2005, **Nagata et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase I/II, réalisée à l'Université de Kyoto au Japon, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR dans le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Nagata *et al.*, 2005].

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC de stade I (< 4 cm) et pouvoir être immobilisés pendant plus de 30 minutes (statut de performance de l'OMS de 0 à 2). Les patients requérant un apport additionnel d'oxygène ou présentant une pneumonite interstitielle étaient exclus. La stadification incluait un examen par bronchoscopie pour tous les patients; la TEP a été utilisée pour les patients recrutés après 1999. Le PTV correspondait à l'ITV (volume occupé par le CTV à la respiration) auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans le plan transversal et de 8 à 10 mm dans la direction cranio-caudale. Un dispositif de contrôle diaphragmatique était utilisé lorsque le mouvement de la tumeur excédait 8 mm dans la direction cranio-caudale. Une dose de 48 Gy était administrée en 4 fractions (BED₁₀: 105,6 Gy), prescrite à l'isocentre, sur une période de 5 à 13 jours. L'ITV recevait un minimum de 92 % de la dose.

Entre septembre 1998 et février 2004, 45 patients atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, ont été recrutés. Dix-huit patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (40 %). La distribution des patients selon les stades T1N0M0 et T2N0M0 était de 71 % et 29 %. Le suivi médian a été de 30 mois pour les patients de stade T1 et de 22 mois pour ceux de stade T2. Toutes les tumeurs ont répondu localement au traitement. Une réponse complète a été constatée chez 7 patients (16 %; 6 patients de stade T1 et 1 patient de stade T2) et une réponse partielle chez 38 patients (84 %). Chez les patients de stade T1, les taux de survie sans récurrence locale à 1 et 5 ans ont été de 100 % et 95 %. Les taux de survie sans maladie à 1, 2 et 3 ans ont été de 80 %, 72 % et 72 % et les taux de survie globale, de 93 %, 90 % et 83 %. Chez les patients de stade T2, les taux de survie sans récurrence locale à 1 et 5 ans ont été de 100 %. Les taux de survie sans maladie à 1, 2 et 3 ans ont été de 92 %, 71 % et 71 % et les taux de survie globale de 82 %, 72 % et 72 %. Trois décès ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon.

Aucun effet indésirable de grade 3 ou plus n'a été observé. Des pneumonites de grade 2 ont été observées chez 2 patients (4,4 %) et de la toux légère, des malaises et de la fièvre ont été rapportés chez 10 patients (22 %).

En 2004, **Onishi et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Université médicale de Yamanashi au Japon, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Onishi *et al.*, 2004b]. L'objectif primaire était d'évaluer le contrôle local, et l'objectif secondaire la toxicité.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, de stade T1-2N0M0 (< 60 mm), présenter un statut de performance de l'OMS de 2 ou moins, pouvoir retenir leur respiration pendant plus de 10 secondes et être capables de comprendre et d'exécuter la

technique de traitement consistant à déclencher soi-même l'irradiation en coordination avec la retenue de la respiration. Pour la stadification, l'utilisation de la TEP n'était pas indiquée au devis, mais tous les patients étaient évalués par bronchoscopie. Le PTV correspondait au CTV (CTV = GTV) auquel étaient ajoutées des marges couvrant le mouvement maximal de la tumeur et des marges supplémentaires de 5 mm. L'alignement à l'isocentre était vérifié aux 2 secondes par un système d'imagerie pendant l'irradiation. Une dose de 60 Gy était administrée en 10 fractions, à 2 fractions par jour, sur une période de 5 à 8 jours (BED_{10} : 120 Gy). La dose était prescrite à la périphérie du PTV, correspondant le plus souvent à une courbe d'isodose de 80 % à 85 %.

Entre juillet 2000 et octobre 2002, 35 patients ont été recrutés. Douze patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (34 %). La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était de 43 % et 57 %. La taille tumorale médiane était de 33 mm.

Le suivi médian a été de 13 mois. Les taux de réponse complète et partielle ont été de 31 % et 63 %. Les taux de survie globale et spécifique au cancer à 2 ans ont été de 58 % et 83 %. Parmi les 9 décès enregistrés, 6 (67 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon. Chez les patients opérables, le taux de survie globale à 2 ans a été de 83 %. Aucune différence de survie spécifique au cancer à 2 ans n'a été démontrée en fonction du stade tumoral (T1 contre T2 : 86 % contre 80 %; valeur p non disponible). Des toxicités pulmonaires de grades 1 et 2 ont été observées chez 71 % et 14 % des patients.

En 2002, **Fukumoto et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Hôpital de l'Université Hokkaido à Sapporo au Japon, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Fukumoto *et al.*, 2002].

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par cytologie ou histologie, de stade I, présenter un statut de performance de l'ECOG de 2 ou moins et n'avoir reçu aucun autre traitement. Pour la stadification, l'utilisation de la TEP n'était pas indiquée au devis, ni aucun examen ganglionnaire systématique par médiastinoscopie, EBUS ou EUS. Le PTV correspondait au CTV (CTV = GTV) auquel étaient ajoutées des marges d'approximativement 10 mm. Pour le traitement des tumeurs de localisation périphérique, une dose de 60 Gy était administrée en 8 fractions. Pour les tumeurs de localisation centrale, une dose de 48 Gy était donnée en 8 fractions. Les doses étaient prescrites à la courbe d'isodose 80 % et le traitement était donné sur une période de 2 semaines.

Entre septembre 1996 et septembre 1999, 22 patients ont été recrutés. Trois patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (14 %). La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était de 59 % et 41 % et celle selon la localisation des tumeurs, périphérique et centrale, de 50 % chacune. La taille médiane des tumeurs était de 26,7 mm. Un patient a été perdu au suivi.

Le suivi médian a été de 24 mois. Considérant les 17 patients évaluables, les taux de réponse complète, partielle et de progression de la maladie ont été de 29 %, 65 % et 6 %. Parmi les 11 patients de stade IA, 4 (36 %) ont obtenu une réponse complète, 6 (55 %) une réponse partielle et la maladie a progressé chez 1 (9 %) patient. Parmi les 6 patients de stade IB, 1 (17 %) a obtenu une réponse complète et 5 (83 %) une réponse partielle. Au moment de l'analyse, la maladie avait récidivé chez 5 patients, y compris un cas de récurrence locale, à la marge du champ d'irradiation. Les taux de survie sans récurrence à 1 et 2 ans ont été de 71 % et 67 %. Les taux de

survie spécifique au cancer à 1 et 2 ans ont été de 94 % et 73 %. Parmi les 11 décès enregistrés, 6 (55 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon.

Les traitements ont été bien tolérés et n'ont causé aucun symptôme précoce. Tous les patients évalués ont montré des signes radiologiques de pneumonite ou de fibrose, limités au champ d'irradiation couvert par la courbe d'isodose 80 %. Une pleurésie avec épanchement pleural a été diagnostiquée chez 2 patients et une péricardite chez 1 patient. Des changements fibrotiques se sont manifestés chez la plupart des patients à 3 ou 4 mois après le traitement et ils sont devenus plus sévères entre 4 et 10 mois. Comparativement aux valeurs spirométriques initiales, le changement médian des valeurs de capacité vitale (CV), de VEMS et de CPT à 4 ou 5 mois ont été de + 40 ml, + 25 ml et + 50 ml, respectivement. La médiane de changement des valeurs de DLCO au même temps a été de + 0,08. Une diminution de la DLCO de 15 % a été observée chez 1 patient et une baisse de 27 % chez 2 patients

2.2.2.2 Études de qualité de vie

En 2012, **Videtic et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée à l'Institut du cancer Taussig de Cleveland, visant à évaluer l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Videtic *et al.*, 2012]. Les objectifs étaient de mesurer la fatigue, la fonction pulmonaire et la qualité de vie.

Les patients devaient présenter un CPNPC de stade I (T1-2N0); ceux souffrant de symptômes reliés à la fatigue étaient exclus. Dans les cas de tumeurs de localisation périphérique, une dose de 60 Gy en 3 fractions était prescrite aux courbes d'isodose 81 % à 90 % et administrée sur une période de 8 à 14 jours. Pour les patients présentant une tumeur de localisation centrale, une dose de 50 Gy en 5 fractions était prescrite aux courbes d'isodose 97 % à 100 % et administrée sur une période de 5 jours. Lorsqu'une dose de 60 Gy était utilisée, le PTV correspondait au GTV auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans le plan transversal et de 10 mm dans la direction cranio-caudale. Lorsqu'une dose de 50 Gy était utilisée, le PTV correspondait à l'ITV (volume occupé par le GTV à la respiration) auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans toutes les directions.

La fonction pulmonaire était évaluée à l'aide de tests de spirométrie, de la mesure de la DLCO et du test de marche de 6 minutes. La fatigue a été mesurée avec le test de fatigue de Borg et la qualité de vie à l'aide du questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung* (FACT-L), qui évalue quatre domaines de qualité de vie (bien-être physique, fonctionnel, social/familial et émotionnel). La dyspnée était mesurée à l'aide du questionnaire *Shortness-of-Breath Questionnaire of the University of California at San Diego Medical Center Pulmonary Rehabilitation Program* (UCSD – SOBQ). La fatigue, la fonction pulmonaire et la qualité de vie étaient mesurées avant le traitement, 6 semaines après le traitement, à 3 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an.

Entre juillet 2008 et avril 2009, 22 patients ont été recrutés. Un patient est décédé avant de recevoir le traitement et n'a donc pas été inclus dans l'analyse. Le diagnostic de CPNPC n'a pas été confirmé histologiquement chez 5 patients (24 %). Un patient opérable ayant refusé la chirurgie a été inclus (5 %). La distribution des patients selon les stades T1 et T2 était de 71,4 % et 28,6 %. La plupart des patients avaient une tumeur de localisation centrale (57,1 %). La taille médiane des tumeurs était de 2,95 cm.

Le suivi médian a été de 17,6 mois. À 1 an, le taux de contrôle local a été de 100 %, le taux de survie sans récurrence à distance de 95 % et le taux de survie globale de 86 %. Aucune toxicité de

grade 3 ou plus n'a été observée. En comparaison avec les valeurs enregistrées avant le traitement, les valeurs moyennes à 1 an du VEMS (% de la valeur prédite : 55,9 % contre 62,2 %) et du test de marche à 6 minutes (% de la valeur prédite : 70,2 % contre 68,3 %) n'étaient pas différentes. Cependant, la DLCO moyenne a diminué à 1 an comparativement à la valeur initiale (% de la valeur prédite : 44,8 % contre 61,5 %; $p = 0,012$). La fatigue, selon le score de Borg, n'a pas changé significativement (3,6 contre 3,1).

L'observance à se soumettre au questionnaire de qualité de vie FACT-L a varié entre 67 % à 95 % aux différents intervalles de l'étude. Par rapport aux valeurs initiales, aucune différence du score global de qualité de vie n'a été observée à 1 an (112 contre 109), ni de baisse significative du score moyen UCSD – SOBQ (-9 points à 12 semaines par rapport à la valeur initiale). Aucune corrélation n'a été observée entre la taille de la tumeur, la localisation ou le traitement et les scores FACT-L ou de fonction respiratoire.

En 2010, **Van der Voort van Zyp et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude de phase II, réalisée au Centre du cancer Erasmus MC-Daniel den Hoed de Rotterdam aux Pays-Bas, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau III) [Van der Voort van Zyp *et al.*, 2010]. L'objectif primaire était d'évaluer la qualité de vie, et les objectifs secondaires la survie globale, le contrôle local et la toxicité.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, de stade T1-2N0M0. Le traitement était administré à l'aide d'un appareil CyberKnife^{MD} et des repères fiduciaires étaient installés. Le PTV correspondait au GTV auquel était ajoutée une marge de 5 mm dans toutes les directions. Le traitement était ajusté en fonction de la localisation de la tumeur. Une dose de 60 Gy donnée en 3 fractions (localisation périphérique) ou des doses de 48 à 50 Gy données en 5 à 6 fractions (localisation centrale) étaient prescrites à une courbe d'isodose se situant entre 78 % à 87 %, couvrant 95 % du PTV. La qualité de vie était évaluée à l'aide du questionnaire QLQ C30 de l'EORTC et du module spécifique au cancer du poumon QLQ LC13. Les questionnaires étaient remplis avant le traitement et à 3 semaines, 2, 4, 6, 9 et 12 mois après le traitement. Les scores étaient proportionnels aux éléments évalués.

Entre janvier 2006 et février 2008, 43 patients ont été recrutés. Quatre d'entre eux ont été exclus : deux patients n'avaient pu être évalués avant le traitement, un patient est décédé peu après l'évaluation à trois semaines et un patient a retiré son consentement. Six patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (15 %). La distribution des patients selon les stades T1, T2 et T3 étaient de 44 %, 54 % et 3 % et celle selon les localisations centrale et périphérique de 15 % et 85 %. Parmi les 33 patients présentant une tumeur de localisation périphérique, 30 ont reçu le traitement planifié, 2 ont été traités avec une dose de 45 Gy en 3 fractions, au choix du médecin traitant, et 1, de stade T2, a reçu le traitement avec dose réduite destiné aux tumeurs de localisation centrale. Le PTV médian a été de 46 ml.

La qualité de vie a été évaluée chez tous les patients. L'observance a varié de 90 % à 100 %. L'état de santé globale et les symptômes respiratoires ne se sont pas significativement détériorés après le traitement. Le seul changement significatif a été l'amélioration du score de la fonction émotionnelle ($p = 0,02$).

Le suivi médian a été de 17 mois. Le taux de contrôle local à 1 et 2 ans a été de 97 %. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans ont été de 75 % et 62 %, respectivement. Parmi les 12 décès enregistrés, 6 (50 %) ont été reliés à une cause autre que le cancer du poumon.

Aucun effet indésirable de grade 4 ou 5 n'a été observé. Douze patients (31 %) n'ont présenté aucune toxicité précoce et seize (41 %) aucune toxicité tardive. Les toxicités de grade 1 ou 2 les plus fréquentes ont été la fatigue et les difficultés respiratoires. Des douleurs thoraciques de grade 3 ont été observées précocement chez un patient et tardivement chez deux patients.

2.2.2.3 Sommaire des études

Tableau 1 Sommaire des études prospectives évaluant la SABR chez des patients inopérables

Étude (suivi médian)	n	Patients opérables *	Maladie non confirmée histologiquement	Stade T	SABR Dose/fractions/isodose †	Contrôle local	Survie globale	Survie spécifique au cancer
Videtic <i>et al.</i> , 2012 (17,6 mois)	21	5 %	24 %	T1 : 71 % T2 : 29 %	Selon localisation P et C : 60 et 50 Gy/3 et 5 fx/81 %-90 % et 97 %-100 %	1 an : 100 %	1 an : 86 %	n.d.
Shibamoto <i>et al.</i> , 2012 (36 mois)	180	33 %	0 %	T1 : 71 % T2 : 29 % (≤ 5 cm)	Selon taille : 44-52 Gy/4 fx/isocentre	3 ans : 83 % 3 ans [‡] : 81 %	3 ans : 69 % 5 ans : 52 % 3 ans [‡] : 59 %	3 ans [‡] : 82 %
Taremi <i>et al.</i> , 2012 (19,1 mois)	108	Non admissibles	24 %	T1 : 80 % T2 : 20 %	Selon localisation : P : 48-60 Gy/3-4 fx/95 % PTV C : 50-60 Gy/8-10 fx/95 % PTV	1 an : 92 % 4 ans : 89 %	1 an : 84 % 4 ans : 30 %	1 an : 92 % 4 ans : 77 %
Bral <i>et al.</i> , 2011 (16 mois [§])	40	Admissibles mais n.d.	0 %	T1 : 65 % T2 : 35 % (≤ 6 cm)	Selon localisation P et C : 60 Gy/3 et 4 fx/90 % PTV	1 an : 97 % 2 ans : 84 %	2 ans : 52 %	n.d.
Baba <i>et al.</i> , 2010 (26 mois [§])	124	32 %	8 %	T1 : 70 % T2 : 30 %	Selon taille : 44-52 Gy/4 fx/isocentre	3 ans : 80 %	3 ans : 71 %	3 ans : 87 %
Van der Voort van Zyp <i>et al.</i> , 2010 (17 mois)	39	15 %	0 %	T1 : 44 % T2 : 54 % T3 : 3 %	Selon localisation P et C : 60 Gy et 48-50 Gy/3 et 5-6 fx/78-87 %	1 an : 97 % 2 ans : 97 %	1 an : 75 % 2 ans : 62 %	n.d.
Timmerman <i>et al.</i> , 2010 (34,4 mois)	55	Non admissibles	0 %	T1 : 80 % T2 : 20 %	60 Gy/3 fx/95 % PTV	3 ans : 97,6 %	Médiane : 41,1 mois 3 ans : 55,78 %	n.d.
Collins <i>et al.</i> , 2009 (25 mois [§])	20	Non admissibles	0 %	n.d. (< 4 cm ou < 30 ml)	Selon structure à risque : 42-60 Gy/3 fx/95 % PTV	À l'analyse : 100 %	2 ans : 87 %	n.d.
Vahdat <i>et al.</i> , 2010 (43 mois [§])						2 ans : 95 %	2 ans : 90 %	
Ricardi <i>et al.</i> , 2010 (28 mois)	62	10 %	35,5 %	T1 : 69 % T2 : 31 % (≤ 5 cm)	45 Gy/3 fx/80 %	2 ans : 92,7 % 3 ans : 87,8 %	2 ans : 69,2 % 3 ans : 57,1 %	2 ans : 79,4 % 3 ans : 72,5 %
Timmerman <i>et al.</i> , 2006b (17,5 mois)	70	Non admissibles	0 %	T1 : 49 % T2 : 51 % (≤ 7 cm)	Selon stades T1 et T2 : 60 et 66 Gy/3 fx/80 %	2 ans : 95 %	Médiane : 32,6 mois 2 ans : 55 %	n.d.
Fakiris <i>et al.</i> , 2009 (50 mois)						3 ans : 88,1 %	Médiane : 32,4 mois 3 ans : 42,7 %	3 ans : 81,7 %
Baumann <i>et al.</i> , 2008 (23 mois)	57	7 %	33 %	T1 : 70 % T2 : 30 %	45 Gy/3 fx/67 %	À l'analyse : 96 %	À l'analyse : 65 %	n.d.

Étude (suivi médian)	n	Patients opérables*	Maladie non confirmée histologiquement	Stade T	SABR Dose/fractions/isodose [†]	Contrôle local	Survie globale	Survie spécifique au cancer
Baumann <i>et al.</i> , 2009 (35 mois)						3 ans : 92 %	Médiane : 40,6 mois 1 an : 86 % 2 ans : 65 % 3 ans : 60 %	1 an : 93 % 2 ans : 88 % 3 ans : 88 %
Koto <i>et al.</i> , 2007 (32 mois)	31	35 %	0 %	T1 : 61 % T2 : 39 % (≤ 5 cm)	Selon structure à risque ou non : 60 et 45 Gy/8 et 3 fx/isocentre	3 ans, T1/T2 : 77,9 %/40 %	3 ans : 71,7 %	3 ans : 83,5 %
Scorsetti <i>et al.</i> , 2007 (14 mois)	43	Non admissibles	2 %	T1 : 67 % T2 : 33 %	32 Gy/4 fx/n.d.	n.d.	1 an : 93 % 2 ans : 53 %	n.d.
Hof <i>et al.</i> , 2007b (15 mois)	42	Non admissibles	0 %	T1 : 40 % T2 : 50 % T3 : 10 %	19-30 Gy/1 fx/isocentre	1 an : 89,5 % 2 ans : 67,9 % 3 ans : 67,9 %	1 an : 74,5 % 2 ans : 65,4 % 3 ans : 37,4 %	n.d.
Hoyer <i>et al.</i> , 2006 (2,4 ans)	40	Non admissibles	2,5 %	T1 : 55 % T2 : 45 % (< 6 cm)	45 Gy/3 fx/isocentre	2 ans : 85 %	2 ans : 48 %	2 ans : 62 %
Zimmermann <i>et al.</i> , 2006 (17 mois)	68	Non admissibles	0 %	n.d.	Essais initiaux : 24 et 30 Gy Selon localisation P et C : 37,5 et 35 Gy/3 et 5 fx/60 %	1 an : 96 % 2 ans : 88 % 3 ans : 88 %	1 an : 83 % 2 ans : 71 % 3 ans : 51 %	1 an : 96 % 2 ans : 82 % 3 ans : 73 %
Yoon <i>et al.</i> , 2006 (13 mois)	21	24 %	0 %	T1 : 62 % T2 : 38 %	Selon période : 30 Gy/3 fx/n.d. 40 Gy/4 fx/nd 48 Gy/4 fx/n.d.	1 an : 93 % 2 ans : 81 %	1 an : 89 % 2 ans : 51 %	n.d.
Nagata <i>et al.</i> , 2005 (22 à 30 mois selon stade)	45	40 %	0 %	T1 : 71 % T2 : 29 % (< 4 cm)	48 Gy/4 fx/isocentre	<u>T1/T2</u> 1 an : 100 %/100 % 5 ans : 95 %/100 %	<u>T1/T2</u> 1 an : 93 %/92 % 2 ans : 90 %/71 % 3 ans : 83 %/71 % 5 ans : 83 %/71 %	n.d.
Onishi <i>et al.</i> , 2004b (13 mois)	35	34 %	0 %	T1 : 43 % T2 : 57 %	60 Gy/10 fx [‡] /80 %-85 %	n.d.	2 ans : 58 %	2 ans : 83 %
Fukumoto <i>et al.</i> , 2002 (24 mois)	22	14 %	0 %	T1 : 59 % T2 : 41 %	Selon localisation P et C : 60 et 48 Gy/8 fx/80 %	À l'analyse : 94 %	n.d.	1 an : 94 % 2 ans : 73 %

* Patients opérables ayant refusé la chirurgie, qui ont été inclus.

† Courbe d'isodose à laquelle la dose a été prescrite.

‡ Sous-groupe de patients inopérables seulement.

§ Considérant les patients survivants.

¶ Deux fractions par jour.

Abréviations : C : centrale; fx : fraction; Gy : gray; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; P : périphérique.

2.2.3 Comparaison de la SABR avec la radiothérapie externe

2.2.3.1 Études rétrospectives

En 2013, **Jeppesen et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée à l'Hôpital de l'Université d'Odense au Danemark, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la SABR à celles de la RT conformationnelle en trois dimensions (RT-3D) à haute dose pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau IV) [Jeppesen *et al.*, 2013]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie globale, et les objectifs secondaires d'évaluer la survie spécifique au cancer et le contrôle local.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, de stade T1-2N0M0. Pour le traitement par la SABR, le PTV correspondait au CTV (CTV = GTV), auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans le plan transversal et de 10 mm dans la direction crano-caudale. Avant octobre 2008, une dose de 45 Gy était administrée en 3 fractions, couvrant 95 % du GTV. Par la suite, une dose de 66 Gy, donnée en 3 fractions, était prescrite; le PTV recevait 15 Gy et la courbe d'isodose 95 % couvrait le GTV. Les patients recevaient le traitement, autant que possible, sur une période de 9 jours. Depuis 2011, la technique préférentielle a été la *volumetric modulated arc therapy*, avec l'utilisation de deux arcs ininterrompus autour du patient. Pour le traitement de RT-3D, le PTV correspondait au CTV (CTV = GTV) auquel étaient ajoutées des marges de 2 cm dans toutes les directions. Une dose totale de 80 Gy était administrée en 35 à 40 fractions, couvrant 95 % du PTV. Les patients recevaient une fraction par jour, 5 jours par semaine. Aucune irradiation ganglionnaire élective n'était effectuée.

Cent (100) patients traités par SABR d'août 2005 à juin 2012 et 32 patients traités par RT-3D de juillet 1998 à août 2011 ont été inclus. La dose a été hypofractionnée chez 62,5 % des patients (> 2 Gy/jour). Les groupes présentaient un déséquilibre en ce qui a trait à plusieurs caractéristiques de base. Comparativement aux patients traités par RT-3D, les patients traités par SABR présentaient un GTV moyen plus petit (12,9 contre 27,3 ml; $p < 0,001$), un VEMS plus bas (1,23 contre 1,53 L/s; $p = 0,011$) et une proportion de tumeurs de stade T1 plus élevée (72 % contre 34 %; $p < 0,001$). La TEP a été utilisée pour la majorité des patients du groupe SABR, mais presque jamais pour ceux du groupe RT-3D. La médiastinoscopie ou l'EBUS ont été utilisées pour près du tiers des patients du groupe SABR, mais pour aucun de ceux du groupe RT-3D.

Le suivi médian potentiel a été de 35,4 mois pour les patients du groupe SABR et de 129 mois pour ceux du groupe RT-3D. La survie globale médiane a été significativement plus longue pour le groupe SABR que pour le groupe RT-3D (36,1 contre 24,4 mois; $p = 0,02$). Les taux de survie globale à 1 et à 5 ans ont été de 82 % et 35 % pour le groupe SABR et de 75 % et 10 % pour le groupe RT-3D. Le contrôle local n'a pas été différent entre les groupes SABR et RT-3D, avec des taux de 93 % et 89 % à 1 an et de 69 % et 66 % à 5 ans. Le statut de performance (> 1 contre 0 ou 1 : risque relatif, RR = 1,8 [IC 95 % : 1,13-2,88]; $p = 0,013$), le traitement (SABR contre RT-3D : RR = 0,56 [IC 95 % : 0,38-0,92]; $p = 0,02$) et le sexe (féminin contre masculin : RR = 0,51 [IC 95 % : 0,32-0,82]; $p = 0,005$) ont été reconnus comme des facteurs pronostiques de survie globale indépendants. La survie spécifique au cancer du poumon n'a pas été significativement différente entre les groupes SABR et RT-3D (à 1 an : 94 % contre 87 % et à 5 ans : 61 % contre 31 %; $p = 0,09$), ni le contrôle local (à 1 an : 93 % contre 89 % et à 5 ans : 69 % contre 66 %; $p = 0,93$).

La seule toxicité précoce rapportée a été observée chez un patient du groupe RT-3D, qui a souffert d'une œsophagite sévère. Par rapport au VEMS initial (100 %), les valeurs à 1 et à 3 ans ont décliné à 97 % et 88 % dans le groupe SABR et à 98 % et 91 % dans le groupe RT-3D.

En 2012, **Shirvani et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée au Centre du cancer MD Anderson de Houston, visant à comparer l'efficacité de cinq modalités de traitement, soit la lobectomie, la résection sublobaire, la RT (tous types sauf SABR), la SABR et l'observation, pour le traitement du CPNPC chez des patients âgés de 66 ans ou plus (données probantes de niveau IV) [Shirvani *et al.*, 2012]. Les objectifs étaient d'évaluer la survie globale et la survie spécifique au cancer.

L'information a été collectée à partir de la base de données médicale de l'organisme Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) et en considérant les patients qui avaient reçu leur diagnostic entre janvier 2001 et décembre 2007. Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, de stade I (T1-2N0M0, ≤ 5 cm), ne pas avoir d'antécédent de cancer, ni de second cancer dans les 120 jours suivant le diagnostic de cancer du poumon et ne pas avoir reçu un traitement considéré comme non standard (chimiothérapie, ablation par radiofréquence, pneumonectomie ou thérapie avec multiples modalités). Aucun détail sur les traitements n'était disponible. Pour comparer la SABR et la RT, une cohorte de patients appariés a été générée selon le score de propension des patients. Les scores de propension ont été calculés à partir des données des covariables race, sexe, niveau d'éducation, revenu médian, score de comorbidité, type histologique, grade tumoral, taille tumorale et échantillonnage de ganglions. L'appariement des patients a été réalisé dans une proportion 1 : 1, selon la méthode du compas (*caliper*, distance : 0,1¹¹).

Un total de 10 923 patients ont été inclus, dont 6 531 (59 %) traités par lobectomie, 1 277 (12 %) par résection sublobaire, 1 613 (15 %) par RT, 124 (1,1 %) par SABR et 1 378 (12,6 %) par soins de soutien. Les caractéristiques des patients étaient toutes significativement déséquilibrées entre les groupes, sauf pour ce qui est du sexe. La TEP a été utilisée pour la stadification de 74 % des patients du groupe SABR et 54 % de ceux du groupe RT.

Le suivi médian a été de 3,2 ans. Les taux de mortalité non ajustés à 2 ans pour les groupes SABR et RT ont été de 41,4 % et 56,7 %. Pour les analyses par appariement, tous les patients traités par SABR ont pu être appariés avec un patient traité par RT ($n = 124$ dans chaque groupe). Après appariement, un léger déséquilibre a été observé pour l'âge et le grade tumoral ($p < 0,05$, mais critère de différence standardisée non satisfait car > 20 %). La SABR a présenté un avantage de survie globale significatif en comparaison avec la RT (HR = 1,97 [IC 95 % : 1,31-2,96]; $p = 0,001$). En ce qui a trait à la survie spécifique au cancer du poumon, aucune différence n'a été observée entre la SABR et la RT (HR = 1,56 [IC 95 % : 0,67-3,59]; $p = 0,30$). Des analyses ajustées en fonction des caractéristiques de base déséquilibrées ont été effectuées, mais elles n'ont pas changé substantiellement les résultats.

En 2011, **Widder et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée au Centre médical universitaire Groningen aux Pays-Bas, visant à comparer la SABR à la RT-3D pour le traitement du CPNPC chez des patients inopérables (données probantes de niveau IV) [Widder *et al.*, 2011]. Les auteurs ont comparé les résultats d'une cohorte prospective de patients traités par SABR dans leur centre à ceux d'une cohorte prospective de patients traités

¹¹ L'appariement selon les scores de propension consiste à appairer chaque patient du groupe expérimental à un ou des patients du groupe témoin de score semblable. Le calcul du score de propension est fait pour chaque patient, souvent à partir d'une fonction de régression logistique qui inclut toutes les covariables pertinentes (facteurs pronostiques). L'appariement proprement dit peut se faire de différentes manières, dont la méthode du compas qui consiste à appairer un à un chaque patient du groupe expérimental avec le patient du groupe témoin présentant le score le plus semblable (*nearest neighbor*), à condition que ce score se situe à l'intérieur d'une distance seuil (compas [*caliper*]) prédéfinie par rapport au score à appairer.

par RT-3D, publiés en 2002 [Langendijk *et al.*, 2002]. Les objectifs étaient de mesurer longitudinalement la qualité de vie après la SABR et de comparer les deux modalités en ce qui a trait à la qualité de vie, la survie globale, la survie sans maladie et le contrôle local.

Les patients des deux cohortes devaient être atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0. Les patients de la cohorte RT-3D devaient présenter une tumeur de 5 cm ou moins et un statut de performance selon l'OMS de 0 à 2. Une bronchoscopie avec biopsies était effectuée systématiquement chez tous les patients. Pour la SABR, le PTV correspondait à l'ITV (volume occupé par le GTV à la respiration) auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans toutes les directions. Une dose totale de 60 Gy était administrée en 3 fractions pour les tumeurs de localisation périphérique (BED₁₀ = 180 Gy) ou en 8 fractions pour les tumeurs de localisation centrale (BED₁₀ = 105 Gy). La dose était prescrite à la courbe d'isodose 80 %, placée au pourtour du PTV. Pour la RT-3D, une dose de 46 Gy était d'abord administrée au PTV₁ (GTV + marges de 20 mm). Une dose de surimpression jusqu'à 70 Gy était ensuite administrée au PTV₂ (GTV + marges de 5 mm; BED₁₀ = 84 Gy). Le traitement complet était donné en 35 fractions. Aucune irradiation ganglionnaire élective n'était effectuée. La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires QLQ-C30 et QLQ-LC13 de l'EORTC¹², avant le traitement, après complétion du traitement et aux temps de suivi. Un changement de 10 points ou plus sur 100 était considéré comme cliniquement significatif. Les patients étaient suivis à 3, 6 et 12 mois, puis annuellement. Une TDM était réalisée aux mêmes intervalles pour tous les patients traités par SABR alors que ceux traités par RT-3D étaient suivis en majorité par radiographie thoracique.

La cohorte SABR était composée de 202 patients recrutés entre novembre 2006 et novembre 2009, et celle de RT-3D de 27 patients recrutés entre juin 1994 et décembre 1996¹³. Les groupes étaient similaires à l'exception de l'âge et du statut de performance selon l'OMS, qui étaient plus élevés dans le groupe SABR. Le diagnostic de cancer du poumon a été confirmé par histologie chez 74 % des patients du groupe RT-3D et chez 29 % de ceux du groupe SABR. Les patients du groupe SABR ont tous été soumis à une évaluation par TEP.

L'observance à remplir les questionnaires sur la qualité de vie n'a pas été différente entre les groupes. Chez les patients traités par SABR, les scores de qualité de vie globale et de fonction physique n'ont pas augmenté significativement (changement du score/an contre valeurs de base : + 1,1 et + 1,3 respectivement). Une augmentation du score de dyspnée statistiquement significative mais cliniquement non significative de 3,2 points sur 100 a été observée ($p < 0,01$). À l'analyse comparative, les scores initiaux de qualité de vie globale, de fonction physique et de dyspnée n'ont pas été différents entre les groupes. À la suite des traitements, la fonction physique a connu une dégradation significativement plus marquée dans le groupe RT-3D ($p < 0,01$). De même, la dyspnée a eu tendance à augmenter plus rapidement dans le groupe RT-3D ($p = 0,06$). Aucune différence dans le changement de la qualité de vie globale n'a été constatée. La technique de RT a été le seul facteur associé au changement longitudinal de la fonction physique.

Le suivi médian a été de 13 mois. Comparativement à la SABR, la RT-3D a été associée à un risque significativement plus élevé d'échec local (HR = 5,0 [IC 95 % : 1,7-14,7]; $p < 0,01$) et de rechute de la maladie (HR = 3,3 [IC 95 % : 1,6-6,6]; $p < 0,01$). De même, le risque de mortalité ajusté a été

¹² Dans le questionnaire QLQ-LC13, seuls les résultats concernant la dyspnée, jugés plus informatifs en raison du stade précoce de la maladie, ont été analysés. Dans le questionnaire QLQ-C30, seuls les résultats sur la qualité de vie globale et la fonction physique ont été analysés, les autres étant jugés non pertinents pour la comparaison.

¹³ Les 27 patients de la présente étude ont été sélectionnés parmi la cohorte originale de 46 patients selon le critère que le traitement ne devait pas nécessiter une irradiation ganglionnaire élective.

significativement plus élevé avec la RT-3D (HR = 2,6 [IC 95 % : 1,5-4,8]; $p < 0,01$). Le statut de performance selon l'OMS (2 contre 0 : HR = 4,2 [IC 95 % : 1,9-9,4]; $p < 0,01$) et l'indice de comorbidité de Charlson (≤ 3 contre > 3 : HR = 2,1 [IC 95 % : 1,2-3,9]; $p = 0,02$) ont été reconnus comme des facteurs pronostiques indépendants de mortalité. Le risque de mortalité causée par une maladie autre que le cancer du poumon n'a pas été différent entre les groupes (HR = 1,4 [IC 95 % : 0,5-3,5]; $p = 0,5$). À 2 ans, les taux de survie globale pour les groupes SABR et RT-3D ont été de 72 % contre 48 % ($p = 0,02$); ceux de contrôle local et de survie sans maladie ont été de 95 % contre 78 % et de 89 % contre 67 %, respectivement (valeur p non disponible).

2.2.3.2 Méta-analyse

En 2010, **Grutters et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une méta-analyse visant à comparer l'efficacité de la RT stéréotaxique, à protons et à ions de carbone, pour le traitement du CPNPC (données probantes de niveau II) [Grutters *et al.*, 2010]. Seules les données sur la SABR et la RT sont rapportées ici. Les études réalisées auprès de patients atteints d'un CPNPC de stade I étaient incluses et celles comptant moins de 20 patients exclues. Les données sur la survie globale, la survie spécifique au cancer du poumon, à 2 et 5 ans, et certaines toxicités fréquentes ont été analysées. En tout, 11 études portant sur la SABR et 11 sur la RT ont été répertoriées. Les estimations ont été corrigées en fonction de la proportion de patients inopérables, facteur déterminé *a priori* comme étant le seul à influencer significativement sur les coefficients d'estimation.

Les taux estimés de survie globale à 2 (70 % contre 53 %; $p < 0,001$) et 5 ans (42 % contre 19 %; $p < 0,001$) ont été significativement supérieurs chez les patients traités par SABR comparativement à ceux des patients traités par RT. De même, les taux estimés de survie spécifique au cancer du poumon à 2 et 5 ans ont été supérieurs chez les patients traités par SABR (à 2 ans : 83 % contre 67 %; $p = 0,006$ et à 5 ans : 63 % contre 43 %; $p = 0,045$).

Les taux d'incidence de toxicité de grades 3 et 4 ont été faibles avec les deux approches, mais tout de même un peu plus élevés avec la SABR qu'avec la RT (pneumonite : 2 % contre 0,23 %, autres toxicités $< 0,8$ % pour les deux groupes). Les décès ont été très rares avec les deux méthodes ($< 0,7$ %).

2.2.3.3 Sommaire des études

Tableau 2 Sommaire des études comparant la SABR à la RT

Étude (suivi médian)	n	SABR Dose/fx/isodose *	RT Dose/fx	Contrôle local (A vs B)	Survie globale (A vs B)	Survie spécifique au cancer (A vs B)
Étude rétrospective						
Jeppesen <i>et al.</i> , 2013 (moyen : 13,8 mois)	Total : 132 A) SABR : 100 B) RT haute dose : 32	45 Gy/3 fx/GTV 95 % ou 66 Gy/3 fx/isocentre	80 Gy/35-40 fx	1 an : 93 % vs 89 % 5 ans : 69 % vs 66 % p = 0,93	Médiane : 36,1 vs 24,4 mois 1 an : 82 % vs 75 % 5 ans : 35 % vs 10 % p = 0,02	1 an : 94 % vs 87 % 5 ans : 61 % vs 31 % p = 0,09
Shirvani <i>et al.</i> , 2012 (3,2 ans)	Total : 1 737 A) SABR : 124 B) RT : 1 613	n.d.	n.d.	n.d.	HR^{†,‡} = 1,97 (IC 95 % : 1,31-2,96); p = 0,001	HR ^{†,‡} = 1,56 (IC 95 % : 0,67-3,59); p = 0,30
Widder <i>et al.</i> , 2011 (13 mois)	Total : 229 A) SABR : 202 B) RT : 27	Fx selon localisation : 60 Gy/3-8 fx/80 %	RT-3D : 70 Gy/35 fx	2 ans : 95 % vs 78 % HR[†] = 5,0 (IC 95 % : 1,7-14,7); p < 0,01	2 ans : 72 % vs 48 % HR[†] = 2,6 (IC 95 % : 1,5-4,8); p < 0,01	n.d.
Méta-analyse						
Grutters <i>et al.</i> , 2010	Études Total : 22 A) SABR : 11 B) RT : 11	s. o.	s. o.	n.d.	2 ans : 70 % vs 53 %; p < 0,001 5 ans : 42 % vs 19 %; p < 0,001	2 ans : 83 % vs 67 %; p = 0,006 5 ans : 63 % vs 43 %; p = 0,045

* Courbe d'isodose à laquelle la dose a été prescrite.

† Risque calculé pour la RT par rapport à la SABR comme référence.

‡ Résultat de l'analyse après appariement.

Valeurs en gras : données qui montrent une différence significative entre les groupes.

Abréviations : Fx : fraction; Gy : gray; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; p : signification statistique; RT : radiothérapie externe; RT-3D : radiothérapie externe conformationnelle en 3 dimensions; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; s. o. : sans objet; vs : versus.

2.2.4 Évaluation de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients opérables

2.2.4.1 Études prospectives

Certaines études décrites dans la section précédente incluaient des patients médicalement opérables ayant refusé la chirurgie et elles présentaient des résultats particuliers à ce sous-groupe de patients. Seuls les résultats de ce sous-groupe sont présentés ici.

Dans l'étude de **Shibamoto et ses collaborateurs**, publiée en 2012, 60 patients médicalement opérables ont été recrutés (33 % de la cohorte totale) [Shibamoto *et al.*, 2012]. À 3 ans, les taux de contrôle local, de survie globale et de survie spécifique au cancer ont été de 86 %, 74 % et 82 %. Aucun de ces paramètres n'a été statistiquement différent en comparaison avec ceux des patients inopérables. Toutefois, une tendance vers une meilleure survie globale a été observée chez les patients opérables (74 % contre 59 %¹⁴; $p = 0,080$). La survie globale à 3 ans des patients opérables de stade T1 a été de 80 %, et celle des patients de stade T2 de 58 % (valeur p non disponible).

Dans l'étude d'**Onishi et ses collaborateurs**, publiée en 2004, 12 patients médicalement opérables ont été recrutés (34 % de la cohorte totale) [Onishi *et al.*, 2004b]. Chez ce groupe de patients, le taux de survie globale à 2 ans a été de 83 %.

2.2.4.2 Études rétrospectives

Puisque les études rétrospectives ne constituent pas le meilleur niveau de preuve pour cette section, elles ne sont pas décrites en détail. Un sommaire des résultats plus complet est présenté dans le tableau à la fin de la section.

Sept études rétrospectives ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC chez des patients opérables [Grills *et al.*, 2012; Lagerwaard *et al.*, 2012; Takeda *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2011b; Inoue *et al.*, 2009; Hiraoka et Nagata, 2004; Uematsu *et al.*, 2001]. Tous les patients inclus avaient refusé d'être opérés. La taille des échantillons variaient entre 29 et 177 patients. Bien que certaines études aient inclus des patients de stade T3 ou T4 [Grills *et al.*, 2012; Takeda *et al.*, 2012], la proportion de ceux-ci était inférieure à 5 %. Lagerwaard et ses collaborateurs [2012] et Takeda et ses collègues [2012] ont inclus une proportion de patients de 66 % et 34 % respectivement dont le diagnostic de CPNPC n'avait pas été confirmé histologiquement. Par ailleurs, Inoue et ses collaborateurs [2009] ont inclus seulement des patients présentant des lésions pulmonaires suggestives d'un CPNPC, sans confirmation histologique. Les doses totales prescrites étaient très variables selon les études et se situaient entre 30 et 70 Gy, administrées en 2 à 10 fractions.

Les suivis médians ont varié entre 14 et 55 mois. Lagerwaard et ses collaborateurs [2012] ont rapporté des taux de contrôle local à 1 et 3 ans de 98 % et 93 %, et Onishi et ses collègues [2011b] un taux de contrôle local à 5 ans de 86,7 %. Les taux de survie globale ont été de 94,7 % à 1 an [Lagerwaard *et al.*, 2012], de 78 % à 2 ans [Grills *et al.*, 2012], de 71 % à 91 % à 3 ans [Lagerwaard *et al.*, 2012; Takeda *et al.*, 2012; Inoue *et al.*, 2009; Hiraoka et Nagata, 2004; Uematsu *et al.*, 2001] et de 69,5 % à 88,4 % à 5 ans [Onishi *et al.*, 2011b; Inoue *et al.*, 2009].

¹⁴ Dans l'article, le nombre dans le tableau diffère de celui dans le texte. Celui du texte concorde mieux avec le taux de survie globale pour la population entière et c'est celui qui a été présenté ici.

Onishi et ses collègues [2011b] ont rapporté un taux de survie spécifique au cancer du poumon à 5 ans de 76,1 %.

Seulement deux études ont rapporté des toxicités spécifiquement observées chez des patients opérables [Lagerwaard *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2011b]. Les taux de toxicité de grade 3 ont varié entre 2 % et 9,2 %. Aucun décès n'est survenu.

2.2.4.3 Sommaire des résultats

Tableau 3 Sommaire des études évaluant la SABR chez les patients opérables

Étude	Suivi médian	n	Stade T	SABR Dose/fx/isodose*	Contrôle local	Survie globale	Survie spécifique au cancer
Étude prospective							
Shibamoto <i>et al.</i> , 2012	36 mois [†]	60	T1 : 71 % T2 : 29 % [†]	Selon taille : 44-52 Gy/4 fx/isocentre	3 ans : 86 %	3 ans : 74 %	3 ans : 82 %
Onishi <i>et al.</i> , 2004b	13 mois [†]	12	T1 : 43 % T2 : 57 % [†]	60 Gy/10 fx [‡] /80 %-85 %	n.d.	2 ans : 83 %	n.d.
Étude rétrospective							
Grills <i>et al.</i> , 2012	1,3 an [†]	56	T1 : 63 % T2 : 33 % T3 : 2 % [†]	Médiane : 54 Gy/3 fx/n.d.	n.d.	2 ans : 78 %	n.d.
Lagerwaard <i>et al.</i> , 2012	31,5 mois	177	T1 : 60 % T2 : 40 %	Fx selon taille et risque : 60 Gy/3-8 fx/80 %	1 an : 98 % 3 ans : 93 %	Médiane : 61,5 mois 1 an : 94,7 % 3 ans : 84,7 %	n.d.
Takeda <i>et al.</i> , 2012	21 mois [†]	38	T1 : 58 % T2 : 37 % T3 : 1,1 % T4 : 3,5 % [†]	Dose selon risque : 40-50 Gy/5 fx/80 %	n.d.	Diagnostic clinique et pathologique : 3 ans : 0 % et 86 %	
Onishi <i>et al.</i> , 2011b	55 mois	87	T1 : 74 % T2 : 26 %	Typiquement : 70 Gy/10 fx/85 %-95 % 48 Gy/4 fx/85 %-95 %	5 ans : 86,7 %	5 ans : 69,5 %	5 ans : 76,1 %
Inoue <i>et al.</i> , 2009	14 mois [†]	43	T1 : 81 % T2 : 19 % [†]	30-70 Gy/2-10 fx/isocentre	n.d.	3 ans : 88,4 % 5 ans : 88,4 %	n.d.
Hiraoka et Nagata, 2004	n.d.	241 [†]	T1 : 63 % T2 : 37 % [†]	BED ₁₀ : 57-180 Gy BED ₁₀ médiane : 108 Gy	n.d.	BED ₁₀ > 100 Gy 3 ans : 91 %	n.d.
Uematsu <i>et al.</i> , 2001	36 mois [†]	29	T1 : 48 % T2 : 52 % [†]	50-60 Gy/5-10 fx/n.d.	n.d.	3 ans : 86 %	n.d.

* Courbe d'isodose à laquelle la dose a été prescrite.

[†] Les patients opérables constituaient un sous-groupe. Données pour population entière.

[‡] Deux fractions par jour.

Abréviations : BED₁₀ : dose biologique équivalente ($\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$); fx : fraction; Gy : gray; n : nombre de patients; n.d. : non disponible.

2.2.5 Comparaison de la SABR avec la chirurgie

2.2.5.1 Études rétrospectives

En 2013, **Varlotto et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée à partir de bases de données de quatre établissements américains, visant à comparer l'efficacité de la SABR à celle de la lobectomie ou de la résection sublobaire pour le traitement du CPNPC (données probantes de niveau IV) [Varlotto *et al.*, 2013]. Les objectifs étaient d'évaluer la survie globale, le contrôle de la maladie et le contrôle locorégional. Trois types d'analyses comparatives ont été réalisées : 1) des analyses sans appariement; 2) des analyses avec appariement selon des facteurs pronostiques¹⁵; et 3) des analyses multifactorielles prenant en considération ou non un score de propension comme covariable (calculé à partir d'un modèle de régression logistique).

Les patients traités par résection chirurgicale devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, de stade T1-2, avoir été évalués par TEP, ne pas présenter d'atteinte ganglionnaire à la chirurgie et ne pas avoir reçu de chimiothérapie ou de radiothérapie (néo)adjuvante.

Les patients traités par SABR devaient être atteints d'un CPNPC confirmé par histologie et avoir été traités avec une BED₁₀ supérieure à 100 Gy. L'utilisation de la TEP pour la stadification n'était pas indiquée au devis, ni l'examen ganglionnaire systématique par médiastinoscopie, EBUS ou EUS.

Les patients inclus ont été traités par chirurgie entre les années 1999 et 2008 ou par SABR entre les années 2000 et 2008. Au total, 137 patients ont été inclus dans le groupe SABR, 132 patients dans le groupe lobectomie et 48 patients dans le groupe résection sublobaire (toutes des résections cunéiformes). La dose moyenne de SABR a été de 60 Gy administrée en 3 fractions (48 à 60 Gy en 3 à 5 fractions). Une correction pour l'hétérogénéité des tissus a été appliquée seulement pour le traitement des 35 derniers patients. Les patients du groupe SABR étaient tous considérés comme inopérables. Plusieurs des caractéristiques de base des groupes étaient déséquilibrées. Ainsi, les patients du groupe SABR avaient notamment une moins bonne fonction respiratoire, une moins bonne DLCO, étaient plus âgés et avaient un indice de comorbidité de Charlson plus élevé.

Les suivis médians pour les groupes SABR, lobectomie et résection sublobaire ont été de 18,8 mois, 31 mois et 35 mois respectivement. Au moment de l'analyse, les taux de récurrence locorégionale (10,9 %, 13,6 % et 12,5 %) et à distance (15,3 %, 10,6 % et 8,3 %) ont été similaires entre les groupes SABR, lobectomie et résection sublobaire. Les taux de décès ont toutefois été différents (54 %, 20,4 % et 27,1 %; valeur p non disponible). À l'analyse avec appariement, seule la survie globale a été significativement différente entre les groupes SABR et lobectomie (2 ans : 66,2 % contre 75 % et 3 ans : 40,9 % contre 69,2 %; p = 0,004) et entre les groupes SABR et résection sublobaire (2 ans : 50,8 % contre 94,1 % et 3 ans : 42,3 % contre 86,3 %; p = 0,003). À l'analyse multifactorielle sans tenir compte du score de propension, une meilleure survie globale (p = 0,006) et un meilleur contrôle de la maladie (p = 0,008) ont été associés à la chirurgie (lobectomie et résection sublobaire groupées), mais ces associations n'étaient plus significatives lorsque le score de propension était pris en considération (p = 0,238 et p = 0,636 respectivement). Le contrôle locorégional n'a pas été associé au traitement (SABR ou chirurgical).

¹⁵ Les critères utilisés pour les analyses par appariement ont été le type histologique, l'âge, le sexe et la taille tumorale. Pour l'évaluation de la survie globale, l'indice de comorbidité de Charlson et l'utilisation d'aspirine ont été ajoutés aux précédents.

En 2013, **Robinson et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée à l'Université Washington de Saint-Louis, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la SABR à celles de la lobectomie/pneumonectomie pour le traitement du CPNPC (données probantes de niveau IV) [Robinson *et al.*, 2013]. L'objectif primaire était d'évaluer la récurrence, et l'objectif secondaire évaluait la survie.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, confirmé par histologie, de stade I. La TEP était utilisée pour la stadification de la maladie. Les patients traités par SABR devaient avoir reçu une BED₁₀ d'au moins 100 Gy. Ceux traités par chirurgie devaient avoir été traités par lobectomie, bilobectomie ou pneumonectomie. Les patients capables de tolérer une lobectomie recevaient le traitement chirurgical et ceux considérés comme médicalement inopérables ou qui refusaient une résection sublobaire recevaient la SABR. Le type de résection, le type d'incision et l'étendue de la dissection ganglionnaire étaient laissés à la discrétion du chirurgien. Les doses de radiation étaient prescrites à une courbe d'isodose située entre 60 % et 90 % (médiane 84 %) et au moins 95 % de la dose couvrait le PTV (non défini). La SABR et la résection ont été comparées sans appariement et avec appariement des patients selon leur score de propension. Les scores de propension ont été calculés à partir des covariables reconnues comme facteurs pronostiques et l'appariement a été réalisé par la méthode du compas (distance : 0,005).

Un total de 338 patients, traités entre janvier 2004 et janvier 2008, ont été inclus (SABR, n = 78 et lobectomie/pneumonectomie, n = 260). Presque toutes les caractéristiques de base étaient déséquilibrées. La plupart désavantageaient les patients traités par SABR; ceux-ci étaient plus âgés, avaient plus de comorbidités, avaient un VEMS plus bas, une CVF plus basse, une DLCO plus faible et une plus grande proportion avaient un antécédent de CPNPC. Par contre, dans ce groupe, la taille tumorale était plus petite et les stades plus précoces. La plupart des patients du groupe chirurgical ont été traités par lobectomie (91,2 %); les chirurgies ont été réalisées par thoracotomie ouverte chez 86 % des patients et par vidéothoroscopie (VATS) chez 14 %. Après examen pathologique, un reclassement de stade à la hausse a été constaté chez 32,7 % des patients, 19,6 % de stade T et 21,5 % de stade N. Chez les patients du groupe chirurgical, 20 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et 7,7 % une RT adjuvante. La dose médiane administrée aux patients du groupe SABR était de 54 Gy en 3 fractions. Aucun patient de ce groupe n'avait reçu une chimiothérapie adjuvante.

Les suivis médians ont été de 50,3 mois pour le groupe SABR et de 51,3 mois pour le groupe chirurgical. La SABR a été associée à un taux de contrôle local¹⁶ à 4 ans significativement inférieur à celui de la chirurgie (93,6 % contre 98,7 %; p = 0,015). Le contrôle de la tumeur primaire à 4 ans n'a pas été différent entre les groupes SABR et chirurgie, bien qu'une tendance statistique ait été observée en faveur de la chirurgie (95,3 % contre 98,7 %; p = 0,088). À 4 ans, aucune différence entre les groupes n'a été démontrée pour ce qui est du contrôle régional (78,1 % contre 82,9 %; p = 0,912) et du contrôle à distance (54 % contre 76,1 %; p = 0,152). Toutefois, les courbes Kaplan-Meier de contrôle à distance des groupes SABR et chirurgie ont eu tendance à se séparer après 3 ans, suggérant que la SABR pourrait être associée à un plus grand risque de rechute à distance tardivement. À 4 ans, la SABR a été associée à une moins bonne survie globale que la chirurgie (29,6 % contre 63,5 %; p < 0,0001) alors que la survie spécifique au cancer du poumon a été similaire (75,3 % contre 81,3 %; p = 0,923).

¹⁶ La définition de la récurrence locale et de la tumeur primaire était la même pour la chirurgie : récurrence au moignon bronchique ou au site du trocart. Pour la SABR, la récurrence locale comportait la récurrence à la tumeur primaire ou à l'intérieur du même lobe.

La création de groupes de patients appariés a été tentée en utilisant les facteurs pronostiques de survie globale ou de contrôle à distance pour le calcul des scores de propension. Les facteurs pronostiques de survie globale étant nombreux, peu de patients ont pu être appariés adéquatement et l'analyse a dû être abandonnée. Le seul facteur pronostique significatif de contrôle à distance a été le stade selon la septième édition de l'AJCC. Les scores de propension ont donc été calculés en fonction de cette covariable, et 76 patients de chaque groupe ont pu être appariés. À partir de cette cohorte de patients appariés, aucune différence de contrôle à distance à 4 ans entre les groupes SABR et résection n'a été détectée (57 % contre 72,3 %; $p = 0,420$). Les comparaisons des groupes relativement au contrôle de la tumeur primaire, au contrôle local et au contrôle régional étaient aussi valides à partir de cette cohorte (aucun facteur pronostique reconnu ou facteur reconnu comme équilibré). Aucune différence n'a été observée pour le contrôle de la tumeur primaire à 4 ans (95,2 % contre 98,5 %; $p = 0,434$), le contrôle local (93,5 % contre 98,5 %; $p = 0,222$) et le contrôle régional (82,9 % contre 77,8 %; $p = 0,454$). Des comparaisons ont aussi été faites concernant la survie globale et la survie spécifique, même si l'appariement n'a pas été conçu en considérant leurs facteurs pronostiques, ce qui les rend non valides. À 4 ans, la survie globale a été significativement plus longue pour le groupe résection (57,9 % contre 29,3 %; $p = 0,0007$) alors que la survie spécifique au cancer a été similaire (77,3 % contre 74,7 %; $p = 0,898$).

Chez les patients du groupe SABR, la seule toxicité précoce rapportée a été l'œsophagite de grades 1 et 2 ($n = 2$). Les toxicités tardives de grade 2 ou 3 ont été les douleurs thoraciques ($n = 6$), la pneumonite ($n = 6$), la plexopathie brachiale ($n = 1$), l'épanchement pleural ($n = 1$) et la nécrose de tissus mous ($n = 1$). Dans le groupe résection, 4 patients sont décédés dans les 30 jours suivant la chirurgie et 1 autre décès lié à la chirurgie est survenu à 3 mois. Les complications d'origine cardiovasculaire rapportées ont été la fibrillation auriculaire ($n = 28$), l'infarctus du myocarde ($n = 5$), d'autres formes d'arythmie ($n = 3$) et l'accident vasculaire cérébral ($n = 1$). Les complications pulmonaires ont été le besoin en oxygène ($n = 18$), la pneumonie/insuffisance respiratoire ($n = 15$), la fuite d'air prolongée ($n = 11$), la paralysie des cordes vocales ($n = 4$) et le besoin d'une trachéotomie ($n = 2$). Des saignements nécessitant une chirurgie supplémentaire sont survenus chez 7 patients (hémothorax : $n = 5$ et hématome : $n = 2$).

En 2013, **Verstegen et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée au Centre médical de l'Université VU aux Pays-Bas, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la SABR à celles de la lobectomie par VATS pour le traitement du CPNPC (données probantes de niveau IV) [Verstegen *et al.*, 2013].

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic clinique de CPNPC de stade T1-3N0M0 et ne pas présenter de tumeur synchrone, d'antécédent de cancer du poumon ou une MPOC sévère (limitation respiratoire de stade GOLD 4, annexe D). La TEP était utilisée pour la stadification des patients du groupe chirurgie; aucune mention de son utilisation n'est faite pour ceux du groupe SABR. Le PTV correspondait à l'ITV (volume occupé par le GTV à la respiration) auquel étaient ajoutées des marges de 3 à 5 mm dans toutes les directions. Aucun dispositif de contrôle du mouvement de la tumeur n'était utilisé. Le fractionnement était adapté selon l'exposition d'organes à risque et selon la taille de la tumeur. Les doses totales variaient entre 54 et 60 Gy et le nombre de fractions entre 3 et 12. Aucun détail n'a été rapporté quant aux techniques chirurgicales. Pour générer des groupes appariés, un score de propension était calculé pour chaque patient à partir des covariables sexe, âge, stade clinique, diamètre de la tumeur, localisation pulmonaire de la tumeur, type histologique, fonction pulmonaire (VEMS), score de

comorbidité de Charlson et statut de performance de l'OMS. Les patients ont été appariés selon leur score de propension par la méthode du compas (distance : 0,025).

Un total de 527 patients traités par SABR et de 86 patients traités par chirurgie ont été considérés pour l'appariement selon les scores de propension. Le processus d'appariement a permis de générer une cohorte de 128 patients, 64 dans chaque groupe. Toutes les caractéristiques considérées chez les patients étaient équilibrées. Le diagnostic a été confirmé histologiquement avant le traitement chez 53 % des patients du groupe SABR et 50 % de ceux du groupe résection. Dans le groupe SABR, 54 % des patients étaient considérés comme médicalement inopérables. Les taux de probabilité de malignité des lésions des groupes SABR et résection ont été calculés à 89,8 % et 83,4 % ($p = 0,02$), selon la méthode de Herder et ses collègues [2005]. La méthode chirurgicale par VATS a dû être convertie en chirurgie ouverte chez 3 patients (4,7 %) en raison d'une hémorragie peropératoire. Au moment de la chirurgie, une atteinte ganglionnaire non suspectée initialement a été découverte chez 12 patients (18,8 %) et 8 d'entre eux ont reçu un traitement adjuvant (chimiothérapie : $n = 7$ et RT : $n = 1$). Dans le groupe résection, la proportion des lésions déclarées bénignes à l'examen pathologique a été de 6,3 %.

Les suivis médians des groupes SABR et résection ont été de 30 mois et 16 mois. Les taux de contrôle locorégional à 1 et 3 ans ont été de 96,8 % et 93,8 % pour le groupe SABR et de 86,9 % et 82,6 % pour le groupe résection (HR = 3,68 [IC 95 % : 1,09-12,50]; $p = 0,04$). Une tendance statistique en faveur de la SABR a été démontrée pour le contrôle à distance (HR = 2,24 [IC 95 % : 0,94-5,36]; $p = 0,07$) et la survie sans progression (HR = 3,93 [IC 95 % : 0,89-4,18]; $p = 0,09$). Aucune différence de survie globale n'a été observée entre les groupes (HR = 1,09 [IC 95 % : 0,50-2,36]; $p = 0,83$). Les taux de survie globale à 1 et 3 ans ont été de 91,8 % et 79,6 % pour le groupe SABR et de 90,8 % et 76,9 % pour le groupe résection. Les délais médians avant la rechute de la maladie ont été de 11,3 mois et de 8,2 mois, respectivement.

Dans le groupe SABR, aucun décès n'est survenu dans les 90 premiers jours. Quatre patients ont souffert de toxicité de grade 3 ou plus, se présentant sous forme de pneumonite ($n = 2$), d'hémoptysie ($n = 1$) et de douleurs thoraciques ($n = 1$). Aucun patient n'a été hospitalisé. Dans le groupe résection, un patient est décédé dans les 30 premiers jours d'une insuffisance multi-organes causée par une septicémie. Des complications de grade 3 ou plus sont survenues chez 15 patients; 8 patients ont dû être réopérés en raison d'empyème thoracique ($n = 4$), de dommages à un autre lobe ($n = 2$) ou d'une hémorragie ($n = 1$). La durée médiane d'hospitalisation a été de 7 jours.

En 2012, **Shirvani et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée au Centre du cancer MD Anderson de Houston, visant à comparer l'efficacité de cinq modalités, soit la lobectomie, la résection sublobaire, la RT (tous types sauf SABR), la SABR et l'observation, pour le traitement du CPNPC chez des patients âgés de 66 ans ou plus (données probantes de niveau IV) [Shirvani *et al.*, 2012]. Les objectifs étaient d'évaluer la survie globale et la survie spécifique au cancer. Cette étude a été présentée à la section 4.1.3. Seuls les détails et résultats pertinents pour la présente section sont abordés ici.

Les données sur les patients ont été collectées à partir de la base de données SEER. Pour les comparaisons de la SABR avec la lobectomie et de la SABR avec la résection sublobaire, deux types d'analyses ont été effectuées : 1) des analyses multifactorielles de Cox et 2) des comparaisons en appariant des patients selon leur score de propension.

Le suivi médian a été de 3,2 ans. Les taux de mortalité non ajustés à 2 ans ont été de 41,4 % pour le groupe SABR, de 18,3 % pour le groupe lobectomie et de 25,1 % pour le groupe résection sublobaire. Pour les analyses de régression de Cox, puisque l'assomption de proportionnalité n'était pas satisfaite¹⁷, les analyses ont été effectuées en stratifiant selon le temps, soit pour la période de 0 à 6 mois et pour la période de 6 mois et plus. Comparativement à la lobectomie pour la période des 6 premiers mois, la SABR a été associée à une diminution statistiquement significative du risque de mortalité globale de 52 % (HR = 0,48 [IC 95 % : 0,38-0,63]; p < 0,001) et du risque de mortalité spécifique au cancer du poumon de 41 % (HR = 0,59 [IC 95 % : 0,36-0,96]; p = 0,03). Au contraire, pour la période de 6 mois et plus, la SABR a été associée à une augmentation significative du risque de mortalité globale de 56 % (HR = 1,56 [IC 95 % : 1,21-2,00]; p < 0,001) et du risque de mortalité spécifique au cancer du poumon de 81 % (HR = 1,81 [IC 95 % : 1,11-2,95]; p = 0,02).

Lors de la génération des cohortes appariées, la majorité des patients traités par SABR ont pu être appariés (contre lobectomie : n = 99 dans chaque groupe et contre résection sublobaire : n = 112 dans chaque groupe). Après appariement, les groupes étaient équilibrés. À l'analyse des données de survie globale, aucune différence n'a été observée entre la SABR et la lobectomie (HR = 0,71 [IC 95 % : 0,45-1,12]; p = 0,14) ni entre la SABR et la résection sublobaire (HR = 0,82 [IC 95 % : 0,53-1,27]; p = 0,38). De même, en ce qui a trait à la survie spécifique au cancer du poumon, aucune différence n'a été observée entre la SABR et la lobectomie (HR = 1,00 [IC 95 % : 0,40-2,52]; p > 0,99) ni entre la SABR et la résection sublobaire (HR = 2,14 [IC 95 % : 0,87-5,26]; p = 0,10).

En 2011, **Palma et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée à partir du Registre du cancer d'Amsterdam aux Pays-Bas, visant à comparer l'efficacité de la SABR à celle de la chirurgie pour le traitement de patients atteints d'un CPNPC et âgés de 75 ans et plus (données probantes de niveau IV) [Palma *et al.*, 2011]. Le principal objectif était d'évaluer la survie globale.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC de stade I et ne pas avoir d'antécédent de cancer du poumon. Peu de détails sur les méthodes chirurgicales et de SABR étaient disponibles. Aucune information sur les méthodes d'investigation n'était consignée au registre. Les patients ont été appariés dans un rapport 1 : 1 selon les facteurs âge (différence ≤ 3 ans), stade (T1 ou T2), sexe et année de traitement. Les patients dont les caractéristiques ne permettaient pas d'appariement étaient exclus.

Un total de 190 patients, ayant reçu l'un ou l'autre des traitements d'intérêt entre 2005 et 2007, ont été inclus pour le processus d'appariement (SABR : n = 81 et chirurgie : n = 109). Parmi ces patients, 120 ont pu être appariés (n = 60 dans chaque groupe). Après appariement, les caractéristiques considérées étaient équilibrées. Dans le groupe SABR, une dose totale de 60 Gy était administrée à 51 patients (85 %), en 3 (n = 15), 5 (n = 29) ou 8 fractions (n = 7), une dose de 54 Gy en 3 fractions à 8 patients et une dose de 32 Gy en 2 fractions à 1 patient (isodose de prescription non disponible). Une proportion de 82 % des patients du groupe SABR étaient considérés comme médicalement inopérables. Chez les patients du groupe chirurgie, 49 patients (82 %) ont bénéficié d'une lobectomie, 9 patients (15 %) d'une résection sublobaire et 2 patients

¹⁷ Pour qu'une estimation par régression de Cox soit valide, l'hypothèse des risques proportionnels doit être démontrée. Pour vérifier cette hypothèse, l'effet de chaque covariable est testé indépendamment du temps. L'hypothèse est démontrée si l'effet est constant dans le temps. Ici, l'effet du traitement sur la mortalité n'était pas constant dans le temps, l'hypothèse n'était donc pas démontrée.

(3 %) d'une pneumonectomie. Toujours dans le groupe chirurgie, 36 % des patients de stade cT1 et 43 % de ceux de stade cT2 ont été reclassés à la hausse à l'examen pathologique; 3 patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

Le suivi médian a été de 43 mois. À 30 jours, 1 (1,7 %) et 5 patients (8,3 %) des groupes SABR et chirurgie sont décédés. Parmi les patients âgés de 80 ans et plus, 18,2 % des patients du groupe chirurgie et 4,4 % des patients du groupe SABR sont décédés. Les taux de survie globale à 1 et 3 ans des groupes SABR et chirurgie ont été respectivement de 87 % et 75 % et de 42 % et 60 % ($p = 0,22$). Les taux de survie globale du sous-groupe chez qui le CPNPC a été confirmé par histologie ont été similaires entre les groupes; les taux à 1 an ont été de 82 % et 78 % et à 3 ans de 47 % et 61 %, respectivement ($p = 0,36$).

En 2010, **Grills et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée à l'Hôpital William Beaumont de Royal Oak aux États-Unis, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la SABR à celles de la résection cunéiforme pour le traitement du CPNPC (données probantes de niveau IV) [Grills *et al.*, 2010]. Les objectifs étaient d'évaluer la survie et l'incidence de récurrences, de métastases à distance et de complications liées aux traitements. Les données sur la SABR proviennent d'une étude de phase II et celles sur la résection ont été recueillies rétrospectivement.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0 (≤ 5 cm). Les patients du groupe SABR étaient considérés comme inopérables ou avaient refusé la chirurgie et ceux du groupe résection cunéiforme étaient non admissibles à la lobectomie. La TEP était utilisée pour la stadification de la maladie. À la planification de la SABR, l'ITV était défini comme étant le volume couvert par le GTV durant la respiration et le CTV comme l'ITV, auquel étaient ajoutées des marges de 4 mm. Le PTV correspondait au CTV auquel étaient ajoutées des marges d'un minimum de 5 mm. Le traitement consistait en l'administration de 48 Gy en 4 fractions pour les tumeurs de stade T1 et de 60 Gy en 5 fractions pour celles de stade T2. Un intervalle minimal de 40 heures et maximal de 4 jours était alloué entre les fractions. Les doses étaient typiquement prescrites à la courbe d'isodose de 80 % (de 60 % à 90 %), couvrant le PTV. Toutes les résections étaient effectuées à visée curative et avec l'intention d'obtenir des marges négatives.

Un total de 124 patients, traités entre février 2003 et février 2009, ont été inclus (SABR : $n = 55$ et résection : $n = 69$). Dans le groupe SABR, 3 patients opérables ayant refusé la chirurgie ont été inclus (5 %). Un déséquilibre significatif entre les groupes a été observé pour certaines caractéristiques de base : les patients du groupe SABR présentaient un indice de comorbidité plus élevé et étaient plus âgés, le groupe SABR comptait plus de patients Afro-Américains et la distribution des types histologiques était légèrement différente. Lors des traitements de SABR, un dispositif de compression abdominale a été utilisé chez 5 patients (9 %). La résection a été effectuée par VATS chez 36 patients (52 %), par thoracotomie ouverte chez 14 patients (20 %) et une conversion de la chirurgie par VATS à la thoracotomie ouverte peropératoire est survenue chez 19 patients (28 %). Une chimiothérapie adjuvante a été administrée à 16 % des patients du groupe SABR et à 10 % de ceux du groupe résection.

Le suivi médian potentiel a été de 2,5 ans. À 30 mois, le groupe SABR n'a pas présenté significativement moins de récurrences locales que le groupe résection (4 % contre 20 %; $p = 0,07$). Aucune différence n'a été observée entre les groupes SABR et résection quant aux récurrences régionales (4 % contre 18 %; $p = 0,34$), aux récurrences locorégionales (9 % contre 27 %; $p = 0,16$), aux échecs à distance (19 % contre 21 %; $p = 0,96$) et à la survie sans échec (77 % contre 65 %; $p = 0,37$). La survie globale à 30 mois a été significativement plus courte dans le groupe SABR

(72 % contre 87 %; $p = 0,01$). Aucune différence n'a été observée quant à la survie spécifique au cancer du poumon (93 % contre 94 %; $p = 0,53$).

Des analyses multifactorielles ont montré que, lorsque la SABR était utilisée, le type histologique (épidermoïde) et la présence d'une tumeur primaire synchrone étaient des facteurs pronostiques indépendants d'échec à distance. Lorsqu'une résection cunéiforme était utilisée, l'envahissement de la plèvre viscérale et le stade IB étaient des facteurs pronostiques indépendants d'échec à distance. En considérant toute la cohorte ou les patients du groupe résection cunéiforme, l'âge (< 71 contre ≥ 71 ans) était un facteur prédictif de survie globale.

Les principaux effets indésirables reliés à la SABR ont été la pneumonite de grades 2 et 3 (11 %), la fracture costale (11 %), les réactions cutanées de grade 1 (38 %) et les myosites (4 % à 10 %). Pour le groupe résection, la durée médiane d'hospitalisation a été de 5 jours et 10 % des patients ont dû être réadmis pour hospitalisation dans les 30 jours suivant la chirurgie. Les effets indésirables de tous grades ont été l'arythmie (6 %), l'infection de la plaie (3 %), la pneumonie (3 %), l'empyème (2 %) et le chylothorax (2 %). Aucun décès n'est survenu dans les 30 jours suivant les traitements.

En 2010, **Crabtree et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée à l'Université Washington de Saint-Louis, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la SABR à celles de la résection chirurgicale pour le traitement du CPNPC (données probantes de niveau IV) [Crabtree *et al.*, 2010]. Les principaux objectifs étaient d'évaluer la récurrence locale, la survie spécifique au cancer du poumon et la survie globale.

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0, avoir des résultats d'investigation par TDM et TEP et ne pas avoir reçu un diagnostic pour un autre cancer au cours de la dernière année. Les patients traités par SABR étaient considérés comme inopérables ou avaient refusé la chirurgie. Aucun détail sur la planification volumétrique n'était disponible. Le traitement consistait en l'administration d'une dose de 54 Gy en 3 fractions sur une période de 8 à 14 jours. Les doses étaient typiquement prescrites à une courbe d'isodose se situant entre 80 % et 85 %, au pourtour du PTV. Le système de traque et de déclenchement Trilogy était utilisé. L'installation de marqueurs fiduciaires n'a généralement pas été requise. En ce qui a trait à la chirurgie, le type de résection, le type d'incision et l'étendue de la dissection ganglionnaire étaient laissés à la discrétion du chirurgien. Des analyses après appariement des patients selon un score de propension ont été réalisées. Le score de propension était calculé en fonction de l'âge, du stade clinique et de l'indice de comorbidité *Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27)*, système qui tient compte des facteurs de risque liés aux fonctions pulmonaires et cardiaques. L'appariement des patients a été réalisé par la méthode du compas (distances : 0,0005; 0,001 et 0,005).

Au total, 76 patients traités par SABR entre février 2004 et mai 2007 et 462 patients traités par résection entre janvier 2000 et décembre 2006 ont été inclus. Dans le groupe SABR, le diagnostic de CPNPC a été confirmé par histologie chez 80 % des patients. Toutes les caractéristiques considérées chez les patients étaient déséquilibrées, à l'exception du sexe. Dans le groupe chirurgie, 35 % des patients ont vu leur stade reclassé à la hausse à l'examen pathologique.

Les suivis médians pour les groupes SABR et chirurgie ont été de 19 mois et 31 mois. À l'analyse sans appariement, aucune différence de contrôle local à 3 ans (89 % contre 94 %; $p = 0,13$) et de survie spécifique au cancer du poumon (82 % pour les deux groupes; $p = 0,80$) n'a été observée entre les groupes SABR et chirurgie. Toutefois, la survie globale à 3 ans a été significativement

plus courte pour le groupe SABR (32 % contre 68 %; $p < 0,0001$). Chez les patients atteints d'une tumeur de stade IA, le contrôle local à 3 ans a été significativement inférieur pour le groupe SABR (89 % contre 96 %; $p = 0,04$). Chez les patients de stade IB, aucune différence n'a été observée sur le plan du contrôle local (95 % contre 91 %; $p = 0,89$) et de la survie spécifique au cancer du poumon (67 % contre 75 %; $p = 0,69$). Une diminution du risque de mortalité globale, ajusté en fonction de l'âge, de l'indice de comorbidité et du stade clinique a été démontrée en faveur de la chirurgie (HR = 0,66 [IC 95 % : 0,43-0,92]; $p = 0,020$). Les risques ajustés de contrôle local (HR = 0,47 [IC 95 % : 0,16-1,41]; $p = 0,182$) et de survie spécifique au cancer du poumon (HR = 0,77 [IC 95 % : 0,40-1,48]; $p = 0,448$) n'ont pas été différents entre les groupes.

En fonction des trois distances de compas utilisées pour l'appariement selon le score de propension, trois cohortes ont été formées ($n = 46$ à 114). Les groupes étaient équilibrés dans les trois cohortes. Les analyses avec la cohorte la plus grande (distance la moins restrictive) n'ont montré aucune différence entre les groupes en ce qui a trait au contrôle local ($p = 0,90$), à la survie globale ($p = 0,27$) et à la survie spécifique au cancer du poumon ($p = 0,70$).

Dans le groupe SABR, un cas de pneumonite de grade 3 a été observé. Les autres complications ont été la fracture costale ($n = 4$), l'épanchement pleural ($n = 3$), l'atélectasie ($n = 2$), l'hémoptysie ($n = 1$) et la pneumonie bactérienne ($n = 1$). Dans le groupe chirurgie de la cohorte appariée (très haut risque, $n = 57$), 4 décès liés à la chirurgie sont survenus (7 %) et 25 patients ont connu des complications (43,8 %), dont de l'arythmie (21 % des cas de complications) et des cas de pneumonie/insuffisance respiratoire (27 %). Dans le groupe chirurgie à plus faible risque ($n = 405$), 11 décès liés à la chirurgie sont survenus (2,7 %) et 154 patients ont connu des complications (38 %), dont l'arythmie (22,7 % des cas de complications), des cas de pneumonie/insuffisance respiratoire (19,9 %), l'atélectasie (10,4 %) et la fuite d'air prolongée (> 7 jours; 11,4 %).

2.2.5.1 Méta-analyse

En 2013, **Soldà et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une méta-analyse visant à comparer l'efficacité et la toxicité de la SABR à celles de la chirurgie chez des patients atteints d'un CPNPC de stade I (données probantes de niveau II) [Soldà *et al.*, 2013]. Dans le groupe SABR, les études publiées depuis 2006, dont l'échantillonnage était d'au moins 20 patients et dont le suivi médian était d'au moins 1 an, ont été incluses. Les données de patients traités par chirurgie provenaient d'une grande cohorte de l'International Association for the Study of Lung Cancer. Certaines données de patients de stade autre que I ont été incluses; une correction a été apportée afin de refléter les probabilités des patients de stade I.

À 2 ans, le taux de survie globale dans le groupe SABR a été de 70 % ($n = 3 171$) et le taux de contrôle local de 91 % ($n = 2 589$). Le taux de survie globale à 2 ans pour le groupe chirurgie a été de 68 % ($n = 2 038$). Les auteurs ont conclu que : 1) sur la base des preuves actuelles, la SABR pour le traitement du CPNPC de stade I est équivalente à la chirurgie en ce qui a trait à la survie globale à 2 ans; 2) une comparaison directe entre les traitements devrait être une priorité; et 3) en attendant la comparaison directe, la SABR peut être offerte comme un traitement de remplacement à la chirurgie.

2.2.5.2 Sommaire des études

Tableau 4 Sommaire des études comparant la SABR à la chirurgie

Étude (suivi médian)	n	SABR Dose/fx/isodose *	Type de chirurgie	Contrôle local (A vs B) †	Survie globale (A vs B [vs C]) †	Survie spécifique au cancer (A vs B [vs C]) †
Étude rétrospective						
Varlotto <i>et al.</i> , 2013 (A, B et C : 18,8, 31 et 35 mois)	Total : 317 A) SABR : 137 B) Lobectomie : 132 C) Résection cunéiforme : 48	Moyenne : 60 Gy/3 fx/n.d.	Lobectomie et résection sublobaire (toutes cunéiformes)	n.d.	A vs B 2 ans : 66,2 % vs 75 % 3 ans : 40,9 % vs 69,2 % 5 ans : 33,7 % vs 69,2 % p = 0,004 A vs C 2 ans : 50,8 % vs 94,1 % 3 ans : 42,3 % vs 86,3 % 5 ans : 31,7 % vs 86,3 % p = 0,003 Multivariée (scores de propension+) ‡, A vs B et C : p = 0,238	n.d.
Robinson <i>et al.</i> , 2013 (51 mois)	Total : 338 A) SABR : 78 B) Lobectomie : 260	Médiane : 54 Gy/3 fx/60 %-90 %	Lobectomie, bilobectomie ou pneumonectomie par thoracotomie (86 %) ou thoracoscopie (14 %)	4 ans : 93,5 % vs 98,5 %; p = 0,222	4 ans[§] : 29,3 % vs 57,9 %; p = 0,0007	4 ans [§] : 74,7 % vs 77,3 %; p = 0,898
Verstegen <i>et al.</i> , 2013 (A et B : 30 et 16 mois)	Total : 128 A) SABR : 64 B) VATS (lobectomie) : 64	Selon risque : 54-60 Gy/3-12 fx/n.d.	Lobectomie par thoracoscopie	Contrôle locorégional 1 an : 96,8 % vs 86,9 % 3 ans : 93,8 % vs 82,6 % HR = 3,68 (IC 95 % : 1,09-12,5); p = 0,04	1 an : 91,8 % vs 90,8 % 3 ans : 79,6 % vs 76,9 % HR = 1,09 (IC 95 % : 0,50-2,36); p = 0,83	n.d.
Shirvani <i>et al.</i> , 2012 (3,2 ans)	Total : 7 932 A) SABR : 124 B) Lobectomie : 6 531 C) Résection sublobaire : 1 277	n.d.	n.d.	n.d.	A vs B HR = 0,71 (IC 95 % : 0,45-1,12); p = 0,14 A vs C HR = 0,82 (IC 95 % : 0,53-1,27); p = 0,38	A vs B HR = 1,00 (IC 95 % : 0,40-2,52); p > 0,99 A vs C HR [§] = 2,14 (IC 95 % : 0,87-5,26); p = 0,10
Palma <i>et al.</i> , 2011 (43 mois)	Total : 120 A) SABR : 60 B) Lobectomie : 60	Majorité (85 %) : 60 Gy/3-8 fx/n.d.	Majorité (82 %) : lobectomie	n.d.	1 an : 87 % vs 75 % 3 ans : 42 % vs 60 % p = 0,22	n.d.

Étude (suivi médian)	n	SABR Dose/fx/isodose*	Type de chirurgie	Contrôle local (A vs B) [†]	Survie globale (A vs B [vs C]) [‡]	Survie spécifique au cancer (A vs B [vs C]) [‡]
Grills <i>et al.</i> , 2010 (2,5 ans)	Total : 124 A) SABR : 55 B) Résection cunéiforme : 69	Selon stade : 48-60 Gy/4- 5 fx/80 %	Résection cunéiforme par thoracotomie (58 %) ou thoracoscopie (52 %)	Analyse non ajustée 30 mois : 4 % vs 20 %; p = 0,07	Analyse non ajustée 30 mois : 72 % vs 87 %; p = 0,01	Analyse non ajustée 30 mois : 93 % vs 94 % p = 0,53
Crabtree <i>et al.</i> , 2010 (A et B : 19 et 31 mois)	Total : 538 A) SABR : 76 B) Chirurgie : 462	54 Gy/3 fx/80 %- 85 %	Décision du chirurgien	HR [‡] = 0,47 (IC 95 % : 0,16- 1,41); p = 0,182 Analyse patients appariés p = 0,9	HR[‡] = 0,66 (IC 95 % : 0,43- 0,92); p = 0,020 Analyse patients appariés p = 0,27	HR [‡] = 0,77 (IC 95 % : 0,40- 1,48); p = 0,448 Analyse patients appariés p = 0,7
Méta-analyse						
Soldà <i>et al.</i> , 2013	Total : 2 038-3 171 A) SABR B) Chirurgie	Variable	Variable	91 % vs n.d.	70 % vs 68 %	n.d.

* Courbe d'isodose à laquelle la dose a été prescrite.

[†] Résultats des analyses après appariement seulement.

[‡] Analyses multifactorielle, régression de Cox : association traitement et survie globale.

[§] Appariement réalisé selon facteurs de risque de contrôle à distance (en principe non valide pour évaluation de la survie).

^{||} Risque calculé pour la chirurgie par rapport à la SABR comme référence.

Valeurs en gras : données qui montrent une différence significative entre les groupes.

Abréviations : Fx : fraction; Gy : gray; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; p : signification statistique; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; VATS : chirurgie par vidéothoracoscopie; vs : versus.

2.2.6 Évaluation de la réirradiation thoracique avec la SABR

2.2.6.1 Études rétrospectives

En 2013, **Reyngold et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée au Centre de cancer Memorial Sloan-Kettering à New York, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la SABR pour le traitement du cancer du poumon primaire ou récidivant, ou d'une métastase pulmonaire, chez des patients ayant déjà reçu une RT thoracique (données probante de niveau IV) [Reyngold *et al.*, 2013]. Les objectifs primaires étaient d'évaluer le contrôle local et la toxicité, et les objectifs secondaires, la survie sans récurrence et la survie globale.

Les patientes ayant reçu une RT pour le traitement d'un cancer du sein étaient exclues. Le CTV était défini comme l'ITV (volume occupé par le GTV à la respiration), auquel étaient ajoutées des marges de 2 à 3 mm dans toutes les directions. Le PTV correspondait au CTV, auquel étaient ajoutées des marges de 5 mm dans toutes les directions. Les traitements de SABR étaient administrés par RT à intensité modulée (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT), selon un schéma adapté au risque, en tenant compte du PTV et du degré de chevauchement avec la région irradiée précédemment. Une BED_{10} de 60 Gy ou moins était considérée pour les PTV de 70 ml ou plus et pour les cas où le chevauchement des régions irradiées était complet. Les données de toxicité étaient recueillies jusqu'à 6 mois après le traitement.

Un total de 39 patients admissibles ont été traités de novembre 2004 à juillet 2011. Dans cette cohorte, 6 patients dont le suivi a été de moins de 6 mois, et qui n'avaient toujours pas souffert de toxicité, ont été exclus de l'analyse de toxicité. Par ailleurs, 17 patients étaient atteints d'un cancer du poumon métachrone primaire, 18 patients d'une récurrence de cancer du poumon et 4 patients d'une métastase pulmonaire. La dose médiane de RT reçue précédemment était de 61 Gy. Les modalités de RT utilisées avaient été la RT-2D (n = 13), la RT-3D (n = 12) et l'IMRT (n = 14). Le délai médian entre la RT et la SABR a été de 37 mois. La BED_{10} médiane reçue par les patients présentant un chevauchement des régions irradiées (n = 22) a été plus faible que celle reçue par ceux n'en présentant pas (48 contre 106 Gy). Au total, 21 patients avaient un antécédent de chirurgie et 22 un antécédent de chimiothérapie. Le PTV médian était plus élevé chez les patients présentant un chevauchement des régions irradiées que chez ceux ne présentant pas de chevauchement (117 contre 45 ml). Enfin 15 patients ont reçu une BED_{10} supérieure à 100 Gy.

Le suivi médian a été de 12,6 mois. Les taux de contrôle local à 1 et 2 ans ont été de 77 % et 64 %. Le délai médian avant la récurrence locale n'a pas été atteint. Les survies médianes sans récurrence et globale ont été de 13,8 mois et de 22 mois. Des durées plus longues de contrôle local ont été associées à l'absence de chevauchement des régions irradiées (p = 0,04), à l'utilisation d'une BED_{10} de 100 Gy ou plus (p = 0,04), à un délai entre les traitements de RT de plus de 36 mois (p = 0,05), à un PTV de 75 ml ou moins (p = 0,03) et à un statut de performance de Karnofsky de 80 ou plus (p = 0,03). Des meilleures survies globales ont été associées aux tumeurs primaires (p = 0,05), à une BED_{10} de 100 Gy ou plus (p = 0,014), au PTV de 75 ml ou moins (p = 0,008) et au statut de performance de Karnofsky de 80 ou plus (p = 0,0003).

Des toxicités pulmonaires de grades 2 et 3, y compris la dyspnée, l'hypoxie, la toux et la pneumonite, ont été observées chez 7 et 2 patients respectivement. Aucune corrélation claire n'a pu être mise en évidence entre les paramètres de dosimétrie et la toxicité pulmonaire. Les toxicités de grade 2 ou plus d'autres origines ont été les douleurs thoraciques (n = 7),

la fatigue (n = 6) et l'irritation de la peau ou du tissu conjonctif (n = 2). Aucun décès relié au traitement n'a été observé.

En 2012, **Liu et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée au Centre du cancer MD Anderson de Houston, visant à évaluer le risque de pneumonite chez des patients atteints d'un CPNPC primaire ou récidivant ayant déjà reçu une RT thoracique (données probantes de niveau IV) [Liu *et al.*, 2012].

Les patients devaient être atteints d'un CPNPC primaire ou récidivant, se présentant sous forme de lésion isolée d'un diamètre inférieur à 4 cm de stade NOM0 ou NOMx, avoir reçu une RT thoracique antérieurement et être considérés médicalement comme inopérables. Le CTV était défini comme le GTV interne (volume occupé par le GTV au cours de la respiration) auquel étaient ajoutées des marges de 8 mm dans toutes les directions. Le PTV correspondait au CTV auquel étaient ajoutées des marges de 3 mm. Une dose de 50 Gy, prescrite au PTV, était administrée en 4 fractions, sur une période de 4 jours consécutifs.

Un total de 72 patients, traités par SABR entre octobre 2004 et septembre 2010, ont été inclus. Le diagnostic de CPNPC a été confirmé par histologie pour toutes les lésions à traiter, sauf pour un patient. Les types de cancer ayant nécessité une RT antérieurement étaient le CPNPC (79,2 %), le cancer de l'œsophage (12,5 %), le cancer du poumon à petites cellules (6,9 %) et un cancer primaire inconnu (1,4 %). Dans cette cohorte, 20 % des patients avaient bénéficié d'une résection et 81 % avaient reçu une chimiothérapie. La dose médiane de radiation reçue lors de la RT était de 63 Gy et aucun patient n'avait souffert de pneumonite de grades 3 et plus. Le délai médian entre la RT et la SABR a été de 21 mois. La dose médiane pulmonaire a été de 12,4 Gy par la RT, de 4,2 Gy par la SABR et de 16,5 Gy par le programme composite. Les volumes médians V_{20} ont été de 23 %, 6 % et 30 % respectivement.

Le suivi médian a été de 16 mois. Une réponse tumorale radiologique a été observée chez tous les patients. Au cours de la période de suivi, un patient a développé une récurrence locale (1,4 %). Les taux à 2 ans de survie sans progression et de survie globale ont été de 41,8 % et 74,4 %.

Quatorze (14) patients ont souffert de pneumonite de grade 3 (19,4 %) et 1 patient en est décédé (1,4 %). Le patient décédé avait des antécédents de maladie infectieuse pulmonaire chronique depuis les six dernières années. À l'analyse multifactorielle, les facteurs pronostiques indépendants de pneumonite de grades 3 et plus ont été le statut de performance de l'ECOG de 2 ou 3 (RR = 10,40 [IC 95 % : 1,81-59,78]; p = 0,009), le VEMS de 65 % de la valeur prédite ou moins (RR = 12,01 [IC 95 % : 1,72-84,03]; p = 0,012), le V_{20} de 30 % ou plus en plan composite (RR = 11,58 [IC 95 % : 1,45-92,42]; p = 0,020) et la localisation bilatérale du PTV (contre unilatéral) à la RT (RR = 10,79 [IC 95 % : 1,35-86,44]; p = 0,024). Un système prédictif de pneumonite de grades 3 et plus a été créé en accordant un point à chacun de ces facteurs et en les additionnant pour un score final. L'utilisation du score seuil ≥ 3 a donné à la fois une bonne sensibilité (93,3 %) et une bonne spécificité (91,2 %). Cependant, le calcul de la valeur prédictive positive a révélé que 73,7 % des patients ayant obtenu un score ≥ 3 avaient souffert de pneumonite de grades 3 et plus, valeur considérée comme faible par les auteurs.

En 2010, **Kelly et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée au Centre du cancer MD Anderson de Houston, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la

SABR chez des patients atteints d'une rechute intrathoracique de CPNPC et ayant déjà reçu une RT thoracique (données probantes de niveau IV¹⁸) [Kelly *et al.*, 2010].

À la planification du traitement, le CTV était défini comme le GTV interne (volume occupé par le GTV au cours de la respiration) auquel étaient ajoutées des marges de 8 mm dans toutes les directions. Le PTV correspondait au CTV auquel étaient ajoutées des marges de 3 mm. Certaines tumeurs avaient une localisation à l'intérieur du champ de traitement initial (dose > 30 Gy) ou hors champ (dans un volume irradié antérieurement avec une dose < 30 Gy).

Un total de 37 patients, traités par SABR entre octobre 2004 et novembre 2008, ont été inclus. Les tumeurs à la rechute avaient une localisation dans le champ de traitement initial (31 %), hors champ sans évidence de dissémination (36 %) ou hors champ avec présence de maladie disséminée (33 %). Une proportion de 24 % des patients avaient antérieurement bénéficié d'une résection pulmonaire et 86 % avaient reçu une chimiothérapie. La dose médiane reçue lors de la RT était de 61,5 Gy. L'intervalle de temps médian entre la RT et la SABR a été de 22 mois. Pour le traitement par SABR, la lésion était irradiée avec une dose de 50 Gy en 4 fractions (72 %), de 40 Gy en 4 fractions (17 %) ou avec un autre régime d'irradiation (11 %) et toutes les doses étaient prescrites au PTV. Une proportion de 31 % des patients ont reçu une dose au PTV considérée comme sous-optimale. Plus de patients présentant une tumeur à l'intérieur du champ initial ont reçu une dose sous-optimale ($p = 0,03$). Considérant les deux traitements, la dose médiane maximale reçue par certaines régions a été de 81,5 Gy.

Le suivi médian a été de 15 mois. Une réponse radiologique a été observée chez tous les patients. À 2 ans, les taux de survie globale et de survie sans progression ont été de 59 % et de 26 %. Les principaux sites de rechute ont été intrathoracique seul ($n = 18$) ou intrathoracique et à distance ($n = 4$). Parmi les 22 rechutes intrathoraciques, 3 étaient localisées à l'intérieur du PTV (contrôle local : 92 %). Ces trois patients avaient reçu une dose sous-optimale ou une mauvaise couverture du PTV. La survie sans progression a été meilleure pour le groupe présentant une tumeur hors champ localisée ($p = 0,04$).

Lors des traitements de SABR, aucun effet indésirable significatif n'a été observé. Environ la moitié des patients ont souffert d'une pneumonite symptomatique ($n = 18$). Des toxicités de grade 3 sont survenues chez 20 patients (33 %) et les principales ont été la pneumonite ($n = 7$), l'œsophagite ($n = 3$), l'ulcère à la paroi thoracique ($n = 2$) et la toux ($n = 2$). Aucune pneumonite de grade 3 ne s'est développée chez les patients du groupe dont le traitement était à l'intérieur du champ initial, qui sont ceux ayant reçu les doses composites les plus élevées. À cet effet, une analyse a montré que la prépondérance de la pneumonite de grade 3 dans le groupe hors champ était significativement plus grande comparativement au groupe intrachamp (28 % contre 0 %; $p = 0,03$). Onze patients (31 %) ont souffert de douleurs thoraciques. Ce type de douleur a été observé chez une proportion significativement plus grande de patients du groupe intrachamp (64 % contre 16 %; $p = 0,02$).

En 2010, **Bondiau et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une étude rétrospective, réalisée au Centre Antoine-Lacassagne de Nice en France, visant à évaluer la faisabilité de l'utilisation de la SABR pour le traitement du cancer du poumon récidivant chez des patients ayant déjà reçu une RT thoracique (données probantes de niveau IV) [Bondiau *et al.*, 2010].

¹⁸ Cette étude a été publiée par le même groupe que l'étude de Liu et ses collaborateurs [2012], décrite ci-dessus, et réalisée dans le même hôpital. Selon l'information disponible sur les critères de sélection et les dates auxquelles les patients ont été traités, les patients de la présente étude pourraient avoir été inclus, au moins en partie, dans l'étude de Liu.

L'objectif primaire était d'évaluer la toxicité précoce, et les objectifs secondaires d'évaluer la survie sans progression locale et la réponse locale.

Les patients ont été traités à l'aide d'un appareil CyberKnife^{MD}. Le PTV correspondait au CTV (GTV + 5 mm de marge) auquel étaient ajoutées des marges de 1 mm (lobe supérieur) ou de 2 mm (autres lobes). Pour le traitement des tumeurs périphériques, une dose de 60 Gy était administrée en 3 fractions. Si la tumeur était localisée à proximité d'un organe à risque, une dose de 50 à 70 Gy était donnée en 5 fractions.

Une cohorte de 19 patients traités par SABR entre décembre 2006 et octobre 2009 a été évaluée. Toutes les tumeurs étaient des CPNPC, à l'exception d'un cas de cancer du poumon à petites cellules. Initialement, les tumeurs étaient de stade I chez 17,8 % des patients, IIIA chez 28,5 %, IIIB chez 47 % et IV chez 5,9 %. Les traitements reçus antérieurement étaient la chimioradiothérapie (n = 10), la RT (n = 7), la chimiothérapie (n = 5) et la chirurgie (n = 4). La dose de radiation moyenne reçue lors de la RT antérieure était de 66 Gy. Les récurrences étaient localisées au même lobe dans 88 % des cas. Des données étaient disponibles pour 17 patients¹⁹.

Le suivi médian a été de 8 mois. Les taux de réponse complète, de réponse partielle, de stabilisation et de progression de la maladie ont été de 18 %, 18 %, 47 % et 18 %. La durée médiane de survie sans récurrence a été de 7 mois. Les taux de récurrence au site réirradié, locorégionale et à distance ont été de 29 %, 41 % et 41 %. À 7 mois, 7 décès (41 %) ont été enregistrés, dont 4 par cancer.

Aucune toxicité précoce de grade 3 ou 4 n'a été rapportée. Les principales toxicités de grades 1 et 2 ont été l'alvéolite (n = 11), la douleur (n = 5), l'œsophagite (n = 4) et l'asthénie (n = 4).

¹⁹ Il est indiqué que tous les patients inclus avaient été réirradiés (n = 19). Or, le décompte selon les traitements antérieurs comprenant une RT était de 17. Les analyses pourraient avoir été réalisées avec les données de ces 17 patients.

2.2.6.2 Sommaire des études

Tableau 5 Sommaire des études rétrospectives évaluant la SABR comme modalité de réirradiation

Étude (suivi médian)	n	Dose RT initiale	SABR Dose/fx/isodose *	Contrôle local	Survie sans progression	Survie globale	Pneumonite Grade ≥ 3
Reyngold <i>et al.</i> , 2013 (12,6 mois)	39		BED ₁₀ médiane : Chevauchement champ : 48 Gy Sans chevauchement : 106 Gy	1 an : 77 % 2 ans : 64 %	n.d.	Médiane : 22 mois	n.d.
Liu <i>et al.</i> , 2012 (16 mois)	72	Médiane : 63 Gy	50 Gy/4 fx/n.d.	À l'analyse : 98,6 %	À 2 ans : 41,8 %	À 2 ans : 74,4 %	20,8 %
Kelly <i>et al.</i> , 2010 [†] (15 mois)	37	Médiane : 61,5 Gy	40-50 Gy/4 fx/89 %	À l'analyse : 92 %	À 2 ans : 26 %	À 2 ans : 59 %	18,9 %
Bondiau <i>et al.</i> , 2010 (8 mois)	19	Moyenne : 66 Gy	Selon localisation P : 60 Gy/3 fx/n.d. Selon risque : 50-70 Gy/5 fx	À 7 mois : 71 %	Médiane : 7 mois	À 7 mois : 59 %	0 %

* Courbe d'isodose à laquelle la dose a été prescrite.

[†] Une partie des patients de cette étude pourraient avoir été inclus dans l'étude de Liu et ses collaborateurs [2012].

Abréviations : BED₁₀ : dose biologique équivalente ($(\alpha/\beta = 10 \text{ Gy})$); Fx : fraction; Gy : gray; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; P : périphérique; RT : radiothérapie externe; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation.

2.2.7 Dose optimale de la SABR

En 2012, **Van Baardwijk et ses collaborateurs** ont publié une méta-analyse visant à évaluer la dose nécessaire pour l'éradication d'un CPNPC de stade I (données probantes de niveau II) [Van Baardwijk *et al.*, 2012]. La prémisse était que les doses spécifiées dans les études sur la SABR ne peuvent pas être directement comparées entre elles en raison de la variabilité des méthodes utilisées. Les auteurs ont formulé l'hypothèse que, en normalisant les doses décrites en doses absorbées au pourtour du PTV, la dose nécessaire pour l'obtention d'un contrôle local optimal pourrait s'avérer plus modeste que ce qui a été décrit dans les études. Cela pourrait permettre d'établir un régime de RT à une dose moindre pour le traitement de tumeurs de localisation centrale, sans compromis quant à l'efficacité et en réduisant la toxicité aux organes à risque. Les auteurs ont évalué les doses prescrites au PTV et ils ont testé leur corrélation avec le contrôle local.

Les études sur la SABR étaient incluses si elles présentaient des données de contrôle local à 3 ans, avaient un suivi médian d'au moins 30 mois et si la dose au pourtour du PTV était décrite ou pouvait être estimée. Les BED en fractions de 2 Gy ($EQD_{2,T}$) ont été calculées puis normalisées en fonction de la durée totale du traitement ($EQD_{2,T}$). Deux études sur la RT-3D accélérée à haute dose ont été incluses à titre de comparaison.

Quinze (15) études sur la SABR ont été répertoriées ($n = 1\ 076$). Pour les études sur la SABR avec une $EQD_{2,T}$ médiane de 76,9 Gy, le taux médian de contrôle local à 3 ans a été de 88 %. Pour les études sur la RT accélérée à haute dose avec une $EQD_{2,T}$ médiane de 86,9 Gy, le taux médian de contrôle local à 3 ans a été de 87,6 %. Pour le sous-groupe de patients traités par SABR et ayant reçu une $EQD_{2,T}$ de plus de 60 Gy, le taux médian de contrôle local à 3 ans a été de 90,6 %. Aucune corrélation n'a été observée entre le contrôle local et l' $EQD_{2,T}$ en considérant la population totale ($r^2 = 0,050$; $p = 0,23$) ou les patients traités avec une $EQD_{2,T}$ de plus de 60 Gy ($r^2 = 0,042$; $p = 0,32$). Parmi les différents régimes de fractionnement, aucun ne s'est révélé supérieur.

Les auteurs ont rapporté que, selon leurs estimations, si 95 % du PTV reçoit une $EQD_{2,T}$ d'environ 65 Gy, un taux de contrôle local supérieur à 90 % peut être obtenu, peu importe le type de RT, et qu'une dose plus élevée ne permet pas d'améliorer ce résultat. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour envisager d'utiliser une dose inférieure à 60 Gy en 8 fractions lorsque le PTV inclut les bronches principales ou l'œsophage ($EQD_{2,T}$, tumeur : 81,3 Gy [$\alpha/\beta = 10$ Gy] et tissus sains : 115,4 Gy [$\alpha/\beta = 3$ Gy]), mais, d'un point de vue théorique, leur analyse justifie d'examiner la possibilité de l'administration d'une dose de 55 Gy en 11 fractions ($EQD_{2,T}$, tumeur : 64 Gy et tissus sains : 81 Gy), qui représenterait une dose plus acceptable pour les organes à risque.

En 2011, **Zhang et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une méta-analyse visant à évaluer l'effet de la BED_{10} sur l'efficacité et la toxicité de la SABR (données probantes de niveau II) [Zhang *et al.*, 2011]. Les études incluses devaient avoir été réalisées auprès de patients atteints d'un CPNPC de stade I, la SABR devait être le seul traitement planifié et l'échantillon des études devait être d'au moins 20 patients. Un total de 34 études observationnelles ont été incluses ($n = 2\ 587$). Les résultats de survie globale, de survie spécifique au CPNPC et de contrôle local ont été analysés à 1, 2, 3 et 5 ans. Les analyses ont été réalisées en fonction de quatre classes de BED_{10} (selon les quartiles), soit basse (A : < 83,2 Gy), moyenne (B : 83,2 à 106 Gy), moyenne-élevée (C : 106 à 146 Gy) et élevée (D : > 146 Gy). Les estimations ont été corrigées en fonction de la

proportion de patients présentant une tumeur de taille inférieure à 3 cm, facteur déterminé *a priori* comme le seul pouvant influencer significativement sur les coefficients d'estimation. Afin d'évaluer les résultats d'efficacité entre les classes de doses, toutes les comparaisons deux à deux possibles ont été réalisées. Des analyses de sous-groupes en fonction du stade (T1 ou T2) ont également été faites. Les tableaux 6 et 7 présentent le sommaire des résultats.

Les taux de toxicité de grade 3 ou plus ont varié entre 0 % et 28 %, et aucune toxicité sévère n'a été observée dans huit études. Dans la population globale, des toxicités sévères sont survenues chez 142 patients (5,5 %). L'incidence des toxicités a augmenté de façon générale avec la dose, mais la différence a été significative seulement entre les classes de doses basse et élevée (0,053 contre 0,093; $p = 0,043$).

Tableau 6 Résultats d'efficacité des différentes classes de doses en fonction du temps

	Classes de doses (BED ₁₀ , Gy)	Proportion des patients			
		À 1 an	À 2 ans	À 3 ans	À 5 ans
Survie globale	< 83,2	0,862	0,623	0,519	0,263
	83,2-106*	0,830	0,761	0,635	0,480
	106-146	0,902	0,683	0,632	0,300
	> 146	0,883	0,559	0,495	n.d.
Survie spécifique au cancer	< 83,2	0,900	0,806	0,701	0,513
	83,2-106*	0,960	0,858	0,795	0,575
	106-146	0,911	0,827	0,806	0,410
	> 146	0,940	0,841	0,900	n.d.
Contrôle local	< 83,2	0,960	0,942	0,888	Estimation globale : 0,764
	83,2-106*	0,973	0,874	0,904	
	106-146	n.d.	0,942	0,857	
	> 146	0,976	0,928	0,878	

* Les études incluses dans le quartile 83,2-106 Gy ont, dans les faits, utilisé des doses de 94-106 Gy.

Fond vert foncé : estimation la plus élevée pour le point d'aboutissement et le temps correspondant; fond vert pâle : estimation non significativement différente de l'estimation la plus élevée pour le point d'aboutissement et le temps correspondant; fond rouge : estimation significativement inférieure à l'estimation la plus élevée pour le point d'aboutissement et le temps correspondant.

Abréviation : BED₁₀ : dose biologique équivalente ($(\alpha/\beta = 10 \text{ Gy})$; Gy : gray; n.d. : non disponible.

Tableau 7 Résultats de l'analyse de sous-groupes en fonction du stade pour les différentes classes de doses

	Classes de doses (BED ₁₀ , Gy)	Proportion des patients	
		À 2 ans	À 3 ans
Stade T1			
Survie globale	< 83,2	0,748	0,554
	83,2-106*	0,878	0,863
	106-146	0,833	0,750
	> 146	0,745	0,550
Survie spécifique au cancer	< 83,2	0,740	0,500
	83,2-106*	0,922	0,852
	106-146	0,880	0,880
	> 146	n.d.	0,834
Contrôle local	< 83,2	n.d.	n.d.
	83,2-106*	0,964	0,950
	106-146	0,859	0,822
	> 146	0,960	n.d.
Stade T2			
Survie globale	< 83,2	0,350	0,170
	83,2-106*	0,610	0,544
	106-146	n.d.	0,580
	> 146	0,550	0,350
Survie spécifique au cancer	< 83,2	0,230	0,029
	83,2-106*	0,781	0,673
	106-146	0,850	0,682
	> 146	n.d.	0,670
Contrôle local	< 83,2	n.d.	n.d.
	83,2-106*	0,868	0,745
	106-146	0,746	0,602
	> 146	0,930	n.d.

* Les études incluses dans le quartile 83,2-106 Gy ont, dans les faits, utilisé des doses de 94-106 Gy.

Fond vert foncé : estimation la plus élevée pour le point d'aboutissement et le temps correspondant; fond vert pâle : estimation non significativement différente de l'estimation la plus élevée pour le point d'aboutissement et le temps correspondant; fond rouge : estimation significativement inférieure à l'estimation la plus élevée pour le point d'aboutissement et le temps correspondant.

Abréviation : BED₁₀ : dose biologique équivalente ($\alpha/\beta = 10$ Gy); Gy : gray ; n.d. : non disponible.

2.3 Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

2.3.1 Guides de pratique clinique

2.3.1.1 American College of Chest Physicians

En 2013, l'ACCP a publié un guide sur le traitement du CPNPC de stades I et II [Howington *et al.*, 2013]. Les recommandations pertinentes pour ce guide sont les suivantes²⁰ :

- Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade clinique I ou II et ne présentant aucune contre-indication à une intervention chirurgicale, la résection chirurgicale est recommandée (grade de recommandation 1B);
- Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade clinique I qui peuvent tolérer une intervention chirurgicale, mais pas une lobectomie en raison d'une diminution de la fonction respiratoire ou d'une comorbidité, la résection sublobaire est préférée aux thérapies non chirurgicales (recommandation de grade 1B); des marges adéquates doivent être obtenues;
- Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade clinique I qui ne peuvent tolérer une lobectomie ou une segmentectomie, la SABR ou la résection cunéiforme sont suggérées plutôt que de n'offrir aucun traitement (recommandation de grade 2C); la résection chirurgicale a le bénéfice potentiel de permettre une analyse histologique définitive et d'obtenir de l'information pathologique sur les ganglions. Chez les patients présentant un mauvais état de santé général, pour qui une telle information n'aurait aucune incidence sur la prise en charge, la SABR est l'option préférée. De plus, la SABR est préférée pour les patients chez qui une marge adéquate par résection cunéiforme est improbable.

2.3.1.2 European Society of Medical Oncology

En 2013, l'ESMO a publié une mise à jour de son guide de pratique portant sur le diagnostic, le traitement et le suivi du CPNPC de stade précoce et localement avancé [Vansteenkiste *et al.*, 2013]. Les recommandations pertinentes pour le présent guide sont les suivantes (données probantes de niveau III, recommandation de grade A²¹) :

- La chirurgie devrait être offerte aux patients atteints d'un CPNPC de stades I et II acceptant les risques liés à la procédure;
- Le traitement non chirurgical de choix pour les patients atteints d'un CPNPC de stade I est la SABR. La BED₁₀ devrait être de 100 Gy ou plus, prescrite à la courbe d'isodose couvrant la région;

²⁰ Grades de recommandation : 1B) forte recommandation, qualité modérée des données probantes (provenant d'études randomisées comportant des limites importantes, p. ex. : résultats inconsistants, défauts méthodologiques, preuves indirectes ou imprécises, ou d'études observationnelles); 2C) recommandation faible, faible qualité des données probantes (provenant d'études observationnelles, de séries de cas ou d'études randomisées comportant de sérieux défauts méthodologiques ou des preuves indirectes).

²¹ L'ESMO utilise les niveaux de données probantes et grades de recommandation de l'ASCO, soit les mêmes échelles que celles utilisées pour le présent guide (annexe B).

- La SABR pour le traitement des tumeurs pulmonaires périphériques de stade précoce est associée à une faible toxicité chez les patients atteints d'une MPOC et chez les patients âgés;
- Pour les tumeurs d'une taille supérieure à 5 cm ou de localisation centrale, une RT radicale utilisant des doses quotidiennes plus conventionnelles ou un schéma accéléré est recommandée.

2.3.1.3 Alberta Health Services

En 2011, l'AHS a publié des guides de pratique portant sur le traitement du CPNPC de stades I et II [AHS, 2011a; 2011b]. Il y est mentionné que la SABR est associée à des taux de survie globale, de contrôle local et de toxicité favorables, mais que la dose et le fractionnement optimaux restent à déterminer. Les recommandations pertinentes pour ce guide sont les suivantes :

- La résection chirurgicale est recommandée pour les patients qui ne présentent pas de contre-indication à l'opération. La lobectomie ou une résection plus étendue est préférée à la résection sublobaire pour les patients médicalement admissibles à la chirurgie (stades I et II);
- La résection sublobaire est préférée aux traitements non chirurgicaux pour les patients médicalement admissibles à la chirurgie (stade I);
- Le traitement radical de RT peut être considéré pour les patients opérables refusant la chirurgie ou pour ceux qui ne sont pas admissibles à la thoracotomie (stade I);
- Les patients devraient être évalués afin de déterminer si une RT radicale est appropriée (stade II);
- Les patients considérés comme médicalement inopérables mais qui sont admissibles à une RT radicale devraient être traités par RT fractionnée à une dose allant de 55 Gy en 20 fractions à 66 Gy en 33 fractions (stades I et II);
- Les patients atteints d'un CPNPC de stade I ou II devraient être considérés pour la participation à des études cliniques, y inclus celles sur la SABR et sur la RT-3D en hypofractionnement.

2.3.1.4 National Institute for Health and Clinical Excellence

En 2011, le NICE a publié une mise à jour de son guide portant sur le diagnostic et le traitement du cancer du poumon [NICE, 2011]. Les recommandations pertinentes pour le présent guide sont les suivantes :

- Pour les patients atteints d'un CPNPC médicalement admissibles à un traitement curatif, la lobectomie (ouverte ou thoroscopique) est le traitement de choix. Pour les patients dont la condition est limitée pour la lobectomie et qui présentent une tumeur de petite taille (T1N0M0), une opération épargnant le parenchyme pulmonaire (segmentectomie ou résection cunéiforme) doit être considérée si une résection complète peut être effectuée;

- Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade I ou II médicalement inopérables mais qui sont admissibles à une RT radicale, le régime *continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy* (CHART) devrait être offert²²;
- Si le régime CHART n'est pas proposé, une RT avec fractionnement conventionnel à une dose de 64 à 66 Gy en 32 ou 33 fractions sur 6,5 semaines ou de 55 Gy en 20 fractions sur 4 semaines devrait être offerte;
- La recherche sur des modalités de RT d'escalade de doses, y compris la SABR, devrait être considérée.

2.3.1.5 American College of Radiology

En 2010, l'ACR a publié les lignes directrices²³ pour le traitement du CPNPC chez les patients présentant un bon statut de performance [Gewanter *et al.*, 2010]. L'ACR a donné une cote de 9 (*usually appropriate*) à la SABR pour la variante de cas suivante : patient de sexe masculin de 70 ans souffrant d'une MPOC et médicalement inopérable, présentant une masse périphérique de 2 cm au lobe gauche inférieur, un statut de performance de Karnofsky supérieur à 70 % et une perte de poids maximale de 5 %.

2.3.1.6 British Thoracic Society et Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland

En 2010, la BTS et la Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland (SCSGBI) ont conjointement publié un guide sur la prise en charge du cancer du poumon [Lim *et al.*, 2010]. Les recommandations pertinentes pour le présent guide sont les suivantes²⁴ :

- Pour les patients présentant une réserve pulmonaire limitée, considérer la résection sublobaire comme une option de rechange à la lobectomie (grade de recommandation B);
- Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade précoce présentant un risque de complication chirurgicale inacceptable, offrir une RT radicale (grade de recommandation B);
- Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade précoce présentant un risque de complication chirurgicale inacceptable, considérer le régime CHART (grade de recommandation A);

²² La nécessité de traiter les patients avec plusieurs fractions par jour et pendant plus de 5 jours consécutifs (y compris les fins de semaine) rend ce régime de radiothérapie difficilement applicable au Québec.

²³ L'ACR publie des lignes directrices sur divers sujets et présente des « variantes » de cas typiques auxquelles elle attribue des cotes de pertinence (*appropriateness rating*) à différentes options de traitement pour la prise en charge. Échelle de cotes de pertinence : 1-3 : habituellement non approprié, 4-6 : peut être approprié et 7-9 : habituellement approprié.

²⁴ Grades de recommandation de SIGN : A) au moins une méta-analyse, une revue systématique ou une étude randomisée contrôlée de données probante 1++ et applicable directement à la population cible, ou une revue systématique d'études randomisées contrôlées, ou un ensemble de preuves basé principalement sur des études de données probantes 1+ directement applicable à la population cible et démontrant globalement des résultats concordants; B) ensemble de preuves provenant d'études de données probantes 2++ directement applicable à la population cible et démontrant globalement des résultats concordants, ou preuve extrapolée d'études de données probantes 1++ ou 1+; et C) ensemble de preuves provenant d'études de données probantes 2+ directement applicable à la population cible et démontrant globalement des résultats concordants, ou preuves extrapolées d'études de données probantes 2++. Niveaux de données probantes : 1++) méta-analyse de grande qualité, revue systématique d'études randomisées contrôlées ou d'études randomisées contrôlées à très faible risque de biais; 1+) méta-analyse bien conduite, revue systématique ou étude randomisée avec très faible risque de biais; et 2++) revue systématique de qualité d'études de cas-témoins ou de cohortes, ou étude cas-témoins ou de cohortes de haute qualité avec très faible risque de biais et haute probabilité que la relation soit causale.

- Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade précoce présentant un risque de complication chirurgicale inacceptable, considérer la SABR (grade de recommandation C).

2.3.2 Revues systématiques

En 2012, **Palma et ses collaborateurs** ont publié les résultats d'une revue systématique visant à comparer la SABR à la chirurgie en ce qui a trait au contrôle local, à la survie globale et à l'innocuité chez des patients atteints d'un CPNPC et d'une MPOC [Palma *et al.*, 2012]. Les patients devaient être atteints d'un CPNPC, diagnostiqué cliniquement ou pathologiquement, de stade I et présenter un VEMS de 50 % ou moins de la valeur prédite ou un VEMS préopératoire de 40 % ou moins. Le VEMS était utilisé comme indicateur de MPOC et les valeurs seuils correspondaient à l'inclusion de patients ayant une limitation respiratoire de stades GOLD III et IV.

Trois études sur la SABR (n = 251) et deux sur la chirurgie (n = 121) ont été incluses. Les patients des études sur la SABR étaient plus âgés. Les suivis médians ont été de 1,7 à 2,2 ans pour les études sur la SABR et de 3,4 à 4,7 ans pour celles sur la chirurgie. Les taux de contrôle local des patients traités par SABR ont été de 89 % ou plus et les taux de contrôle locorégional pour ceux traités par chirurgie ont varié entre 89 % et 94 %²⁵. Dans les études sur la SABR, les taux de survie globale ont varié entre 79 % et 95 % à 1 an et entre 43 % et 70 % à 3 ans. Dans les études sur la chirurgie, les taux de survie globale ont varié entre 45 % et 86 % à 1 an et entre 31 % et 66 % à 3 ans. Toutefois, les plus bas de ces taux correspondaient au sous-groupe lobectomie ouverte de l'une des études; les taux de survie globale pour l'ensemble des patients de cette étude n'ont pas été rapportés.

Aucun décès n'a été observé dans les 30 jours suivant la SABR et le traitement a été généralement bien toléré. Dans l'une des études incluses, le taux de toxicité de grade 3 ou 4 pour l'ensemble des patients a été de 8 % et des toxicités tardives ont été rapportées chez les patients présentant une tumeur de localisation centrale et ayant reçu 60 Gy en 3 fractions. Chez les patients traités par chirurgie, le taux de mortalité pondéré à 30 jours a été de 10 %. La durée d'hospitalisation médiane a été de 8 à 10 jours. Les taux d'admission aux soins intensifs ont été de > 90 % et de < de 10 % selon les études.

Les auteurs ont conclu que, pour les patients atteints d'un CPNPC et d'une MPOC, la SABR est une option de traitement efficace et sécuritaire, avec des résultats qui n'apparaissent pas inférieurs à ceux obtenus par chirurgie. Ces patients devraient être évalués dans un cadre multidisciplinaire et amenés à prendre une décision éclairée par rapport aux risques et bénéfices de la chirurgie et de la SABR.

2.3.3 Consensus d'experts

2.3.3.1 National Comprehensive Cancer Network

Le NCCN a publié en 2014 une mise à jour de la prise en charge du CPNPC [NCCN, 2014]. Les recommandations pertinentes pour le présent guide sont les suivantes (grade de recommandation 2A²⁶) :

²⁵ On ne mentionne pas à quel temps ces taux ont été enregistrés.

²⁶ Recommandation basée sur des données probantes de niveau faible; il y a consensus sur le fait que l'intervention est appropriée.

- La SABR est recommandée pour les patients considérés médicalement comme inopérables et pour ceux qui refusent la chirurgie après évaluation pour une chirurgie thoracique. La SABR a permis l'obtention de taux de contrôle de la tumeur primaire et de survie globale comparables à ceux de la lobectomie et plus élevés que ceux de la RT-3D, dans des études non randomisées et populationnelles chez des patients inopérables ou plus âgés;
- La SABR est aussi une option appropriée pour les patients présentant un risque chirurgical élevé (capables de tolérer une résection sublobaire, mais pas une lobectomie, p. ex. âgés de ≥ 75 ans, fonction pulmonaire limitée). La SABR et la résection sublobaire ont permis d'obtenir des résultats de survie spécifique au cancer et de contrôle de la tumeur primaire comparables;
- Pour les établissements n'offrant pas la SABR, un hypofractionnement plus modeste ou un régime de RT-3D avec intensification de dose et fractionnement conventionnel sont des options à considérer.

2.3.3.2 American College of Chest Physicians et Society of Thoracic Surgeons

En 2012, Donington et ses collaborateurs ont publié les résultats d'un consensus multidisciplinaire d'experts, basé sur une revue de la littérature et produit sous l'égide du Thoracic Oncology Network de l'ACCP et de la Workforce on Evidence-Based Surgery de la STS [Donington *et al.*, 2012]. Ce consensus portait sur le traitement de patients atteints d'un CPNPC de stade I et à haut risque. Les recommandations pertinentes pour le présent guide sont les suivantes :

- La segmentectomie ou la résection cunéiforme étendue avec marges supérieures à 1 cm ou égale au diamètre de la tumeur associée à une évaluation des ganglions médiastinaux et hilaires est suggérée comme étant une intervention sécuritaire et efficace en remplacement de la lobectomie;
- La RT par fractionnement conventionnel avec intention curative et intensité de dose suffisante est une option raisonnable mais, pour les tumeurs de 5 cm ou moins, lorsque les contraintes de doses pour les tissus normaux sont respectées, la SABR est préférée à la RT avec fractionnement conventionnel;
- Une modification au régime de SABR est suggérée pour le traitement de tumeurs localisées à 2 cm ou moins de l'arbre bronchique proximal afin de réduire la toxicité liée au traitement.

2.3.3.3 EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group et International Society for Geriatric Oncology

En 2010, Pallis et ses collaborateurs ont publié les résultats d'un consensus d'experts, basé sur une revue de la littérature, produit sous l'égide de l'EORTC Elderly Task Force, du Lung Cancer Group et de l'International Society for Geriatric Oncology (SIOG) [Pallis *et al.*, 2010]. Ce consensus avait pour objectif d'optimiser le traitement des patients âgés (≥ 70 ans) atteints d'un CPNPC. Les recommandations pertinentes pour le présent guide sont les suivantes :

- Les options chirurgicales ne devraient pas être écartées sur la base de l'âge chronologique uniquement. Le stade tumoral, l'espérance de vie, le statut de performance et les comorbidités devraient être pris en considération;
- Lorsqu'elle est utilisée à visée curative chez des patients inopérables, la RT est bien tolérée et le bénéfice constaté chez des patients plus vieux est similaire à celui des observé chez les

plus jeunes. Puisqu'elle est plus facilement tolérée, la SABR pourrait être particulièrement intéressante chez les patients âgés.

DISCUSSION

Le traitement de choix pour les patients atteints d'un CPNPC de stade I demeure la lobectomie (pneumectomie ou lobectomie avec résection en manchon lorsque plus appropriée), car elle permet d'obtenir un taux de contrôle local s'approchant de 100 % [Robinson *et al.*, 2013]. Cependant, de 20 % à 30 % des patients seront considérés médicalement comme inopérables [Loo *et al.*, 2011; Dahele *et al.*, 2009]. Une RT peut être offerte à ces patients, mais les taux de récurrence locale à 3 ans varient entre 29 % et 57 %, et les taux de survie globale à 3 ans entre 20 % et 50 % (annexe A). Depuis le début des années 2000, plusieurs études ont évalué la SABR comme option de traitement pour les patients inopérables, et les résultats ont été encourageants. Cela a mené à l'exploration de l'hypothèse que la SABR pourrait constituer un traitement de rechange valable à la chirurgie pour les patients opérables [Loo *et al.*, 2011]. Quelques études ont également évalué la SABR dans un contexte de réirradiation. Le présent guide a précisément traité de l'utilisation de la SABR dans ces trois contextes cliniques.

SABR pour le traitement de patients inopérables

La revue de la littérature sur la SABR pour le traitement des patients inopérables a permis de répertorier 20 études de phases I/II et II, toutes non comparatives, et dont les échantillons comptaient généralement moins de 70 patients. Aucune étude de phase III n'a été publiée à ce jour. Les études sur le sujet sont donc nombreuses, de faible niveau de données probantes, et elles ne permettent pas de comparaison directe avec un traitement de remplacement. Dans les études répertoriées, il n'est généralement pas spécifié si les patients étaient considérés médicalement comme inopérables pour la lobectomie en particulier (standard chirurgical) ou pour toute forme de chirurgie, y compris la résection sublobaire (segmentectomie ou résection cunéiforme). Dans environ la moitié des études, les patients médicalement reconnus comme opérables et ayant refusé la chirurgie n'étaient pas admissibles ou ils représentaient 10 % ou moins des patients de la cohorte. La proportion de ces patients dépassait le tiers dans trois études [Koto *et al.*, 2007; Nagata *et al.*, 2005; Onishi *et al.*, 2004b]. La proportion de patients de stades T1 et T2 était relativement uniforme dans toutes les études, avec une médiane de 65 % de patients de stade T1 et de 35 % de patients de stade T2. Lorsqu'une limite de taille était imposée pour l'inclusion, 5 et 6 cm étaient les diamètres de tumeurs établis dans la majorité des études [Shibamoto *et al.*, 2012; Bral *et al.*, 2011; Ricardi *et al.*, 2010; Timmerman *et al.*, 2010; Koto *et al.*, 2007; Scorsetti *et al.*, 2007; Hoyer *et al.*, 2006; Yoon *et al.*, 2006; Onishi *et al.*, 2004b]. Une dose totale de 44 Gy ou plus a été utilisée dans la plupart des études, généralement administrée en 3 à 5 fractions ou allant jusqu'à 10 fractions pour les tumeurs de localisation centrale [Taremi *et al.*, 2012; Van der Voort van Zyp *et al.*, 2010; Koto *et al.*, 2007].

Cinq études ont recruté des patients dont le diagnostic de cancer n'était pas confirmé histologiquement (8 % à 36 %) [Taremi *et al.*, 2012; Videtic *et al.*, 2012; Baba *et al.*, 2010; Ricardi *et al.*, 2010; Baumann *et al.*, 2009; Baumann *et al.*, 2008]. Dans la pratique, la biopsie s'avère trop risquée pour une certaine proportion de patients. C'est typiquement le cas lorsque la tumeur n'est pas accessible par bronchoscopie (localisation périphérique) et qu'une biopsie transthoracique pourrait ne pas être tolérée par le patient en raison des mauvaises fonctions respiratoires et du risque élevé de pneumothorax (p. ex. localisation de la tumeur, bulle d'emphysème) [Taremi *et al.*, 2012; Ricardi *et al.*, 2010]. L'absence de confirmation histologique peut non seulement avoir pour conséquence de traiter inutilement une tumeur bénigne, mais

aussi de surestimer l'efficacité du traitement. Certains chercheurs choisissent d'inclure les patients sans diagnostic histologique sur la base de critères cliniques de malignité, soit l'aspect malin de la tumeur à l'imagerie, sa progression dans le temps à la TDM et son avidité pour le ¹⁸F-FDG à la TEP [Taremi *et al.*, 2012; Baba *et al.*, 2010; Ricardi *et al.*, 2010; Baumann *et al.*, 2009; Baumann *et al.*, 2008]. Des modèles prédictifs de malignité, basés sur des caractéristiques cliniques et radiologiques (comprenant ou non la TEP), ont été proposés et permettent une bonne capacité de discrimination [Herder *et al.*, 2005; Swensen *et al.*, 1997]. Chez les patients inopérables, des études ont montré que les résultats oncologiques n'étaient pas significativement différents entre les sous-groupes diagnostiques clinique et histologique [Taremi *et al.*, 2012; Baumann *et al.*, 2009]; ces comparaisons souffrent toutefois de biais inhérents à la décision de faire une biopsie ou non, ainsi que d'un manque de puissance statistique. Il est aussi à noter qu'une certaine proportion des petites tumeurs pulmonaires ont une histologie d'adénocarcinome *in situ* lépidique (anciennement appelé carcinome bronchiolo-alvéolaire), des tumeurs généralement moins agressives qui présentent un meilleur pronostic de survie. La présence de telles tumeurs chez des patients d'une cohorte est donc aussi de nature à biaiser les résultats [Ebbert *et al.*, 2010].

Dans la pratique, en présence d'une petite tumeur, la stadification ganglionnaire est souvent faite durant la chirurgie. Lorsque le traitement choisi est la SABR, l'absence d'investigation ganglionnaire peut engendrer une sous-stadification, et cela, au détriment du patient. Dans les études répertoriées, près des trois quarts ont utilisé la TEP pour la stadification ou un examen bronchoscopique réalisé d'emblée. La sous-stadification n'a donc vraisemblablement pas compromis les résultats de façon majeure.

Résultats oncologiques pour les patients inopérables

Les échecs à la suite d'un traitement de RT sont principalement locaux [Ricardi *et al.*, 2010]. Le contrôle local est donc un point d'aboutissement important pour évaluer l'efficacité de la SABR. Cependant, un meilleur contrôle local est d'un intérêt limité s'il ne se traduit pas en une augmentation de la survie. À cet égard, la survie globale est un indicateur d'efficacité oncologique peu informatif chez les patients inopérables, car ceux-ci présentent généralement des comorbidités et la cause de leur décès est souvent autre que le cancer. Par conséquent, la survie spécifique au cancer est un meilleur indicateur d'efficacité oncologique. C'est plutôt du point de vue de la prise en charge globale que la survie globale prend sa signification car, aussi efficace que le traitement puisse s'avérer contre le cancer, si le facteur prépondérant limitant la survie n'est pas le cancer, le patient ne tirera pas de réel avantage du traitement.

Plusieurs facteurs ont constitué une source de variabilité au moment de l'appréciation des points d'aboutissement. Notamment, la mesure du contrôle local est souvent problématique, car des nodules fibrotiques secondaires à la radiothérapie se développent fréquemment et peuvent être confondus avec une progression locale. Des examens complémentaires comme la TEP ou la biopsie sont généralement faits lorsqu'une progression est soupçonnée. Au regard de ces difficultés, il est important que le suivi de ces patients soit pris en charge par une équipe ayant une expertise dans ce type d'approche thérapeutique. Par ailleurs, les causes de décès ne sont pas toujours faciles à établir, ce qui peut biaiser les données sur la survie spécifique au cancer.

La réponse tumorale a été évaluée dans plus d'une dizaine d'études [Taremi *et al.*, 2012; Bral *et al.*, 2011; Ricardi *et al.*, 2010; Timmerman *et al.*, 2010; Collins *et al.*, 2009; Koto *et al.*, 2007; Timmerman *et al.*, 2006b; Zimmermann *et al.*, 2006; Nagata *et al.*, 2005; Onishi *et al.*, 2004b; Fukumoto *et al.*, 2002]. La médiane des taux de réponse complète a été de 31 % (min.-max. :

13 %-65 %) et celle des taux de réponse objective de 84 % (min.-max. : 50 %-100 %). Les autres résultats d'efficacité sont répertoriés dans le tableau 8, ci-dessous. Les médianes des taux de contrôle local rapportés à 1, 2 et 3 ans ont été de 97 %, 88 % et 87,9 %, ce qui indique que la SABR est une thérapie permettant un excellent contrôle local. Les taux de contrôle local les plus faibles à 2 et 3 ans proviennent de l'étude de Hof et ses collaborateurs [2007] (67,9 %). Dans cette étude de phase I/II, une dose unique de 19 à 30 Gy (BED₁₀ : 55,1 à 120 Gy) était prescrite à l'isocentre, ce qui correspond à des doses de 15,2 à 24 Gy au pourtour du PTV (isodose 80 %, BED₁₀ : 38,3 à 81,6 Gy). Selon certains auteurs, de telles doses auraient un effet sous-optimal [Onishi *et al.*, 2004a]. De plus, 10 % des patients avaient une tumeur de stade T3, alors que les patients de ce stade n'étaient inclus dans aucune autre étude, à l'exception de celle de Van der Voort van Zyp et ses collègues [2010]. Si, pour ces raisons, cette étude n'est pas considérée, les taux minimaux de contrôle local à 2 et 3 ans s'établissent à 81 % et 80 %. Taremi et ses collaborateurs [2012] ont rapporté un taux de contrôle local à 4 ans de 89 %.

Les médianes des taux de survie globale rapportés à 1, 2 et 3 ans ont été de 86 %, 60 % et 57,1 %. Peu d'études ont rapporté des résultats de survie globale à 4 et 5 ans; les taux observés ont été de 30 % et 52 % respectivement [Shibamoto *et al.*, 2012; Taremi *et al.*, 2012].

Les données de survie globale comportent une grande variabilité qui reflète probablement l'hétérogénéité des patients au niveau de l'âge et de la présence de comorbidités. Les valeurs médianes des taux de survie spécifique au cancer à 1, 2 et 3 ans ont été de 93,5 %, 80,7 % et 82 %. Ces résultats indiquent que le bon contrôle local semble se traduire en un effet bénéfique sur la survie.

Tableau 8 Sommaire des résultats d'efficacité sur la SABR

Temps	Nombre d'études*	n*	Médianes des taux répertoriés (minimum-maximum) [†]		
			Contrôle local	Survie globale	Survie spécifique au cancer
1 an	11	506	97 % (89,5 %-100 %)	86 % (74,5 %-93 %)	93,5 % (92 %-96 %)
2 ans	13	559	88 % (67,9 %-97 %)	60 % (48 %-90 %)	80,7 % (62 %-88 %)
3 ans	9	689	87,9 % (67,9 %-97,6 %)	57,1 % (37,4 %-71,7 %)	82 % (72,5 %-88 %)
4 ans	1	108	89 %	30 %	77 %
5 ans	1	180	n.d.	52 %	n.d.

* Nombre d'études et de patients présentant des données au temps indiqué pour au moins l'un des trois points d'aboutissement rapportés dans le tableau et pour l'ensemble des patients.

[†] Les valeurs sont les médianes des différents taux rapportés dans les études et elles n'ont pas été pondérées en fonction de la taille des échantillons.

Abréviation : n : nombre de patients; n.d. : non disponible.

L'effet du stade (T1 et T2) sur les résultats oncologiques a été évalué dans plusieurs études [Shibamoto *et al.*, 2012; Bral *et al.*, 2011; Baba *et al.*, 2010; Ricardi *et al.*, 2010; Baumann *et al.*, 2009; Koto *et al.*, 2007; Scorsetti *et al.*, 2007; Nagata *et al.*, 2005; Fukumoto *et al.*, 2002]. Dans la majorité d'entre elles, les différences observées n'étaient pas significatives ou n'avaient pas été testées statistiquement. L'effet du stade sur la réponse tumorale a été évalué dans deux études, et des taux similaires ont été observés entre les deux sous-groupes [Scorsetti *et al.*, 2007; Fukumoto *et al.*, 2002]. Parmi les six études ayant évalué l'effet du stade sur le contrôle local [Shibamoto *et al.*, 2012; Bral *et al.*, 2011; Baba *et al.*, 2010; Baumann *et al.*, 2009; Koto *et al.*, 2007; Nagata *et al.*, 2005], seule celle de Bral et ses collaborateurs [2011] a montré une corrélation significative. Quatre études ont évalué l'effet du stade sur la survie spécifique au cancer du poumon [Shibamoto *et al.*, 2012; Baba *et al.*, 2010; Ricardi *et al.*, 2010; Fakiris *et al.*, 2009], mais une seule a montré une différence significative entre les stades T1 et T2 à 3 ans

[Shibamoto *et al.*, 2012]. L'effet du stade sur le contrôle local et la survie après un traitement par SABR devra être réévalué dans des études de plus grande puissance pour être mieux apprécié. En ce qui a trait à l'effet de la taille tumorale sur le contrôle local, Bral et ses collaborateurs [2011] ont rapporté un meilleur contrôle local pour les tumeurs dont le diamètre était de 4 cm ou moins. Par ailleurs, Hoyer et ses collègues [2006] ont montré que les patients atteints d'une tumeur d'un diamètre de 3 cm ou moins ont un avantage significatif de survie spécifique au cancer du poumon. La localisation tumorale (centrale ou périphérique) n'a pas été associée à une différence de contrôle local [Baba *et al.*, 2010], de survie sans maladie [Baba *et al.*, 2010] ni de survie globale [Baba *et al.*, 2010; Fakiris *et al.*, 2009], bien que les études ayant évalué ce facteur aient été de faible puissance.

Les taux d'échec régionaux répertoriés ont oscillé autour d'une médiane de 12,5 % à 2 ans (min.-max. : 5 %-15 %) [Taremi *et al.*, 2012; Baba *et al.*, 2010; Ricardi *et al.*, 2010; Baumann *et al.*, 2009; Hoyer *et al.*, 2006; Fukumoto *et al.*, 2002] et de 8 % à 3 ans (min.-max. : 3,4 %-18 %²⁷) [Shibamoto *et al.*, 2012; Ricardi *et al.*, 2010; Timmerman *et al.*, 2010; Baumann *et al.*, 2009; Fakiris *et al.*, 2009; Koto *et al.*, 2007]. C'est à distance que les taux d'échec ont été les plus élevés; la médiane des valeurs rapportées à 2 ans a été de 18 % (min.-max. : 4,5 %-37,5 %) et celle à 3 ans a été de 21 % (min.-max. : 12,9 %-32 %²⁷).

Innocuité pour les patients inopérables

Dans l'ensemble, les études ont montré un profil d'innocuité favorable, rapportant des taux de toxicité de grade 3 ou plus de 5 % ou moins dans la très grande majorité [Shibamoto *et al.*, 2012; Taremi *et al.*, 2012; Videtic *et al.*, 2012; Baba *et al.*, 2010; Ricardi *et al.*, 2010; Van der Voort van Zyp *et al.*, 2010; Collins *et al.*, 2009; Hof *et al.*, 2007; Koto *et al.*, 2007; Scorsetti *et al.*, 2007; Yoon *et al.*, 2006; Nagata *et al.*, 2005; Onishi *et al.*, 2004b; Fukumoto *et al.*, 2002]. Parmi les études retenues, seule celle de Fakiris et ses collaborateurs [2009] a rapporté des décès reliés au traitement; leurs causes ont été la pneumonie (n = 3), l'hémoptysie (n = 1) et l'insuffisance respiratoire (n = 1). Les toxicités de grade 4 ont été très rares; la majorité des toxicités sévères ont été de grade 3.

Bien que le profil de toxicité ait généralement été bon, cinq études ont rapporté des taux de toxicité sévère relativement élevés (15,7 % à 26,7 %) [Bral *et al.*, 2011; Timmerman *et al.*, 2010; Baumann *et al.*, 2009; Fakiris *et al.*, 2009; Hoyer *et al.*, 2006]. Ces toxicités se sont principalement présentées sous forme de pneumonite [Bral *et al.*, 2011], d'autres problèmes respiratoires [Bral *et al.*, 2011; Timmerman *et al.*, 2010; Baumann *et al.*, 2009; Fakiris *et al.*, 2009; Hoyer *et al.*, 2006] ou de toxicités non pulmonaires, notamment la douleur et la dégradation du statut de performance [Hoyer *et al.*, 2006]. Cette plus grande incidence de toxicité pourrait s'expliquer, d'une part, par l'utilisation d'une dose plus élevée (60 Gy ou plus administrée en 3 ou 4 fractions) [Bral *et al.*, 2011; Timmerman *et al.*, 2010; Fakiris *et al.*, 2009], sans ajustement substantiel de la dose ou du fractionnement pour les tumeurs de localisation centrale [Bral *et al.*, 2011; Fakiris *et al.*, 2009], ou sans avoir respecté les contraintes de dose aux tissus normaux chez une grande proportion de patients (27 %) [Timmerman *et al.*, 2010]. Il est important de mentionner qu'une dose de 60 Gy en 3 fractions a aussi été utilisée selon d'autres études, et ce, avec un profil de toxicité beaucoup plus favorable [Taremi *et al.*, 2012; Videtic *et al.*, 2012; Vahdat *et al.*, 2010; Van der Voort van Zyp *et al.*, 2010]. Cependant, dans toutes ces études, une irradiation à dose moindre était prévue pour les tumeurs situées près de structures à risque. Par

²⁷ Ces données ont été calculées à partir des taux d'échec rapportés dans les études dont le suivi médian était de 2 ans ± 6 mois ou de 3 ans ± 6 mois.

ailleurs, les taux élevés de toxicité sévère rapportés par Baumann et ses collaborateurs et Hoyer et ses collègues pourraient être reliés, du moins en partie, aux comorbidités respiratoires initiales, déjà sévères, plutôt qu'au traitement (65 % des patients avaient une MPOC [Baumann *et al.*, 2009] ou une majorité avait un VEMS à < 50 % de la valeur prédite [Hoyer *et al.*, 2006]).

Mis à part les quelques études qui ont rapporté une toxicité particulièrement élevée, les taux de toxicité de grades 3 et plus ont été généralement relativement bas. Les plus fréquentes ont été la pneumonite (jusqu'à 6,4 %), les douleurs thoraciques (jusqu'à 4,6 %) et la dyspnée (jusqu'à 1,9 %). Les toxicités de grades 1 et 2 ont par contre été très fréquentes. Les plus souvent rapportées, toujours en excluant les études qui ont rapporté une toxicité particulièrement sévère, ont été la pneumonite (jusqu'à 87 %), la fatigue (jusqu'à 50 %), l'épanchement pleural (jusqu'à 18 %), la fracture costale (jusqu'à 15 %) et la dermatite (jusqu'à 10 %). Les facteurs pronostiques de toxicité sévère reconnus ont été le PTV (≥ 65 ml) [Bral *et al.*, 2011], le GTV (> 10 ml) [Timmerman *et al.*, 2006b] et la localisation centrale de la tumeur [Timmerman *et al.*, 2006b].

Les données sur l'évolution des fonctions respiratoires à la suite de la SABR sont contradictoires. Van der Voort van Zyp et ses collaborateurs [2010] n'ont observé aucune détérioration des fonctions respiratoires. Dans l'étude de Videtic et ses collègues [2012], aucune détérioration significative n'a été observée à 1 an quant au VEMS et au test de marche de 6 minutes, mais une diminution de la DLCO de 16,7 points de pourcentage a été constatée. Collins et ses collaborateurs [2009] ont aussi remarqué une diminution significative de la DLCO d'environ 10 % à 6 et 12 mois, mais cette réduction n'était plus significativement différente par rapport aux valeurs de base à 18 et 24 mois. Baumann et ses collègues [2008] ont constaté une diminution du VEMS et de la CVF chez les patients aux prises avec une MCV alors qu'une telle réduction était minime ou nulle chez les patients présentant une MPOC. Dans l'étude de Fakiris et ses collaborateurs [2009], 13 des 47 patients qui n'étaient pas dépendants de l'oxygène le sont devenus sur une période médiane de 55,6 mois. Par ailleurs, Fukumoto et ses collègues [2002] ont rapporté une amélioration des capacités respiratoires, soit une augmentation des valeurs médianes à 4-5 et 12 mois du VEMS (+ 25 ml et + 30 ml), de la CV (+ 40 ml et + 80 ml), de la CPT (+ 50 ml et - 165 ml) et de la DLCO (+ 0,08 et + 0,62). La nature non comparative de ces études rend difficile l'interprétation de ces résultats contradictoires. Enfin, la littérature fait état de deux cas de fibrose pulmonaire idiopathique qui ont été exacerbés à la suite d'une SABR ou d'une radiothérapie par protons [Nagano *et al.*, 2012; Takeda *et al.*, 2008]. Le traitement de ce type de patient par radiothérapie requiert donc une grande prudence.

L'effet de la SABR sur la qualité de vie a été évalué dans deux études [Videtic *et al.*, 2012; Van der Voort van Zyp *et al.*, 2010]. À 1 an, les valeurs de qualité de vie n'ont pas changé significativement [Videtic *et al.*, 2012; Van der Voort van Zyp *et al.*, 2010], sauf pour le score de la fonction émotionnelle qui s'était amélioré [Van der Voort van Zyp *et al.*, 2010].

En conclusion, la SABR est un traitement généralement sécuritaire. Les données actuellement disponibles suggèrent d'apporter des ajustements pour le traitement de tumeurs centrales (réduction de dose ou augmentation du nombre de fractions) et de bien respecter les contraintes de doses des structures critiques avoisinantes. De plus, une prudence accrue semble requise pour les patients présentant une tumeur de grand volume (grand PTV) ou des comorbidités pulmonaires sévères. Compte tenu des doses élevées utilisées lors d'une séance de SABR, un suivi clinique étroit par une équipe ayant une expertise dans ce type d'approche thérapeutique est essentiel.

Comparaison de la SABR avec la radiothérapie externe

Trois études rétrospectives [Jeppesen *et al.*, 2013; Shirvani *et al.*, 2012; Widder *et al.*, 2011] et une méta-analyse [Grutters *et al.*, 2010] ont comparé la SABR à la RT. Jeppesen et ses collaborateurs [2013] ont utilisé une dose totale atypique élevée de 80 Gy pour les traitements de RT-3D, et près des deux tiers des patients ont été traités en hypofractionnement. Par conséquent, cette étude apporte peu d'information pour déterminer si la SABR devrait être préférée à la RT, puisque ce traitement n'est pas le standard de RT établi. Par ailleurs, les résultats ne montrent aucune différence entre les groupes SABR et RT relativement au contrôle local, mais la survie globale a été plus longue chez les patients du groupe SABR [Jeppesen *et al.*, 2013]. Ces comparaisons sont toutefois limitées par le fait que plusieurs caractéristiques de base des patients n'étaient pas comparables entre les groupes. Shirvani et ses collègues [2012] ont apparié des patients à l'aide de scores de propension basés sur un grand nombre de facteurs pronostiques. Ils ont démontré un avantage de survie globale en faveur de la SABR, mais aucune différence entre les groupes relativement à la survie spécifique au cancer du poumon. L'étude de Widder et ses collaborateurs [2011] comportait plusieurs faiblesses méthodologiques, dont un suivi très court (13 mois), des déséquilibres entre les groupes au désavantage de la SABR et l'utilisation de méthodes de sensibilité différentes pour les suivis d'imagerie (SABR : TDM et RT : radiographie). De plus, il y avait un décalage d'au moins 10 ans entre les périodes de traitement des groupes SABR et RT. La SABR s'est avérée meilleure que la RT-3D au niveau du contrôle local et de la survie globale. Le groupe RT a aussi connu une dégradation significativement plus prononcée de la fonction physique, et la dyspnée a eu tendance à augmenter plus rapidement. Finalement, tenant compte de 11 études pour chaque traitement, la méta-analyse de Grutters et ses collègues [2010] vient confirmer la tendance observée. En effet, les analyses ont montré un avantage de survie globale en faveur de la SABR et un avantage de survie spécifique au cancer du poumon par rapport à la RT. Bien que le profil d'innocuité ait été significativement moins favorable pour la SABR, les taux d'incidence des toxicités sévères étaient tout de même très bas et acceptables.

Un régime de RT-3D hypofractionné (60 Gy en 15 fractions) fait présentement l'objet d'une étude de phase II (NCIC CTG BR.25), et les données présentées au congrès annuel de l'American Society for Radiation Oncology en 2012 semblent prometteuses [Cheung *et al.*, 2012]. À 2 ans, le taux de contrôle local a été de 88 %, et le taux de survie globale de 69 %. La toxicité pourrait toutefois être plus importante avec ce régime qu'avec la SABR. Les toxicités de grades 3 et 4 ont été la dyspnée (13,9 %), la pneumonite (10 %), la toux (7,5 %) et la fatigue (6,3 %). De plus, un patient est décédé d'une hémoptysie. L'étude randomisée LUSTRE, qui devrait débiter prochainement, comparera ce protocole à la SABR (annexe C).

Synthèse de la preuve

La preuve sur la SABR pour le traitement des patients inopérables est constituée d'études de faible niveau de données probantes (niveau III), mais leur abondance et leur concordance permettent de tirer certaines conclusions avec un bon niveau de confiance. La SABR permet d'obtenir un contrôle local à 3 ans chez plus de 80 % des patients. Ces taux élevés de contrôle local semblent se traduire par un gain de survie, les taux de survie spécifique au cancer du poumon à 3 ans étant généralement supérieurs à 72 %. Lorsqu'une progression du cancer survient, elle est le plus souvent constatée à distance. Quant à l'innocuité, la SABR est généralement bien tolérée, mais quelques études mettent en garde contre l'utilisation de doses de 60 Gy ou plus données en 4 fractions ou moins, et ce, particulièrement chez les patients dont

la tumeur est localisée près de structures à risque (tumeur centrale). Un régime d'irradiation moins agressif chez ces derniers semble réduire la toxicité.

Malgré les bons résultats obtenus, l'absence d'étude randomisée comparant la SABR à la RT ne permet de faire qu'une comparaison indirecte entre les traitements. Toutes les études rétrospectives comparatives répertoriées ont montré un avantage de survie globale avec la SABR comparativement à la RT [Jeppesen *et al.*, 2013; Shirvani *et al.*, 2012; Widder *et al.*, 2011], et la méta-analyse a mis en évidence un avantage de survie globale et de survie spécifique au cancer en faveur de la SABR [Grutters *et al.*, 2010]. Toutefois, une incertitude persiste quant à ces constats, car les études rétrospectives comportent des biais inhérents et la méta-analyse a été réalisée à partir d'études observationnelles, et rétrospectives pour la plupart. Les études randomisées CHISEL et SPACE, présentement enregistrées sur *ClinicalTrials.gov* (NCT01014130 et NCT01920789; annexe C), pourraient apporter des preuves plus solides quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives de ces traitements, mais le recrutement étant difficile, il est probable que ces études ne pourront jamais être complétées. Afin de mieux apprécier les différences de résultats entre la SABR et la RT, les études rapportant des résultats sur la RT pour des patients similaires ont été recensées et un sommaire de leurs résultats est présenté à l'annexe A. Le tableau 9 ci-dessous présente une comparaison *de visu* des résultats obtenus avec la SABR et avec la RT. Il est à noter que les patients des études sur la RT étaient globalement de stade un peu plus avancé (médianes des valeurs rapportées, T1 : 53 % contre 65 % et T2 : 47 % contre 35 %) et que certaines études sont plus anciennes, ce qui implique que les critères de stadification n'étaient pas les mêmes que ceux des études de SABR et que les méthodes de RT étaient techniquement moins avancées que celles d'aujourd'hui (tableau 1 et annexe A). Comparativement aux taux médians obtenus avec la RT, ceux avec la SABR ont tous été plus élevés. Les taux avec la SABR représentent une augmentation relative à 3 ans par rapport à la RT de 73 % pour le contrôle local, de 73 % pour la survie globale et de 55 % pour la survie spécifique au cancer. Considérant les études comparatives rétrospectives, la méta-analyse et l'ampleur importante des différences de résultats observée *de visu*, le CEPO juge la SABR comme étant supérieure à la RT, avec un niveau de certitude raisonnable.

Il est aussi à noter que, selon leur appréciation des données probantes, d'autres organismes tels que l'ACCP [Howington *et al.*, 2013], l'ACCP/STS [Donington *et al.*, 2012], l'ACR [Gewanter *et al.*, 2010], la BTS/SCTS [Lim *et al.*, 2010], l'ESMO [Vansteenkiste *et al.*, 2013] et le NCCN [2014] recommandent la SABR plutôt que la RT, l'EORTC-ETF/SIOG [Pallis *et al.*, 2010] considère la SABR comme une option de remplacement de la RT, et l'AHS [2011a; 2011b] et NICE [2011] considèrent la SABR comme un traitement expérimental. Les guides de l'EORTC-ETF/SIOG, de l'AHS et de NICE, datent toutefois de 2010 ou 2011; quatre études ont été publiées en 2011 et 2012, dont deux comportant un échantillon parmi les plus importants [Shibamoto *et al.*, 2012; Taremi *et al.*, 2012], et une ayant étudié la qualité de vie à la suite d'un traitement de SABR [Videtic *et al.*, 2012].

Tableau 9 Comparaison des résultats obtenus par SABR et par RT

Temps	Contrôle local (médiane)			Survie globale (médiane)			Survie spécifique au cancer		
	SABR [*]	RT [†]	↑ relative de la SABR [‡]	SABR [*]	RT [†]	↑ relative de la SABR [‡]	SABR [*]	RT [†]	↑ relative de la SABR [‡]
1 an	97 %	89 %	9 %	86 %	75 %	15 %	94 %	82 %	15 %
2 ans	88 %	59 %	49 %	60 %	51 %	18 %	81 %	66 %	23 %
3 ans	88 %	51 %	73 %	57 %	33 %	73 %	82 %	53 %	55 %

^{*} Valeur médiane des taux rapportés dans les études non pondérées en fonction de la taille des échantillons (détails au tableau 8).

[†] Valeur médiane des taux rapportés dans les études non pondérées en fonction de la taille des échantillons (détails à l'annexe A).

[‡] Augmentation relative de la SABR par rapport à la RT (%) = (médiane SABR – médiane RT) x 100 / médiane RT.

Abréviations et sigle : RT : radiothérapie externe; SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; ↑ : augmentation.

SABR pour le traitement de patients opérables

Résultats oncologiques et innocuité pour les patients opérables

Neuf études ont évalué la SABR pour le traitement de patients médicalement reconnus comme opérables : deux prospectives [Shibamoto *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2004b] et sept rétrospectives [Grills *et al.*, 2012; Lagerwaard *et al.*, 2012; Takeda *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2011b; Inoue *et al.*, 2009; Hiraoka et Nagata, 2004; Uematsu *et al.*, 2001]. Sur le plan méthodologique, l'information utile à une bonne appréciation des études était manquante pour la plupart d'entre elles. En effet, dans sept de ces études, les patients opérables ayant refusé la chirurgie ne constituaient qu'un sous-groupe des patients majoritairement inopérables, et les caractéristiques de la population à l'étude n'étaient rapportées que pour l'ensemble des patients [Grills *et al.*, 2012; Shibamoto *et al.*, 2012; Takeda *et al.*, 2012; Inoue *et al.*, 2009; Hiraoka et Nagata, 2004; Onishi *et al.*, 2004b; Uematsu *et al.*, 2001]. Il est possible que les patients ayant refusé la chirurgie correspondent à une population différente et présentant un moins bon état de santé que les patients opérables en général. De plus, les protocoles de traitement étaient très hétérogènes dans les trois études multicentriques [Grills *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2011b; Inoue *et al.*, 2009].

Les taux de contrôle local à 3 ans ont varié de 86 % à 93 % [Lagerwaard *et al.*, 2012; Shibamoto *et al.*, 2012], et celui à 5 ans a été de 87 % [Onishi *et al.*, 2011b]. Ces taux sont élevés et d'une ampleur comparable à ceux rapportés pour les patients inopérables. Les données de survie globale sont demeurées assez stables dans le temps, avec des taux à 2, 3 et 5 ans variant respectivement de 78 % à 83 % [Grills *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2004b], de 74 % à 91 % [Lagerwaard *et al.*, 2012; Shibamoto *et al.*, 2012; Takeda *et al.*, 2012; Inoue *et al.*, 2009; Hiraoka et Nagata, 2004; Uematsu *et al.*, 2001] et de 70 % à 88 % [Onishi *et al.*, 2011b; Inoue *et al.*, 2009]. En 2011, au 14^e *World Conference on Lung Cancer* de l'International Association for the Study of Lung Cancer, Onishi et ses collaborateurs [2011a] ont présenté les résultats d'une étude prospective en cours au Japon sur la SABR pour des patients opérables (n = 64, tous T1). Des résultats similaires ont été obtenus à 3 ans avec des taux de contrôle local de 86 % et de survie globale de 76 %.

Les toxicités sévères spécifiquement rapportées pour les patients opérables ont varié entre 2 % et 9,2 % et aucun décès n'est survenu [Lagerwaard *et al.*, 2012; Onishi *et al.*, 2011b]. Malgré le fait que les études de cette section soient d'un niveau de données probantes assez faible dans l'ensemble, les données sont concordantes avec celles obtenues chez les patients inopérables.

Comparaison de la SABR avec la chirurgie

Afin de déterminer si la SABR peut constituer une option de remplacement de la chirurgie, la seule comparaison vraiment pertinente doit être faite auprès de patients opérables. Or, aucune étude randomisée n'a encore été publiée sur le sujet et, en ce qui a trait aux études rétrospectives répertoriées ici, la majorité des patients traités par SABR étaient inopérables. Ces études ne sont toutefois pas inutiles, car de l'information peut être tirée de la comparaison des patients relativement comparables, par des méthodes d'appariement. Mais, dans tous les cas, après l'appariement, une certaine proportion des patients du groupe chirurgie est non appariale et rejetée, et cette population restante compte vraisemblablement surtout des patients en très bonne condition. Ces méthodes d'appariement demeurent malgré cela imparfaites, pour plusieurs raisons. Par exemple, contrairement aux patients traités par chirurgie, le diagnostic de cancer n'était pas toujours confirmé par histologie chez les patients traités par SABR. De plus, bien qu'il soit concevable que certains patients inopérables traités par SABR auraient pu tolérer une résection sublobaire, il est difficile de concevoir qu'une proportion raisonnable de ces patients auraient pu tolérer une thoracotomie ou la résection d'un lobe complet. Or, dans certaines études, des patients avec des indications aussi dissemblables ont été appariés et comparés. L'information tirée des présentes études est donc pertinente surtout pour les patients présentant un risque chirurgical élevé. Il est également important de rappeler que le traitement chirurgical standard est la lobectomie ou la pneumonectomie. Par conséquent, les études comparant la SABR à la résection sublobaire n'apportent pas d'information sur la valeur de la SABR par rapport au traitement chirurgical standard.

Sept études rétrospectives ont comparé la SABR à la chirurgie [Robinson *et al.*, 2013; Varlotto *et al.*, 2013; Versteegen *et al.*, 2013; Shirvani *et al.*, 2012; Palma *et al.*, 2011; Crabtree *et al.*, 2010; Grills *et al.*, 2010]. La SABR a été comparée à la chirurgie en général [Varlotto *et al.*, 2013; Crabtree *et al.*, 2010], à la lobectomie (principalement) [Robinson *et al.*, 2013; Varlotto *et al.*, 2013; Shirvani *et al.*, 2012; Palma *et al.*, 2011], à la lobectomie effectuée par VATS [Versteegen *et al.*, 2013], à la résection sublobaire [Shirvani *et al.*, 2012] et à la résection cunéiforme [Varlotto *et al.*, 2013; Grills *et al.*, 2010]. Le niveau de données probantes de ces études est faible. La méthode d'appariement a semblé adéquate dans six de ces études [Robinson *et al.*, 2013; Varlotto *et al.*, 2013; Versteegen *et al.*, 2013; Shirvani *et al.*, 2012; Palma *et al.*, 2011; Crabtree *et al.*, 2010]. Cependant, aucun appariement n'a été effectué dans l'étude de Grills et ses collaborateurs [2010], ce qui rend les résultats difficiles à interpréter et peu utiles. La différence de résultats attendue étant vraisemblablement petite, le suivi était court dans trois de ces études [Varlotto *et al.*, 2013; Versteegen *et al.*, 2013; Crabtree *et al.*, 2010], et la puissance généralement faible.

Dans une étude comparant la SABR à la chirurgie en général, Crabtree et ses collaborateurs [2010] ont montré que, pour les cohortes appariées, le contrôle local, la survie globale et la survie spécifique au cancer du poumon étaient similaires entre les deux groupes. Toutefois, dans le groupe chirurgie (patients à très haut risque), le taux de décès opératoire était de 7 % et le taux de complications de 43,8 %. En comparaison, aucun patient n'est décédé dans le groupe SABR et un patient a souffert d'une pneumonite de grade 3. Cela suggère que la SABR pourrait offrir un avantage semblable à celui de la chirurgie chez les patients considérés comme étant à très haut risque chirurgical, mais à moindre risque de toxicité. Dans une analyse multifactorielle prenant en considération les scores de propension, Varlotto et ses collègues [2013] ont montré que la survie globale n'était pas associée significativement au traitement (SABR contre lobectomie et résection cunéiforme).

Les études comparant la SABR à la lobectomie comportaient certaines différences [Robinson *et al.*, 2013; Varlotto *et al.*, 2013; Shirvani *et al.*, 2012; Palma *et al.*, 2011]. Plus particulièrement, Robinson et ses collaborateurs [2013] ont administré un traitement adjuvant à plus du quart des patients opérés, Palma et ses collègues [2011] ont inclus seulement des patients âgés de 75 ans et plus et Shirvani et ses collaborateurs [2012] ont inclus, de façon très large, les patients de la base de données SEER. Dans l'ensemble, après appariement, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les contrôles de la tumeur primaire, local et à distance [Robinson *et al.*, 2013], la survie globale [Shirvani *et al.*, 2012; Palma *et al.*, 2011] et la survie spécifique au cancer du poumon [Robinson *et al.*, 2013; Shirvani *et al.*, 2012]. Seule l'étude de Varlotto et ses collaborateurs [2013] a montré un avantage de survie globale en faveur de la lobectomie. Les taux de décès reliés au traitement ont été plus élevés dans le groupe lobectomie en comparaison avec le groupe SABR [Robinson *et al.*, 2013; Palma *et al.*, 2011], et le profil de toxicité a été globalement à l'avantage de la SABR [Robinson *et al.*, 2013]. Palma et ses collègues [2011] ont rapporté un taux particulièrement élevé de décès reliés à la lobectomie chez les patients de plus de 80 ans comparativement à la SABR (18,2 % contre 4,4 %), ce qui suggère que la SABR pourrait être un traitement moins risqué que la lobectomie chez les patients âgés. Des taux de mortalité à ce point élevés laissent toutefois croire que l'évaluation du risque chirurgical n'a pas été adéquate. Les causes des décès n'étaient pas disponibles.

Verstegen et ses collaborateurs [2013] ont comparé la SABR à la lobectomie effectuée par VATS spécifiquement. Les résultats ont montré un avantage significatif de la SABR sur la lobectomie en ce qui concerne le contrôle locorégional. Les effets indésirables ont été plus sévères et plus fréquents chez les patients du groupe lobectomie.

En ce qui a trait à la comparaison de la SABR avec la résection sublobaire, la seule étude présentant des groupes comparables est celle de Shirvani et ses collaborateurs [2012], et aucune différence de survie globale et de survie spécifique au cancer du poumon n'a été observée entre les groupes appariés. La toxicité n'a pas été documentée.

Une comparaison de la SABR avec la résection cunéiforme a été faite par Varlotto et ses collaborateurs [2013], après appariement des patients. La survie globale a été significativement plus longue chez les patients traités par résection cunéiforme en comparaison avec ceux traités par SABR.

Dans une méta-analyse incluant un grand nombre de patients, Soldà et ses collaborateurs [2013] ont montré que les taux de survie globale à 2 ans étaient similaires dans les groupes SABR et chirurgie. Les données provenaient en très grande partie d'études rétrospectives, qui comportent des biais inhérents. Dans cette perspective, la conclusion des auteurs affirmant que, « en attendant une comparaison directe entre les deux approches, la SABR devrait être offerte aux patients atteints d'un CPNPC de stade I comme une alternative à la chirurgie » semble exagérée et inappropriée.

Deux études ont rapporté des taux de reclassement à la hausse du stade N avoisinant les 20 % à la pathologie [Robinson *et al.*, 2013; Crabtree *et al.*, 2010]. Il est donc vraisemblable qu'un certain nombre de patients traités par SABR sont aussi de stade N+ plutôt que de stade N0 et qu'ils ne reçoivent donc pas, en principe, le traitement optimal. Depuis quelques années, le recours à la TEP et à la biopsie par EBUS/EUS des ganglions suspects est de plus en plus fréquent et améliore les moyens cliniques d'évaluation du stade N. Dans les études répertoriées comparant la SABR à la chirurgie, seulement la moitié ont rapporté l'utilisation de la TEP pour la stadification. Il est donc vraisemblable que le risque de sous-stadification ait été plus grand dans les groupes SABR que dans les groupes chirurgie. D'autant plus que, malgré l'amélioration des

moyens d'évaluer les atteintes ganglionnaires, le standard de stadification ganglionnaire demeure la stadification chirurgicale (à l'occasion de la thoracoscopie ou de la thoracotomie).

En conclusion, dans l'ensemble, lorsque la comparaison entre la SABR et la chirurgie a été faite entre groupes comparables, soit chez des patients à risque chirurgical vraisemblablement élevé, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les groupes, alors que le risque de mortalité et le profil de toxicité ont généralement été à l'avantage de la SABR. En particulier, le risque de mortalité relié au traitement pourrait être moins élevé avec la SABR pour les patients présentant un risque chirurgical élevé et ceux âgés de plus de 80 ans. Toutefois, le niveau de données probantes des études disponibles actuellement est faible et des études randomisées seront nécessaires pour conclure sur la place de la SABR comme option de remplacement de la chirurgie. Présentement, cinq études randomisées comparant la SABR à la chirurgie sont inscrites sur *ClinicalTrials.gov*, mais trois d'entre elles ont été arrêtées prématurément en raison de la difficulté de recrutement (annexe C).

Réirradiation avec la SABR

La récurrence locorégionale chez des patients qui ont reçu une RT antérieurement représente une situation difficile en clinique, car ces patients sont rarement des candidats chirurgicaux et les traitements conventionnels de chimiothérapie ou de RT sont généralement peu efficaces pour contrôler leur maladie [Kelly *et al.*, 2010]. La réirradiation est rarement offerte en raison du risque de toxicité élevé [Mantel *et al.*, 2013].

Quatre petites études rétrospectives ont évalué la SABR comme modalité de réirradiation pour les cas de récurrence de CPNPC ou de CPNPC primaires chez des patients ayant reçu une RT thoracique antérieurement (n = 19 à 72) [Reyngold *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2012; Bondiau *et al.*, 2010; Kelly *et al.*, 2010]. Plusieurs facteurs d'hétérogénéité sont inhérents à cette population, notamment la maladie initiale, les doses de radiation reçues antérieurement de même que les différents autres traitements reçus précédemment. De plus, les doses utilisées en SABR étaient variables. Les études de Liu et ses collaborateurs [2012] et de Kelly et ses collègues [2010] proviennent du même groupe de chercheurs; la première avait utilisé des doses variables, et la seconde une dose de 50 Gy en 4 fractions. Après des suivis médians de 15 et 16 mois, des taux de contrôle local de 92 % et 98,6 % ont été obtenus. Cependant, les taux de toxicité sévère ont été élevés, soit de 33 % et 21 %. Un système prédictif de pneumonite sévère a été élaboré à partir des facteurs prédictifs répertoriés dans la publication de Liu et ses collaborateurs [2012] (statut de performance de l'ECOG de 2 ou 3, VEMS de ≤ 65 % de la valeur prédite, V_{20} pulmonaire de ≥ 30 % en plan composite et PTV bilatéral lors de la RT antérieure). Les auteurs font valoir que ce système pourrait permettre de prédire le risque et d'ajuster le traitement en conséquence. Après un suivi médian d'environ 1 an, Reyngold et ses collègues [2013] ont rapporté des taux de contrôle local à 1 et 2 ans de 77 % et 64 %, et une bonne tolérance au traitement. Les investigateurs ont été particulièrement prudents en réduisant la dose de traitement à une BED_{10} de 48 Gy lorsque le champ d'irradiation par SABR chevauchait celui de l'irradiation précédente. Bondiau et ses collaborateurs [2010] ont rapporté les résultats d'une petite cohorte de 17 patients qui ont été traités avec des doses plus élevées que celles utilisées dans les études indiquées ci-dessus, soit jusqu'à 70 Gy en 5 fractions. Malgré cela, aucune toxicité sévère n'a été observée. Après un suivi médian de 8 mois, 29 % des patients avaient connu une récurrence locale et 41 % des patients étaient décédés.

En conclusion, la SABR en réirradiation semble être un traitement efficace, mais des craintes relatives à la toxicité demeurent présentes. Les facteurs prédictifs de pneumonite reconnus par Liu et ses collaborateurs [2012] pourraient toutefois être considérés afin de réduire la toxicité.

Dose optimale de la SABR

Deux méta-analyses ont tenté de déterminer la dose optimale de la SABR [Van Baardwijk *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2011]. En 2012, Van Baardwijk et ses collaborateurs [2012] ont établi qu'un taux de contrôle local à 3 ans de plus de 90 % pouvait être atteint si 95 % du PTV recevait une dose biologique équivalente (EQD_{2,T}) d'environ 65 Gy (BED₁₀ : 100 à 105 Gy²⁸) et qu'une dose plus élevée n'améliore pas le résultat. Toutefois, l'EQD_{2,T} n'a pu être corrélée avec le contrôle local. De plus, aucun régime de fractionnement ne s'est avéré supérieur.

Dans la méta-analyse de Zhang et ses collaborateurs [2011], des estimations pour chaque point d'aboutissement d'intérêt ont été calculées pour chaque quartile de doses. En ce qui a trait au contrôle local, il est surprenant de constater que les résultats de contrôle local lorsque des doses basses (BED₁₀ < 83,2 Gy) étaient utilisées n'ont pas été significativement différents de ceux obtenus avec des doses élevées (BED₁₀ > 146 Gy), et ce, à tous les intervalles de temps considérés. Par contre, au niveau de la survie globale et de la survie spécifique au cancer du poumon, les doses moyennes (83,2 à 106 Gy) et modérées-élevées (106 à 146 Gy) semblent être globalement les meilleures options. Pour le sous-groupe des tumeurs de stade T1, les doses moyennes semblent globalement les meilleures, et pour celui des tumeurs de stade T2, les doses moyennes et moyennes-élevées permettent d'obtenir globalement les meilleurs résultats. Bien que la classe des doses moyennes corresponde au quartile 83,2 à 106 Gy, dans les faits, les doses utilisées de cette classe variaient de 94 à 106 Gy (médiane : 100 Gy) selon les études. Pour ce qui est de la classe des doses moyennes-élevées, celles-ci variaient de 110 à 144 Gy (médiane : 113 Gy). Lorsque la toxicité a été considérée, aucune différence significative n'a été observée entre les doses moyennes et moyennes-élevées. Ces données sont concordantes avec celles de l'étude d'Onishi et ses collègues [2004a], effectuée auprès de 245 patients, qui a montré que le taux de survie globale était plus élevé à 3 ans avec l'utilisation de BED₁₀ de 100 Gy ou plus comparativement à des doses moindres (88,4 % contre 69,4 %; p < 0,05).

En conclusion, les BED₁₀ qui semblent donner les meilleurs résultats se situent globalement entre 94 et 106 Gy, et des doses jusqu'à 144 Gy seraient aussi acceptables.

²⁸ La conversion d'une EQD_{2,T} de 65 Gy en BED₁₀ a été réalisée en repérant les études ayant utilisé une EQD_{2,T} d'environ 65 Gy dans le tableau 1 de Van Baardwijk et ses collaborateurs [2012] et en calculant leur BED₁₀ correspondante, à l'aide de la dose par fraction et du nombre de fractions, selon l'équation suivante : $BED_{10} = nd \left(\frac{1+d}{\alpha/\beta} \right)$, où n = nombre de fractions, d = dose par fraction et $\alpha/\beta = 10$.

CONCLUSION

Une revue critique des données probantes sur la SABR a été faite pour le traitement du CPNPC de stade T1-2N0M0 chez des patients inopérables et des patients opérables ainsi que dans le contexte d'une réirradiation thoracique. Le faible niveau des données probantes des études comparant la SABR à la chirurgie ne permet pas d'évaluer adéquatement si la SABR pourrait être une option de traitement acceptable chez les patients opérables. Par conséquent, la lobectomie (pneumonectomie ou lobectomie avec résection bronchique en manchon lorsque plus appropriée) demeure le traitement standard pour les patients opérables et la SABR ne devraient être offerte à ces patients que s'ils refusent le traitement chirurgical. Quant aux patients pour qui la lobectomie comporte un trop grand risque, mais qui sont susceptibles de tolérer une résection sublobaire, aucune étude de qualité ne permet d'orienter définitivement le choix vers le traitement chirurgical ou la SABR. Ce choix doit être discuté en comité des thérapies du cancer, en tenant compte de la sévérité des comorbidités du patient, des avantages et des inconvénients propres à chacun des traitements ainsi que de l'expertise locale. Dans les cas où la SABR se présente comme un traitement de rechange par rapport à la chirurgie, la possibilité d'une atteinte ganglionnaire doit être éliminée avant d'écarter la chirurgie. Pour les patients considérés médicalement comme inopérables, la SABR permet d'obtenir des taux de contrôle local élevés et un gain de survie spécifique au cancer du poumon important, et ce, avec un profil de toxicité acceptable. Les données actuellement disponibles suggèrent avec un niveau de confiance raisonnable que de meilleurs résultats oncologiques sont obtenus avec la SABR qu'avec la RT. La BED₁₀ optimale de radiation à utiliser semble être d'au moins 100 Gy, et certaines preuves suggèrent que des doses très élevées (> 150 Gy) ne seraient pas supérieures ou pourraient même être délétères. Bien que la SABR soit sécuritaire, les données actuellement disponibles suggèrent une plus grande prudence avec les patients présentant une tumeur de localisation centrale, une tumeur de plus grand volume (grand PTV) ou une comorbidité pulmonaire sévère; un ajustement de dose (réduction) ou de fractionnement (augmentation du nombre de fractions) devrait être considéré. Pour les patients ayant reçu une RT thoracique antérieurement, les données actuellement disponibles sont trop fragmentaires pour conclure quant à l'efficacité et à l'innocuité de la SABR; la toxicité potentielle appelle à la prudence. En raison des difficultés particulières d'interprétation des examens radiologiques de suivi et des doses de radiation élevées utilisées, les suivis de la maladie et des toxicités doivent être pris en charge par des médecins ayant une expertise appropriée. Finalement, le fait qu'une proportion appréciable de patients inopérables décèdent de leurs comorbidités plutôt que de leur cancer du poumon rappelle qu'une radiothérapie (SABR ou usuelle) ne devrait pas être offerte aux patients ayant une espérance de vie trop limitée selon le jugement des membres de l'équipe multidisciplinaire.

RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. Pour les patients médicalement opérables atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0, que la chirurgie demeure le traitement standard; les données comparatives sur l'efficacité de la SABR et de la chirurgie sont présentement insuffisantes pour que la SABR soit considérée comme une option équivalente à la chirurgie pour ces patients;
2. Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0²⁹ médicalement inopérables ou pour ceux médicalement opérables mais refusant la chirurgie, que la SABR soit préférée à la radiothérapie externe usuelle (recommandation de grade B);
3. Que la dose biologique équivalente (BED₁₀) totale d'un traitement de SABR soit d'au moins 100 Gy (recommandation de grade B);
4. Pour les patients présentant une tumeur de localisation centrale, une tumeur de grand volume (grand PTV) ou une comorbidité pulmonaire sévère, qu'un ajustement de dose (réduction) ou de fractionnement (augmentation du nombre de fractions) soit apporté (recommandation de grade B);
5. Que l'utilisation de la SABR pour le traitement du CPNPC soit discutée en comité des thérapies du cancer; un traitement de SABR (de même que de radiothérapie externe usuelle) ne devrait pas être envisagé pour les patients qui ont une espérance de vie très limitée au regard de leurs comorbidités (recommandation de grade D).

La littérature actuellement disponible ne permet pas de formuler une recommandation sur la place de la SABR dans un contexte de réirradiation thoracique.

²⁹ Dans les études, une taille tumorale limite de 5 ou 6 cm était fréquemment choisie pour l'inclusion des patients. D'un point de vue pratique, la limite de taille est davantage liée à une augmentation du risque de toxicité en raison du PTV plus grand qu'à une contre-indication liée à la taille tumorale elle-même.

ANNEXE A

Résultats des études sur la radiothérapie externe

Tableau A-1 Tableau sommaire des résultats des études sur la RT*

Étude	n	T1/T2/T3/N1 (%)	Contrôle local				Survie globale				Survie spécifique au cancer			
			1 an	2 ans	3 ans	5 ans	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	1 an	2 ans	3 ans	5 ans
RT-2D														
Fang <i>et al.</i> , 2006	111	51/49/0/0	---	---	---	---	---	47 %	---	10 %	---	62 %	---	29 %
Firat <i>et al.</i> , 2002	50	50/50/0/0	---	---	---	---	---	---	20 %	5 %	---	---	---	---
Hayakawa <i>et al.</i> , 1999	36	n.d.	---	---	---	72 %	---	---	42 %	23 %	---	---	56 %	39 %
Sibley <i>et al.</i> , 1998	141	54/46/0/0	---	---	---	---	---	39 %	---	13 %	---	60 %	---	32 %
Krol <i>et al.</i> , 1996 [†]	108	47/53/0/0	96 %	---	71 %	66 %	75 %	---	31 %	15 %	81 %	---	42 %	31 %
Morita <i>et al.</i> , 1997	149	n.d.	---	---	---	---	77,9 %	---	34,2 %	22,2 %	---	---	---	---
Gauden <i>et al.</i> , 1995 [†]	347	48/52/0/0	---	---	---	---	---	54 %	40 %	27 %	---	---	---	---
RT-3D														
Soliman <i>et al.</i> , 2011 [†]	118	64/34/5/0	---	76,2 %	---	70,1 %	---	51 %	---	23,3 %	---	67,6 %	---	59,8 %
Sandhu <i>et al.</i> , 2009 [†]	102	58/42/0/0	---	---	---	---	---	45 %	34 %	20 %	---	---	---	---
Fang <i>et al.</i> , 2006	85	64/36/0/0	---	---	---	---	---	68 %	---	36 %	---	83 %	---	68 %
San Jose <i>et al.</i> , 2006 [†]	33	9/70/21/6	85,3 %	61,3 %	50,2 %	43,9 %	68,8 %	57,8 %	50,1 %	38,2 %	79,4 %	63,8 %	55,3 %	46,1 %
Bradley <i>et al.</i> , 2003 [†]	56	55/45/0/0	88 %	66 %	63 %	---	73 %	51 %	28 %	---	83 %	68 %	62 %	---
Lagerwaard <i>et al.</i> , 2002 [§]	113	58/42/0/0	85 %	---	43 %	---	71 %	---	25 %	12 %	72 %	---	30 %	---
RT à haute dose (≥ 70 Gy)														
Jeppesen <i>et al.</i> , 2013 [§]	132	34/68/0/0	89 %	---	---	66 %	75 %	---	---	10 %	87 %	---	---	31 %
Watkins <i>et al.</i> , 2010 [§]	98	53/40/7/7	---	53 %	50 %	---	---	47 %	24 %	---	---	55 %	30 %	---
Urbanic <i>et al.</i> , 2006 [†]	34	59/31/10/6	---	48,5 %	---	---	---	50 %	24 %	---	---	---	---	---
Chen <i>et al.</i> , 2006 [†]	28	43/46/11/0	93 %	57 %	52 %	46 %	86 %	61 %	43 %	21 %	89 %	70 %	53 %	35 %

* Critères d'inclusion : années 1995-2013; stade T1-3N0M0 (> 90 % des patients); fractionnement : conventionnel (1,8-2 Gy/fx) ou hypofractionnement (> 2 et ≤ 4 Gy/fx) et critères d'exclusion : RT avec fractionnement accéléré (> 1 fx/jour) en raison du fait que l'organisation des soins au Québec est difficilement compatible avec ce régime.

[†] Administration hypofractionnée.

[‡] Environ le quart des patients ont reçu une dose < 70 Gy.

[§] Administration hypofractionnée pour une proportion des patients.

^{||} Contrôle à l'intérieur du champ d'irradiation.

[¶] Estimation approximative à partir de la courbe de Kaplan-Meier.

Abréviation : Gy : gray; n : nombre de patients; n.d. : non disponible; RT : radiothérapie externe.

Tableau A-2 Tableau sommaire des résultats de l'ensemble des études sur la RT*

Temps	Nombre d'études [†]	n [†]	Médianes des taux répertoriés [‡] (minimum-maximum)		
			Contrôle local	Survie globale	Survie spécifique au cancer
1 an	7	519	89 % (85 %-96 %)	75 % (69 %-86 %)	82 % (72 %-89 %)
2 ans	11	1 153	59 % (49 %-76 %)	51 % (39 %-68 %)	66 % (55 %-83 %)
3 ans	11	1 154	51 % (43 %-71 %)	33 % (20 %-50 %)	53 % (30 %-62 %)
5 ans	14	1 453	66 % (44 %-72 %)	21 % (5 %-38 %)	35 % (29 %-68 %)

* Sommaire réalisé à partir des données du tableau A-1.

[†] Nombre d'études et de patients présentant des données au temps indiqué pour au moins l'un des trois points d'aboutissement rapportés et pour l'ensemble des patients.

[‡] Les valeurs sont les médianes des différents taux rapportés dans les études et elles n'ont pas été pondérées en fonction de la taille des échantillons.

ANNEXE B

Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus, tels des essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques ou encore des essais avec cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels des essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapports de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹Adapté de Cook *et al.*, 1992.

ANNEXE C

Études enregistrées sur *ClinicalTrials.gov*

Une recherche dans la base de données *Clinical Trials* a permis de répertorier 27 études pertinentes pour le présent guide (août 2013).

Tableau C-1 Sommaire des études cliniques répertoriées sur *ClinicalTrials.gov*

Numéro d'identification	Phase	Statut
SABR pour patients inopérables		
NCT01543672 (M11VOL)	I/II	En recrutement
NCT00888823	I/II	En recrutement
NCT00351962	I/II	En recrutement
NCT00591838	I/II	En recrutement
NCT00750269 (RTOG-0813)	I/II	En cours, pas en recrutement
NCT00246181	I/II	En cours, pas en recrutement
NCT00238602 (LUN0008)	I/II	Complétée, ne semble pas publiée
NCT01795521 (EORTC-22113-08113)	II	Pas encore en recrutement
NCT00489008	II	En recrutement
NCT00832780 (INST 0810)	II	En recrutement
NCT00643318 (ACCL001.0)	II	En cours, pas en recrutement
NCT00471835	I/II	Retirée avant recrutement
SABR pour patients opérables		
NCT00551369 (RTOG-0618)	II	En cours, pas en recrutement
SABR contre RT		
NCT01968941 (COG-2013-LUSTRE)	III	Pas encore en recrutement
NCT01014130 (CHISEL)	III	Pas encore en recrutement
NCT01920789 (SPACE)	II randomisée	En cours, pas en recrutement
SABR contre protonthérapie		
NCT01511081	II randomisée	En recrutement
SABR contre chirurgie		
NCT01622621 (Mayo Clinic)	II randomisée	En recrutement
NCT01753414 (POSTILV)	II randomisée	En cours, pas en recrutement
NCT01336894 (ACOSOG Z4099)	III	Arrêtée
NCT00687986 (ROSEL)	III	Arrêtée
NCT00840749 (STARS)	III	Arrêtée
Optimisation SABR (variation dose et fractionnement)		
NCT01463423 (LUN0048)	II	En recrutement
NCT00843726	II randomisée	En recrutement
NCT00960999 (RTOG 0915)	II randomisée	En cours, pas en recrutement
NCT01620034	II randomisée	En cours, pas en recrutement

* Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). RTOG 1021 Broadcasts [site Web]. Disponible à : <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1021&mode=broadcasts&ptid=387>.

Abréviations : SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; RT : radiothérapie externe.

ANNEXE D

Systèmes de stadification

Tableau D-1 Stadification TNM de l'AJCC, 6^e édition

Stade	Description
TX	La tumeur primaire ne peut être évaluée, ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans le septum ou dans les lavages bronchiques, mais non visualisée par imagerie ou bronchoscopie
T0	Aucune évidence de tumeur primaire
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée de tissu pulmonaire ou de la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'envahissement plus proximal que la bronche lobaire* (c'est-à-dire pas dans la bronche principale)
T2	Tumeur présentant l'une des caractéristiques de taille ou d'étendue suivantes : taille > 3 cm dans sa dimension la plus grande; atteinte de la bronche principale, ≥ 2 cm distal à la carène; envahissement de la plèvre viscérale; association à de l'atélectasie ou à une pneumonite obstructive qui s'étend à la région hilare, mais qui n'atteint pas le poumon entier
T3	Tumeur de toute taille qui envahit directement l'une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris les tumeurs à la scissure supérieure), le diaphragme, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal; ou les tumeurs à la bronche principale situées à < 2 cm en distal de la carène, mais sans atteinte de la carène; ou association à de l'atélectasie ou à une pneumonite obstructive du poumon entier
T4	Tumeur de toute taille envahissant l'une des structures suivantes : le médiastin, le cœur, de grands vaisseaux, la trachée, l'œsophage, un corps vertébral, la carène; ou un nodule tumoral séparé situé dans le même lobe; ou une tumeur associée à de l'épanchement pleural malin [†]
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués.
N0	Absence de métastase aux ganglions régionaux
N1	Métastase à un ganglion péribronchique et/ou hilare ipsilatéral (ipsilatéraux) et à un ganglion intrapulmonaire comprenant l'envahissement par extension directe de la tumeur primaire
N2	Métastase à un ganglion médiastinal et/ou sous-carénal ipsilatéral (ipsilatéraux)
N3	Métastase à un ganglion médiastinal contralatéral, hilare contralatéral, scalène ipsilatéral ou contralatéral, ou supraclaviculaire
MX	Les métastases à distance ne peuvent être évaluées.
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence d'une métastase à distance [‡]
Carcinome occulte	TXN0M0
Stade 0	TisN0M0
Stade IA	T1N0M0
Stade IB	T2M0N0
Stade IIA	T1N1M0
Stade IIB	T2N1M0 ou T3N0M0
Stade IIIA	T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 ou T3N2M0
Stade IIIB	Tout T N3M0 ou T4 tout N M0
Stade IV	Tout T tout N M1

Source : Greene *et al.*, 2002.

* Les tumeurs non communes de toute taille dont la composante invasive est limitée à la paroi bronchique, qui peut s'étendre en proximal de la bronche principale, est aussi classée T1.

† La plupart des épanchements pleuraux associés au cancer du poumon sont causés par la tumeur. Cependant, chez certains patients, des examens cytopathologiques multiples sont exempts de cellules tumorales. Dans ces cas, le fluide prélevé n'est pas sanguinolent et il n'est pas un exsudat. Ces patients peuvent être évalués par VATS et biopsie pleurale directe. Lorsque ces éléments et le jugement clinique dictent que l'épanchement n'est pas lié à la tumeur, l'épanchement doit être exclu comme élément de stadification et la maladie du patient devrait être classée T1, T2 ou T3.

‡ La classification M1 inclut les nodules tumoraux séparés, dans un lobe différent (ipsilatéraux ou contralatéraux).

Tableau D-2 Statut de performance de l'OMS/ECOG/Zubrod

Indice fonctionnel	Description
0	Asymptomatique (pleinement actif, capable de mener toutes les activités d'avant la maladie sans restriction)
1	Symptomatique mais complètement ambulatoire (restreint dans les activités physiquement intenses, mais ambulatoire et capable d'un travail léger ou de nature sédentaire, p. ex. entretien ménager léger et travail de bureau)
2	Symptomatique, < 50 % du temps au lit le jour (ambulatoire et capable de soins à lui-même, mais incapable d'accomplir tout travail, sur pied > 50 % du temps éveillé)
3	Symptomatique, > 50 % du temps au lit le jour, mais pas confiné au lit (capacité limitée de soins à lui-même, confiné au lit ou à une chaise > 50 % du temps éveillé)
4	Confiné au lit (incapacité complète, incapable d'aucun soin à lui-même, totalement confiné au lit ou à une chaise)
5	Décès

Source : Oken *et al.*, 1982.

Tableau D-3 Statut de performance de Karnofsky

Indice fonctionnel	Description
100	Normal, aucune plainte, aucun signe de maladie
90	Capable d'une activité normale, peu de symptômes ou de signes de maladie
80	Difficulté dans les activités normales, quelques symptômes ou signes
70	Capable de soins à soi-même, incapacité aux activités normales et au travail
60	Requiert de l'aide, peu prendre soin de la plupart de ses besoins personnels
50	Requiert souvent de l'aide, requiert des soins médicaux fréquemment
40	Impotent, requiert de l'aide et des soins spéciaux
30	Impotent sévère, hospitalisation indiquée mais aucun risque de décès
20	Très malade, requiert hospitalisation d'urgence, requiert des mesures ou un traitement de soutien
10	Moribond, évolution rapide vers le décès
0	Décès

Source : Karnofsky et Burchenal, 1949.

Tableau D-4 Grades de toxicité pulmonaire du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Grade	Précoce	Tardif
0	Aucun changement	Aucun changement
1	Symptômes légers de toux sèche ou dyspnée à l'effort	Asymptomatique ou symptômes légers (toux sèche), signes radiographiques peu apparents
2	Toux persistante nécessitant un agent antitussif/dyspnée à la suite d'un effort minime, mais pas au repos	Fibrose ou pneumonite symptomatique modérée (toux sévère), faible fièvre, signes radiographiques en foyers
3	Toux sévère ne répondant pas à un agent antitussif ou dyspnée au repos/évidence clinique ou radiographique de pneumonite aiguë/oxygène ou stéroïdes peuvent être requis	Fibrose ou pneumonite symptomatique sévère, changements radiographiques denses
4	Insuffisance respiratoire sévère/oxygène en continu ou ventilation assistée	Insuffisance respiratoire sévère/oxygène en continu/ventilation assistée
5	Décès relié directement aux effets précoces des radiations	Décès relié directement aux effets tardifs des radiations

Source : RTOG, 2013.

Tableau D-5 Classification des grades de sévérité de limitation respiratoire de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*

Grade*	Chez les patients présentant un rapport VEMS/CVF < 0,70	
	Descriptif qualitatif	Descriptif quantitatif
1	Légère	VEMS ≥ 80 % que valeur prédite
2	Modérée	50 % ≤ VEMS < 80 % que valeur prédite
3	Sévère	30 % ≤ VEMS < 50 % que valeur prédite
4	Très sévère	VEMS < 30 % que valeur prédite

Source : GOLD, 2013.

* Données basées sur le VEMS mesuré à la suite de la prise d'un bronchodilatateur.

Abréviations : CVF : capacité vitale forcée; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

Tableau D-6 Indice de comorbidité de Charlson

Pondération*	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
2	Diabète
	Hémiplégie (vasculaire et autres)
	Insuffisance rénale modérée à terminale (créatinine > 30 mg/L)
	Diabète compliqué
	Tumeur solide
3	Leucémie
	Lymphome
	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans SIDA)

Pondération à l'âge	Âge
1	50-59 ans
2	60-69 ans
3	70-79 ans
4	80-89 ans
5	90-99 ans

Source : De Decker, 2009.

* Le score est déterminé en additionnant les points pondérés.

Indice de comorbidité *Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27)*

Pour des raisons d'espace, le système de classification ACE-27 n'est pas présenté ici. Le lecteur est invité à se référer au site Web du RTOG à l'adresse suivante :

<http://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=oClatCMufRA%3D&tabid=290>.

RÉFÉRENCES

- Alberta Health Services (AHS). Non-small cell lung cancer stage I. Edmonton, AB : AHS; 2011a.
Disponible à : <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu001-nsclc-stage1.pdf>.
- Alberta Health Services (AHS). Non-small cell lung cancer stage II. Edmonton, AB : AHS; 2011b.
Disponible à : <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu002-nsclc-stage2.pdf>.
- Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat Oncol* 2010;5:81.
- Balagamwala EH, Chao ST, Suh JH. Principles of radiobiology of stereotactic radiosurgery and clinical applications in the central nervous system. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11(1):3-13.
- 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(20):3290-6.
- Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Gagliardi G, Lax I, Wennberg B, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer – A first report of toxicity related to COPD/CVD in a non-randomized prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2008;88(3):359-67.
- Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010;37(8):4078-101.
- Bondiau PY, Doyen J, Mammar H, Thariat J, Castelli J, Benezery K, Rucka G. Réirradiation des tumeurs du rachis et du poumon par CyberKnife®. *Cancer Radiother* 2010;14(6-7):438-41.
- Bradley JD, Wahab S, Lockett MA, Perez CA, Purdy JA. Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with Stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):342-7.
- Bral S, Gevaert T, Linthout N, Versmessen H, Collen C, Engels B, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: Results of a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(5):1343-9.
- Buyyounouski MK, Balter P, Lewis B, D'Ambrosio DJ, Dilling TJ, Miller RC, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: Report of the ASTRO Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):3-10.
- Chen M, Hayman JA, Ten Haken RK, Tatro D, Fernando S, Kong FM. Long-term results of high-dose conformal radiotherapy for patients with medically inoperable T1-3N0 non-small-cell lung cancer: Is low incidence of regional failure due to incidental nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):120-6.
- Cheung P, Faria S, Ahmed S, Chabot P, Greenland J, Kurien E, et al. A phase II study of accelerated hypofractionated 3-dimensional conformal radiation therapy for inoperable T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3S):S47-S48.

- Collins BT, Vahdat S, Erickson K, Collins SP, Suy S, Yu X, et al. Radical cyberknife radiosurgery with tumor tracking: An effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2009;2:1.
- Collins BT, Erickson K, Reichner CA, Collins SP, Gagnon GJ, Dieterich S, et al. Radical stereotactic radiosurgery with real-time tumor motion tracking in the treatment of small peripheral lung tumors. *Radiat Oncol* 2007;2:39.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2014. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2014. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canada%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-FR.pdf>.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4 Suppl):305S-311S.
- Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naqa I, Zoole J, Krupnick AS, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(2):377-86.
- Dahele M, Brade A, Pearson S, Bezjak A. Stereotactic radiation therapy for inoperable, early-stage non-small-cell lung cancer. *CMAJ* 2009;180(13):1326-8.
- De Decker L. L'indice de co-morbidité de Charlson. *Ann Gerontol* 2009;2(3):159-60.
- Donington J, Ferguson M, Mazzone P, Handy J Jr, Schuchert M, Fernando H, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2012;142(6):1620-35.
- Ebbert JO, Chhatwani L, Aubry MC, Wampfler J, Stoddard S, Zhang F, et al. Clinical features of bronchioloalveolar carcinoma with new histologic and staging definitions. *J Thorac Oncol* 2010;5(8):1213-20.
- Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, Timmerman R. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: Four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):677-82.
- Fang LC, Komaki R, Allen P, Guerrero T, Mohan R, Cox JD. Comparison of outcomes for patients with medically inoperable Stage I non-small-cell lung cancer treated with two-dimensional vs. three-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):108-16.
- Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(4):1047-57.
- Fukumoto S, Shirato H, Shimzu S, Ogura S, Onimaru R, Kitamura K, et al. Small-volume image-guided radiotherapy using hypofractionated, coplanar, and noncoplanar multiple fields for patients with inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinomas. *Cancer* 2002;95(7):1546-53.
- Gauden S, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1995;108(5):1278-82.
- Gewanter RM, Rosenzweig KE, Chang JY, Decker R, Dubey S, Kong FM, et al. ACR Appropriateness Criteria. Nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: Good performance status/definitive intent. *Curr Probl Cancer* 2010;34(3):228-49.

- Girard N et Mornex F. Radiothérapie stéréotaxique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules : d'un concept à une réalité clinique. Actualités en 2011. *Cancer Radiother* 2011;15(6-7):522-6.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). At-a-glance outpatient management reference for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Vancouver, WA : GOLD; 2013. Disponible à : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_AtAGlance_2013.pdf.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):706-14.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. *AJCC cancer staging manual*. 6^e éd. New York, NY : Springer; 2002.
- Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, Kestin LL, Werner-Wasik M, Yan D, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7(9):1382-93.
- Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(6):928-35.
- Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010;95(1):32-40.
- Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, Nakayama Y, Furuta M, Sakurai H, et al. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;26(3):137-42.
- Heinzerling JH, Kavanagh B, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiation therapy for primary lung tumors. *Cancer J* 2011;17(1):28-32.
- Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359(13):1367-80.
- Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, Hoekstra OS. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: Validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005;128(4):2490-6.
- Hiraoka M et Nagata Y. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: The Japanese experience. *Int J Clin Oncol* 2004;9(5):352-5.
- Hiraoka M, Matsuo Y, Takayama K. Stereotactic body radiation therapy for lung cancer: Achievements and perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(9):846-54.
- Hof H, Muentner M, Oetzel D, Hoess A, Debus J, Herfarth K. Stereotactic single-dose radiotherapy (radiosurgery) of early stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Cancer* 2007;110(1):148-55.
- Hof H, Herfarth KK, Muentner M, Hoess A, Motsch J, Wannemacher M, Debus JJ. Stereotactic single-dose radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):335-41.

- Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e278S-313S.
- Hoyer M, Roed H, Hansen AT, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):S128-S135.
- Hurkmans CW, Cuijpers JP, Lagerwaard FJ, Widder J, van der Heide UA, Schuring D, Senan S. Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: Report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiat Oncol* 2009;4:1.
- Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, Takeda A, Onishi H, Nagata Y, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):683-7.
- Jeppesen SS, Schytte T, Jensen HR, Brink C, Hansen O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: An updated retrospective study on local failure and survival rates. *Acta Oncol* 2013;52(7):1552-8.
- Karnofsky DA et Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Dans : MacLeod CM, réd. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York, NY : Columbia University Press; 1949 : 191-205.
- Kelly P, Balter PA, Rebuena N, Sharp HJ, Liao Z, Komaki R, Chang JY. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(5):1387-93.
- Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takahashi C, et al. A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2007;85(3):429-34.
- Krol AD, Aussems P, Noordijk EM, Hermans J, Leer JW. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: Could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(2):297-302.
- Kulesza P, Ramchandran K, Patel JD. Emerging concepts in the pathology and molecular biology of advanced non-small cell lung cancer. *Am J Clin Pathol* 2011;136(2):228-38.
- Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):348-53.
- Lagerwaard FJ, Senan S, van Meerbeek JP, Graveland WJ. Has 3-D conformal radiotherapy (3D CRT) improved the local tumour control for stage I non-small cell lung cancer? *Radiother Oncol* 2002;63(2):151-7.
- Langendijk JA, Aaronson NK, de Jong JM, ten Velde GP, Muller MJ, Slotman BJ, Wouters EF. Quality of life after curative radiotherapy in Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):847-53.
- Levivier M, Gevaert T, Negretti L. Gamma Knife, CyberKnife, TomoTherapy: Gadgets or useful tools? *Curr Opin Neurol* 2011;24(6):616-25.

- Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65(Suppl 3):iii1-27.
- Liu H, Zhang X, Vinogradskiy YY, Swisher SG, Komaki R, Chang JY. Predicting radiation pneumonitis after stereotactic ablative radiation therapy in patients previously treated with conventional thoracic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(4):1017-23.
- Loo BW, Chang JY, Dawson LA, Kavanagh BD, Koong AC, Senan S, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy: What's in a name? *Pract Radiat Oncol* 2011;1(1):38-9.
- Loo BW Jr. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for lung cancer: What does the future hold? *J Thorac Dis* 2011;3(3):150-2.
- Mantel F, Flentje M, Guckenberger M. Stereotactic body radiation therapy in the re-irradiation situation – A review. *Radiat Oncol* 2013;8:7.
- Midthun DE et Jett JR. Update on screening for lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(3):233-40.
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83(5):584-94.
- Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, Nishio M, Sakai K, Tamaki Y, et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: A retrospective analysis of 149 patients. *Radiother Oncol* 1997;42(1):31-6.
- Nagano T, Kotani Y, Fujii O, Demizu Y, Niwa Y, Ohno Y, et al. A case of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after proton beam therapy for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(10):965-9.
- Nagata Y, Wulf J, Lax I, Timmerman R, Zimmermann F, Stojkovski I, Jeremic B. Stereotactic radiotherapy of primary lung cancer and other targets: Results of consultant meeting of the International Atomic Energy Agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(3):660-9.
- Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, Narita Y, Matsuo Y, Norihisa Y, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(2):343-7.
- Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1427-31.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology – v.2.2014: Non-small cell lung cancer. Fort Washington, PA : NCCN; 2014. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The diagnosis and treatment of lung cancer. NICE Clinical guideline 121. Manchester, Royaume-Uni : NICE; 2011. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13465/54202/54202.pdf>.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
- Onishi H, Nagata S, Hiraoka M, Kokubo Y, Karasawa K, Shioyama Y, et al. When is SBRT best? *J Thorac Oncol* 2011a;6(Suppl 2):S262-S263 [abstract PC02.3].

- Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011b;81(5):1352-8.
- Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004a;101(7):1623-31.
- Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, Tanaka S, Sano N, Marino K, et al. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: Patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer* 2004b;45(1):45-55.
- Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol* 2010;21(4):692-706.
- Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: Stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1149-56.
- Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman B, Senan S. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: A population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol* 2011;101(2):240-4.
- Pan H, Simpson DR, Mell LK, Mundt AJ, Lawson JD. A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States. *Cancer* 2011;117(19):4566-72.
- Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). RTOG/EORTC acute or late radiation morbidity scoring criteria [site Web]. Philadelphia, PA : RTOG; 2013. Disponible à : <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.
- Ramella S, Maranzano E, Frata P, Mantovani C, Lazzari G, Menichelli C, et al. Radiotherapy in Italy for non-small cell lung cancer: Patterns of care survey. *Tumori* 2012;98(1):66-78.
- Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: Implications for early detection. *Chest* 2007;132(1):193-9.
- Reyngold M, Wu AJ, McLane A, Zhang Z, Hsu M, Stein NF, et al. Toxicity and outcomes of thoracic re-irradiation using stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiat Oncol* 2013;8:99.
- Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2010;68(1):72-7.
- Robinson CG, DeWees TA, El Naqa IM, Creach KM, Olsen JR, Crabtree TD, et al. Patterns of failure after stereotactic body radiation therapy or lobar resection for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8(2):192-201.
- Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, Purdie TG, Swaminath A, Pantarotto J, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(9):629-39.

- San Jose S, Arnaiz MD, Lucas A, Navarro V, Serrano G, Zaderazjko M, et al. Radiation therapy alone in elderly with early stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;52(2):149-54.
- Sandhu AP, Messer K, Fuster MM, Ahmad E, Pu M, Bazhenova L, et al. Definitive radiation therapy for stage I non-small-cell lung carcinoma: Institutional experience with contemporary conformal planning. *Clin Lung Cancer* 2009;10(6):433-7.
- Scorsetti M, Navarria P, Facchetti A, Lattuada P, Urso G, Mirandola A, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy in the treatment of inoperable early-stage lung cancer. *Anticancer Res* 2007;27(5B):3615-9.
- Shibamoto Y, Hashizume C, Baba F, Ayakawa S, Manabe Y, Nagai A, et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I nonsmall cell lung cancer: A multicenter study. *Cancer* 2012;118(8):2078-84.
- Shirata Y, Jingu K, Koto M, Kubozono M, Takeda K, Sugawara T, et al. Prognostic factors for local control of stage I non-small cell lung cancer in stereotactic radiotherapy: A retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2012;7:182.
- Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1060-70.
- Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, Anscher MS, Prosnitz LR. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: The Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):149-54.
- Soldà F, Lodge M, Ashley S, Whittington A, Goldstraw P, Brada M. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; Systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol* 2013;109(1):1-7.
- Soliman H, Cheung P, Yeung L, Poon I, Balogh J, Barbera L, et al. Accelerated hypofractionated radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: Long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):459-65.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157(8):849-55.
- Takeda A, Kunieda E, Sanuki N, Aoki Y, Oku Y, Handa H. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for solitary pulmonary nodules clinically diagnosed as lung cancer with no pathological confirmation: Comparison with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;77(1):77-82.
- Takeda A, Enomoto T, Sanuki N, Nakajima T, Takeda T, Sayama K, Kunieda E. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med* 2008;26(8):504-7.
- Taremi M, Hope A, Dahele M, Pearson S, Fung S, Purdie T, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: Prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):967-73.
- Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303(11):1070-6.

- Timmerman R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Ibbott G, Martin E, et al. Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using stereotactic body radiation therapy in lung cancer. *Acta Oncol* 2006a;45(7):779-86.
- Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006b;24(30):4833-9.
- Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011;32(4):669-92.
- Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: A 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):666-70.
- Urbanic JJ, Turrisi AT 3rd, Sharma AK, Silvestri GA, Williams TE, Vanek KN, Sherman CA. Conformal high dose external radiation therapy, 80.5 Gy, alone for medically inoperable non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *J Thorac Oncol* 2006;1(2):112-9.
- Vahdat S, Oermann EK, Collins SP, Yu X, Abedalthagafi M, Debrito P, et al. CyberKnife radiosurgery for inoperable stage IA non-small cell lung cancer: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography serial tumor response assessment. *J Hematol Oncol* 2010;3:6.
- Van Baardwijk A, Tome WA, van Elmpt W, Bentzen SM, Reymen B, Wanders R, et al. Is high-dose stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) overkill? A systematic review. *Radiother Oncol* 2012;105(2):145-9.
- Van der Voort van Zyp NC, Prevost JB, van der Holt B, Braat C, van Klaveren RJ, Pattynama PM, et al. Quality of life after stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):31-7.
- Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi89-98.
- Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, Medford-Davis L, Liss A, Shelkey J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer* 2013;119(15):2683-91.
- Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, Rodrigues G, Lagerwaard FJ, van der Elst A, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): Outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann Oncol* 2013;24(6):1543-8.
- Videtic GM, Reddy CA, Sorenson L. A prospective study of quality of life including fatigue and pulmonary function after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *Support Care Cancer* 2012;21(1):211-8.
- Watkins JM, Wahlquist AE, Zauls AJ, Fields EC, Garrett-Mayer E, Agüero EG, et al. High-dose fractionated radiotherapy to 80 Gy for stage I-II medically inoperable non-small-cell lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54(6):554-61.

Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e291-7.

Yoon SM, Choi EK, Lee SW, Yi BY, Ahn SD, Shin SS, et al. Clinical results of stereotactic body frame based fractionated radiation therapy for primary or metastatic thoracic tumors. *Acta Oncol* 2006;45(8):1108-14.

Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e305-16.

Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U, Molls M. Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol* 2006;45(7):796-801.