

Université de Montréal

**Traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules par  
radiothérapie stéréotaxique d'ablation**

par  
Dominique Mathieu

Département de sciences biomédicales  
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)  
en

Mars, 2016

© Dominique Mathieu, 2016.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

**Traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules par  
radiothérapie stéréotaxique d'ablation**

présenté par:

Dominique Mathieu

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Francis Rodier, Ph.D.	président-rapporteur
Édith Fillion, M.D.	directeur de recherche
Jean-François Carrier, Ph.D.	codirecteur
Moishe Liberman, M.D.	membre du jury

Mémoire accepté le: 29 mars 2016

## RÉSUMÉ

Les néoplasies pulmonaires demeurent la première cause de décès par cancer au Québec représentant près de 6000 décès par année. Au cours des dernières années, la radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR) s'est imposée comme un traitement alternatif à la résection anatomique pour les patients inopérables atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules de stade précoce. Il s'agit d'une modalité de traitement qui permet d'administrer des doses élevées, typiquement 30-60 Gy en 1-8 fractions, dans le but de cibler précisément le volume de traitement tout en épargnant les tissus sains. Le Centre Hospitalier de l'Université de Montréal s'est muni en 2009 d'un appareil de SABR de fine pointe, le CyberKnife™ (CK), un accélérateur linéaire produisant un faisceau de photons de 6 MV dirigé par un bras robotisé, permettant d'administrer des traitements non-coplanaires avec une précision infra-millimétrique.

Ce mémoire est dédié à la caractérisation de certains enjeux cliniques et physiques associés au traitement par CK. Il s'articule autour de deux articles scientifiques revus par les pairs. D'une part, une étude prospective clinique présentant les avantages de la SABR pulmonaire, une technique qui offre un excellent contrôle tumoral à long terme et aide au maintien de la qualité de vie et de la fonction pulmonaire. D'autre part, une étude de physique médicale illustrant les limites de l'acquisition d'images tomographiques en auto-rétention respiratoire lors de la planification de traitement par CK.

**Mots clés: Radiothérapie stéréotaxique d'ablation, CyberKnife™, cancer du poumon non à petites cellules, qualité de vie, fonction pulmonaire, planification de traitement, Abches.**

## ABSTRACT

Lung neoplasia remains the leading cause of cancer death accounting for nearly 6,000 deaths per year in Quebec. In recent years, stereotactic ablative radiotherapy (SABR) has emerged as an alternative treatment to anatomical resection for inoperable patients suffering from early stage non-small cell lung cancer. This technique can deliver highly focused doses such as 30-60 Gy in 1-8 fractions in order to target precisely the treatment volume while sparing healthy tissue. In 2009, the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal acquired a robotic SABR apparatus, the CyberKnife™ (CK), a linear accelerator mounted on a moving arm producing non-coplanar photon beams of 6 MV with millimetric precision.

This thesis presents two scientific peer reviewed articles addressing some clinical and physical challenges with CK. On one hand, a clinical prospective study reporting the advantages of lung SABR, a technic that offers excellent long-term tumor control and helps maintain the quality of life and lung function. On the other hand, a medical physics study exposing the limits of computed tomography scan acquisition in breath-holding for CK treatment planning.

**Keywords: Stereotactic ablative radiotherapy, CyberKnife™, non-small cells lung cancer, quality of life, pulmonary function, treatment planning, Abches.**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> . . . . .	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> . . . . .	<b>iv</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> . . . . .	<b>v</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> . . . . .	<b>vii</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> . . . . .	<b>viii</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> . . . . .	<b>x</b>
<b>LISTE DES SIGLES</b> . . . . .	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION</b> . . . . .	<b>3</b>
<b>CHAPITRE 2 : CANCER DU POUMON</b> . . . . .	<b>7</b>
2.1 Épidémiologie . . . . .	7
2.2 Facteurs de risques . . . . .	7
2.3 Dépistage, diagnostic et investigation . . . . .	9
2.4 Types histologiques . . . . .	10
2.5 Classification TNM . . . . .	13
2.6 Risque chirurgical . . . . .	15
2.7 Traitement . . . . .	16
<b>CHAPITRE 3 : RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE</b> . . . . .	<b>18</b>
3.1 Définition . . . . .	18
3.2 Planification de traitement . . . . .	19
3.3 CyberKnife . . . . .	22
3.4 Essais cliniques . . . . .	24
<b>CHAPITRE 4 : PREMIER ARTICLE</b> . . . . .	<b>26</b>

<b>CHAPITRE 5 :</b>	<b>DEUXIÈME ARTICLE . . . . .</b>	<b>43</b>
<b>CHAPITRE 6 :</b>	<b>DISCUSSION GÉNÉRALE . . . . .</b>	<b>54</b>
<b>CHAPITRE 7 :</b>	<b>CONCLUSION . . . . .</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE . . . . .</b>		<b>61</b>

## LISTE DES TABLEAUX

2.I	Facteurs de risque du cancer du poumon . . . . .	8
2.II	Caractéristiques histologiques du cancer du poumon . . . . .	13
2.III	Classification TNM - Tumeurs . . . . .	14
2.IV	Classification TNM - Adénopathies . . . . .	15
2.V	Classification TNM - Métastases . . . . .	15
3.I	Résultats cliniques comparant SABR et radiothérapie conventionnelle . .	25
4.I	Caractéristiques cliniques de la cohorte . . . . .	33
4.II	Scores de qualité de vie et de fonction pulmonaire de référence . . . . .	34
5.I	Caractéristiques cliniques de la cohorte . . . . .	46
5.II	Résultats des recalages rigides . . . . .	48
6.I	Études prospectives adressant la qualité de vie post SABR . . . . .	54

## LISTE DES FIGURES

1.1	Représentation du CK . . . . .	4
2.1	Algorithme d'investigation d'un nodule pulmonaire isolé . . . . .	10
2.2	Aspects microscopiques des CPNPCs . . . . .	11
2.3	Aspects microscopiques des CPPCs . . . . .	12
3.1	Plan de traitement en SABR pulmonaire . . . . .	20
3.2	Principe du CT4D avec reconstruction en phase . . . . .	21
3.3	Composantes du CK . . . . .	22
3.4	Méthodes d'asservissement à la respiration avec CK . . . . .	23
4.1	Variation des scores QLQ-C30 pour la qualité de vie globale et les échelles fonctionnelles . . . . .	35
4.2	Variation des scores QLQ-C30 et QLQ-LC13 relatifs aux symptômes . . . . .	36
4.3	Variation des tests de fonction respiratoire . . . . .	37
4.4	Courbes de survie Kaplan-Meier . . . . .	39
5.1	Images 4D de l'excursion naturelle de la tumeur et du scan BH . . . . .	49
5.2	Image d'un scan BH marginal . . . . .	51
5.3	Isodoses de traitement d'un scan BH marginal . . . . .	52

*À ma famille,*

## REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier mes directeurs de recherche, les docteurs Édith Filion et Jean-François Carrier, pour leur confiance sans borne tout au long des dernières années ainsi que leur encadrement rigoureux. Merci à Édith Filion qui m'a permis d'aboutir à ce travail et qui m'a transmis de nombreuses connaissances tant sur les plans clinique qu'humain. Merci également à Jean-François Carrier qui m'a initié à la physique médicale il y a déjà cinq ans, en tant que stagiaire en physique, et qui m'a toujours encouragé à poursuivre mes recherches par la suite. Je remercie aussi les docteurs Marie-Pierre Campeau et Houda Bahig qui ont également consacré temps et énergie à mon avancement avec disponibilité et intérêt. J'espère que cette collaboration se poursuivra dans les années à venir.

J'aimerais témoigner ma reconnaissance aux équipes médicales qui m'ont permis de poursuivre mes études jusqu'à ce point, notamment :

- Les radio-oncologues : Docteurs Louise Lambert, David Roberge et Toni Vu.
- Les physiciens médicaux : Stéphane Bedwani, Danis Blais, Karim Boudam, Robert Doucet, Yuji Kamio, Charles Martel et Karim Zerouali.

Finalement, je remercie mes parents Marie-Hélène Mathieu et Luc Brissette ainsi que ma conjointe Maude Pelletier pour leur soutien indéfectible. J'ai été entouré depuis toujours de tout l'amour que l'on peut souhaiter.

## AVANT-PROPOS

Découlant des travaux de ce mémoire, deux articles sont parus dans des revues scientifiques dont le contenu a été évalué par un comité de pairs. Le présent mémoire inclut intégralement ces articles dans leur langue de publication aux chapitres 4 et 5. Une autorisation d'utilisation des figures au sein du mémoire a été obtenue auprès des éditeurs et incluse à l'Annexe A. Les articles, abrégés, présentations orale et d'affiche sont disponibles à l'adresse suivante pour consultation exclusive : [www.webdepot.umontreal.ca/Usagers/p0900472/MonDepotPublic](http://www.webdepot.umontreal.ca/Usagers/p0900472/MonDepotPublic)

### Articles

#### Chapitre 4

Titre : Long-term quality of life in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with robotic stereotactic ablative radiation therapy

Auteurs : **Dominique Mathieu**, Marie-Pierre Campeau, Houda Bahig, Sandra Larrivée, Toni Vu, Louise Lambert, Caroline Lavoie, David Roberge, Robert Doucet, Jean-François Carrier, Andrei Gorgos, Bernard Fortin, Edith Filion

Journal : Practical radiation oncology

Date : Reçu le 7 octobre 2014, accepté pour publication le 12 décembre 2014, publié le 2 juillet 2015.

DOI : 10.1016/j.prro.2014.12.002

Citations : Cité 3 fois selon Google Scholar en date du 11 janvier 2016.

Contribution : Cueillette et analyse des données. Analyse statistique en collaboration avec Sandra Larrivée, biostatisticienne. Rédaction du manuscrit. Chacun des co-auteurs a contribué à la révision du manuscrit. La contribution détaillée des auteurs est présentée à l'Annexe B.

#### Chapitre 5

Titre : Accuracy of breath-hold CT in treatment planning for lung stereotactic ablative radiotherapy

Auteurs : **Dominique Mathieu**, Charles Martel, Marie-Pierre Campeau, Edith Filion, David Roberge, Houda Bahig, Toni Vu, Louise Lambert, Karim Boudam, Jean-François Carrier

Journal : Cureus

Date : Reçu le 28 novembre 2014, accepté pour publication le 19 décembre 2014, publié le 22 décembre 2014.

DOI : 10.7759/cureus.236

Contribution : Élaboration de la méthodologie avec Charles Martel, physicien médical. Cueillette et analyse des données. Analyse statistique en collaboration avec Jean-François Carrier, physicien médical. Rédaction du manuscrit. Chacun des co-auteurs a contribué à la révision du manuscrit. La contribution détaillée des auteurs est présentée à l'Annexe B.

### Présentations orales

1. **Dominique Mathieu**, Marie-Pierre Campeau, Houda Bahig, Louise Lambert, Toni Vu, Sandra Larrivée, Jean-François Carrier, Edith Filion. Qualité de vie et fonction pulmonaire chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules de stade précoce traités par CyberKnife. Congrès de l'Association des radio-oncologues du Québec, Montréal, Canada, 2015-05-30.
2. Ziad Fawaz, **Dominique Mathieu**, Laura Masucci, Louise Lambert, Marie-Pierre Campeau, Toni Vu, David Roberge, Jean-François Carrier, Edith Filion. Intrafraction CBCT imaging evaluation during SBRT for lung tumors and metastatic tumors to the spine. Canadian Association of Radiation Oncology Annual Scientific Meeting, St-John's, Canada, 2014-08-25.
3. **Dominique Mathieu**, Charles Martel, Marie-Pierre Campeau, Édith Filion, Toni Vu, Jean-François Carrier. Breath-hold CT for lung treatment planning. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy Scientific Meeting, San Diego, États-Unis, 2013-02-21.

### Présentations d'affiches

1. **Dominique Mathieu**, Marie-Pierre Campeau, Houda Bahig, Louise Lambert, Toni Vu, Sandra Larrivée, Jean-François Carrier, Edith Filion. Stereotactic ablative radiotherapy for early stage lung cancer : excellent disease control while maintaining quality of life

- and pulmonary function. Canadian Society for Clinical Investigation Annual Meeting, Toronto, Canada, 2014-11-25.
2. Ziad Fawaz, **Dominique Mathieu**, Laura Masucci, Louise Lambert, Marie-Pierre Campeau, Toni Vu, David Roberge, Jean-François Carrier, Charles Martel, Robert Doucet, Edith Filion. CBCT imaging evaluation during SABR. American Society for Radiation Oncology Annual Meeting, San Francisco, États-Unis, 2014-09-15.
  3. **Dominique Mathieu**, Houda Bahig, Marie-Pierre Campeau, Louise Lambert, Toni Vu, Jean-François Carrier, Edith Filion. How are we doing in terms of quality of life and pulmonary function for early stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic ablative radiation therapy? Ontario Thoracic Cancer Conference, Niagara-on-the-Lake, Canada, 2014-04-25.
  4. **Dominique Mathieu**, Charles Martel, Marie-Pierre Campeau, Édith Filion, Toni Vu, Jean-François Carrier. Accuracy of breath-hold CT and treatment planning for lung SBRT. Stereotactic Radiosurgery (SRS) and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Scientific Meeting, San Diego, États-Unis, 2013-02-21.

## LISTE DES SIGLES

- 3D** Trois dimensions
- 4D** Quatre dimensions (3D + temps)
- ADN** Acide désoxyribonucléique
- BH** Breath-hold  
*Auto-rétention*
- CARO** Canadian Association of Radiation Oncology  
*Association Canadienne de Radio-oncologie*
- CHEST** American College of Chest Physicians
- CHUM** Centre hospitalier de l'Université de Montréal
- CK** CyberKnife™
- CPNPC** Cancer du poumon non à petites cellules
- CPPC** Cancer du poumon à petites cellules
- CT** Computed tomography  
*Tomodensitométrie*
- CTCAE** Common Terminology Criteria for Adverse Events  
*Critères communs de terminologie pour les événements indésirables*
- CTV** Clinical tumor volume  
*Volume tumoral clinique*
- DLCO** Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide  
*Capacité de diffusion pulmonaire au monoxyde de carbone*
- DRR** Digitally reconstructed radiograph  
*Radiographie reconstruite numériquement*
- DVH** Dose-volume histogram  
*Histogramme dose-volume*
- EORTC** European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
*Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement contre le Cancer*
- FACT-L** Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung
- GTV** Gross tumor volume  
*Volume tumoral macroscopique*

<b>Gy</b>	Gray
<b>IASLC</b>	International Association for the Study of Lung Cancer <i>Association internationale pour l'étude du cancer du poumon</i>
<b>IGRT</b>	Image guided radiation therapy <i>Radiothérapie guidée par l'image</i>
<b>INESSS</b>	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
<b>ITV</b>	Internal target volume <i>Volume cible interne</i>
<b>Linac</b>	Linear accelerator <i>Accélérateur linéaire</i>
<b>MC</b>	Monte Carlo
<b>MCV</b>	Maladie cardiovasculaire
<b>MPOC</b>	Maladie pulmonaire obstructive chronique
<b>NLST</b>	National Lung Screening Trial <i>Essai national de dépistage du cancer du poumon</i>
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PTV</b>	Planning target volume <i>Volume cible de planification</i>
<b>QV</b>	Qualité de vie
<b>ROI</b>	Region of interest <i>Région d'intérêt</i>
<b>RT</b>	Ray-tracing <i>Tracé de faisceaux</i>
<b>RX</b>	Rayons X
<b>SABR</b>	Stereotactic ablative radiotherapy <i>Radiothérapie stéréotaxique d'ablation</i>
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positrons
<b>TFR</b>	Test de fonction respiratoire
<b>TNM</b>	Système de classification <i>tumor, node, metastasis</i>
<b>UCSD</b>	Université de la Californie à San-Diego
<b>VEMS</b>	Volume expiratoire maximal par seconde
<b>VO2max</b>	Consommation maximale d'oxygène

# CHAPITRE 1

## INTRODUCTION

Les néoplasies pulmonaires sont la première cause de décès par cancer tant chez l'homme que la femme en Amérique du Nord. En 2014, plus de huit mille nouveaux cas ont été diagnostiqués au Québec et près de six mille décès ont été rapportés [1]. Parmi les types histopathologiques, le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) est le plus fréquent et représente près de 85% des cancers pulmonaires diagnostiqués [2, 3]. Près de 20% des patients affectés d'un CPNPC présentent une maladie de stade précoce, c'est-à-dire une tumeur pulmonaire primaire sans atteinte ganglionnaire ou métastatique [4]. Pour ces patients, le traitement chirurgical demeure l'option thérapeutique privilégiée permettant un contrôle locorégional avoisinant 90% et une survie globale à 5 ans, entre 50% à 70% [5, 6]. Cependant, plusieurs patients présentent, lors du diagnostic, une maladie localement avancée avec ou sans atteinte métastatique, les rendant non éligibles à une résection oncologique [7]. De plus, jusqu'à 60% des patients atteints d'un cancer pulmonaire de stade précoce présentent des comorbidités sévères et une altération significative des fonctions respiratoires rendant l'option chirurgicale cliniquement impraticable [8]. Auparavant, ces patients étaient admissibles à une radiothérapie classique consistant à une trentaine de séances de traitement de 1,8 à 2 Gy [9]. En plus d'imposer un schéma de fractionnement de longue durée, cette technique permet un contrôle local sous optimal variant de 30% à 60% et une survie globale à 5 ans de 15% à 30% [10].

Au cours de la dernière décennie, la radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR) s'est avérée un traitement de choix pour les patients atteints d'un CPNPC de stade précoce non opérable. Il s'agit d'une modalité de radiothérapie externe utilisant de multiples faisceaux convergents guidés par un système de positionnement précis et consistant à peu de séances, typiquement 1 à 8 traitements [11]. Lors des séances d'irradiation, l'appareil de SABR assure la conformité du traitement via l'acquisition d'images radiologiques. Cette radiothérapie guidée par l'image (IGRT) permet de localiser avec précision la zone à traiter, de réduire les volumes cibles tout en épargnant les tissus sains et d'irradier la tumeur à haute dose afin d'augmenter l'efficacité biologique [12]. Au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), les traitements de SABR pulmonaire sont fractionnés en 3 à 5 séances à 2 jours d'intervalle pour une dose totale

de 50 à 60 Gy. En plus de réduire considérablement les temps de traitement, la SABR permet d'obtenir un contrôle tumoral local entre 85% et 95% à 5 ans et de réduire les effets secondaires délétères souvent observés après une radiothérapie conventionnelle [13]. En plus d'augmenter le contrôle local, la SABR se compare avantageusement à la radiothérapie conventionnelle en terme de survie, avec à 3 ans une survie globale de 57% et une survie spécifique de 82% [14].

Depuis août 2009, le CHUM dispose d'un appareil de SABR de fine pointe, le CyberKnife™ (Accuray, Sunnyvale, CA). Il s'agit d'un accélérateur linéaire produisant un faisceau de photons de 6 MV articulé sur un bras robotisé permettant d'administrer des traitements non-coplanaires avec une précision infra-millimétrique [15].



Figure 1.1 – Représentation du CK, image fournie par le fabricant Accuray

Le CyberKnife™ (CK) est doté d'un système d'imagerie par rayons X (RX) qui génère des clichés orthogonaux durant le traitement assurant ainsi un positionnement et une irradiation conformes. De plus, après l'implantation de marqueurs radio-opaques ou via un repérage direct

par densité tissulaire, cet appareil peut modéliser en temps réel le déplacement de la tumeur durant le cycle respiratoire afin d'irradier le volume cible en continu [16]. Depuis son implantation au département de radio-oncologie, le CHUM est devenu un centre de référence pour la SABR pulmonaire si bien qu'à ce jour, plus de 550 patients atteints d'un CPNPC ont été traités par CK.

### **Problématique - Volet clinique**

Les comorbidités reliées au tabagisme telles la maladie cardiovasculaire (MCV) et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) sont très fréquentes chez les patients référés pour une SABR. En effet, la réduction de la fonction respiratoire observée chez les patients MPOC avec emphysème demeure la contre-indication la plus fréquente à la chirurgie [5]. Chez une population dont l'état de santé est aussi précaire, le traitement par SABR doit non seulement viser un contrôle de la maladie, mais également un maintien à long terme de la qualité de vie (QV). À ce jour, quelques rares études ont rapporté l'impact de la SABR sur la QV des patients dont une seule en Amérique du Nord réalisée sur une cohorte de 21 patients [17]. La plupart de ces devis prospectifs sont limités par leur courte période de suivi, soit un suivi médian avoisinant 12 mois [17–19]. Pourtant, il a été rapporté que des toxicités tardives, notamment de pneumonite radique, de fracture costale et de douleurs thoraciques, peuvent survenir plusieurs années après un traitement de SABR [20, 21]. À notre connaissance, aucune étude ne rapporte l'impact à long terme d'un traitement de SABR sur la QV des patients atteints d'un CPNPC.

### **Problématique - Volet Physique**

La SABR par CK est réalisée en respiration libre et est ainsi harmonisée aux mouvements ventilatoires. Afin de délimiter le volume tumoral cible et de décrire son comportement durant le cycle respiratoire, deux images de planification doivent être obtenues en pré traitement soient :

- un CT en auto-rétention (BH) pour permettre la délinéation des organes à risques ainsi que le calcul de doses.
- une tomодensitométrie à quatre dimensions (CT4D) acquise en respiration libre dans le but d'évaluer la trajectoire naturelle de la tumeur.

De façon optimale, le scan BH est obtenu en fin d'expiration, puisque cette phase est dominante dans le cycle respiratoire physiologique et représente mieux la position moyenne de la tumeur

[22]. Toutefois, cette procédure peut s'avérer complexe chez des patients dont la fonction pulmonaire est réduite et qui peinent à tolérer une apnée d'une dizaine de secondes. À ce jour, certains auteurs ont émis des réserves quant à la reproductibilité des images acquises en respiration bloquée [23–25]. Cependant, aucune comparaison formelle du positionnement des tumeurs en BH par rapport à la trajectoire naturelle observée sur CT4D n'a été décrite.

### **Vue d'ensemble du projet de recherche**

C'est dans ce contexte scientifique que s'inscrit le présent mémoire. Ce projet se situe à l'interface entre la médecine clinique, qui s'attarde à l'impact du traitement sur le patient et sa QV, et la physique médicale, qui s'intéresse aux contraintes technologiques inhérentes à la SABR. Concrètement, le corps du texte s'articule autour de deux publications par article visant l'atteinte des objectifs suivants :

- déterminer l'impact sur la QV d'un traitement de SABR chez les patients non opérables porteurs d'un CPNPC et comparer les tests de fonction respiratoire (TFRs) pré et post traitement. Le contrôle local, les toxicités et les survies de la cohorte sont également rapportés.
- évaluer la position spatiale des tumeurs pulmonaires en planification de traitement et déterminer l'utilité d'un dispositif de rétroaction visuelle pour l'acquisition de scans en BH.

Le premier chapitre de ce mémoire traite du cancer du poumon et s'intéresse tant à l'épidémiologie et la carcinogénèse qu'aux modalités d'investigation radiologique et de classification. Le chapitre suivant présente plus spécifiquement la radiothérapie pulmonaire par SABR en décrivant les différentes étapes nécessaires à l'administration d'un traitement. Les chapitres 3 et 4 sont dédiés à la présentation des deux articles publiés dans le cadre de ce mémoire et sont accompagnés d'une brève description méthodologique. Finalement, le dernier chapitre se veut une discussion générale qui vient cerner les connaissances acquises et décrire l'ensemble des impacts du projet.

## CHAPITRE 2

### CANCER DU POUMON

#### 2.1 Épidémiologie

Le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer au monde [26]. Selon les plus récentes données de la Société Canadienne du Cancer, plus de 25 000 Canadiens ont reçu ce diagnostic en 2014. Le Québec est la province canadienne où le taux de mortalité dû à cette maladie est le plus élevé. En fait, le cancer du poumon emporte chaque année 2900 femmes, soit deux fois plus que le cancer du sein, et 3400 hommes, soit quatre fois plus que le cancer de la prostate. D'un point de vue épidémiologique, l'incidence demeure plus élevée chez les hommes à 59 pour 100 000 comparativement à 48 pour 100 000 chez les femmes. La vaste majorité des nouveaux cas sont des patients de plus de 50 ans, la tranche d'âge des 75 ans et plus étant la plus affectée. Le diagnostic tardif à un stade de maladie avancé explique un pronostic plutôt défavorable avec une survie à 5 ans avoisinant 15% [27].

#### 2.2 Tabagisme et autres facteurs de risques

Parmi les nombreux facteurs de risques, le tabagisme est au premier rang, contribuant à 30% de tous les décès attribuables au cancer du poumon [1]. Les mécanismes en cause concernent notamment des substances chimiques cancérigènes, un stress oxydatif important et un état inflammatoire persistant associés à l'inhalation de fumée.

En effet, la fumée de cigarette contient plus de 60 agents carcinogènes parmi lesquels 20 sont fortement associés au cancer du poumon [28]. Bien que la concentration en carcinogènes dans chaque inhalation soit faible, l'exposition chronique à la fumée augmente dramatiquement le risque de cancer selon une relation dose-réponse [29]. Ces substances chimiques tel le benzo[a]pyrene, contribuent à la formation d'adduits à l'acide désoxyribonucléique (ADN) induisant des dommages génétiques irréversibles [30]. D'autre part, la fumée contient des agents oxydatifs qui peuvent altérer directement l'ADN et produire des aberrations chromosomiques, augmentant ainsi la promotion tumorale [31]. Les poumons des fumeurs chroniques subissent

également des changements pro-inflammatoires menant au développement de cellules cancéreuses en favorisant la prolifération, l'angiogenèse et la méthylation de l'ADN [32].

Malgré cet état de faits, une faible proportion de fumeurs chroniques présente un cancer pulmonaire puisque plusieurs mécanismes de réparation cellulaire préviennent la perpétuation des dommages de l'ADN [33]. En effet, bien que le tabagisme augmente de 14 fois le risque de cancer pulmonaire, seulement 11% des fumeurs sévères développent un cancer [34]. Ainsi, la carcinogénèse dépend de la susceptibilité de l'hôte, liée entre autres au bagage génétique [35]. Cette susceptibilité est augmentée par des dispositions héréditaires causant des mutations de lignée germinale, par exemple au niveau de proto oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeur [36].

Près de 10% des cancers sont causés par des substances carcinogènes autres que la fumée de cigarette [37]. Le tableau 2.I présente en ordre croissant les facteurs de risques épidémiologiques augmentant le risque relatif du cancer du poumon. Parmi ceux-ci, on retrouve l'exposition au radon, un gaz radioactif provenant de la désintégration de l'uranium retrouvé en concentration variable dans les parties les plus basses des habitations résidentielles [38]. Selon l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), bien qu'une majorité des résidences québécoises contiennent de faibles concentrations de radon, ce gaz serait responsable d'environ 10% des décès par cancer du poumon au Québec et serait le facteur de risque environnemental le plus important. Finalement, près de 4% des décès par cancer du poumon sont attribuables à des agents cancérigènes liés à une exposition professionnelle [1]. Certains secteurs d'activité demeurent à haut risque, notamment l'industrie minière et de production de métaux, l'industrie chimique, les branches de l'agriculture et la production de pesticides, les chantiers de construction et l'industrie de l'asphalte [39].

<b>Facteurs de risque</b>	
Tabagisme	Exposition professionnelle
Tuberculose	Radon
Amiante	Fumée secondaire
Histoire familiale	Pollution atmosphérique
Maladies pulmonaires antérieures	

Tableau 2.I – Facteurs de risque du cancer du poumon [1, 40, 41]

### 2.3 Dépistage, diagnostic et investigation

Le tabagisme constitue le facteur de risque le plus important pour le développement du cancer du poumon. En ce sens, des chercheurs du National Lung Screening Trial (NLST) ont émis en 2011 des recommandations quant à l'utilisation d'un CT à faible dose comme outil de dépistage du cancer chez une sous-population de fumeurs ayant un historique tabagique de plus de 30 paquets-années et ayant cessé de fumer depuis moins de 15 ans [42]. Lors de cet essai clinique comprenant plus de 50 000 patients, le CT à faible dose permettait de réduire de manière statistiquement significative le risque de décès de près de 20% comparativement à l'utilisation de la radiographie standard. Bien que cette étude soit controversée quant à la méthode et au rapport coût-bénéfice, elle suscite la réflexion. En 2013, des chercheurs canadiens ont présenté un algorithme amélioré de sélection de candidats potentiels pour un dépistage tenant compte du statut tabagique des candidats, mais également de facteurs de risques additionnels parmi lesquels l'âge, l'indice de masse corporelle et la présence de MPOC [43].

À l'heure actuelle, bien que l'INESSS évalue présentement l'utilisation du CT à faible dose, aucun programme de dépistage du cancer du poumon n'est en vigueur au Québec [44]. Le diagnostic initial est donc établi sur une base symptomatique puis confirmé par des épreuves d'imageries et des analyses histopathologiques. L'algorithme d'investigation retenu par l'INESSS, fortement inspiré des lignes directrices émises par l'American College of Chest Physicians (CHEST) [45], est présenté à la figure 2.1. En résumé, l'INESSS recommande que tout patient présentant des symptômes d'un cancer du poumon ainsi que des signes de maladie notamment une auscultation pulmonaire anormale, une radiographie suspecte ou un bilan sanguin perturbé, subisse un bilan d'investigation incluant :

- un CT thoracique incluant les glandes surrénales, préférablement avec agent de contraste.
- une tomographie par émission de positrons (TEP) pour un nodule peu suspect de plus de 8 mm.
- une biopsie pour un nodule de plus de 8 mm présentant des caractéristiques radiologiques très suspectes de malignité, telle la présence de marges spiculées, de cavitation ou de convergence vasculaire [45].

À la suite d'une investigation révélant une lésion cancéreuse, l'orientation thérapeutique repose sur trois éléments, soient la confirmation du type histologique de la lésion par bronchoscopie ou

biopsie transthoracique, la détermination du stade de la maladie par CT, TEP ou médiastinoscopie et l'évaluation de l'opérabilité du patient par un bilan cardiorespiratoire.

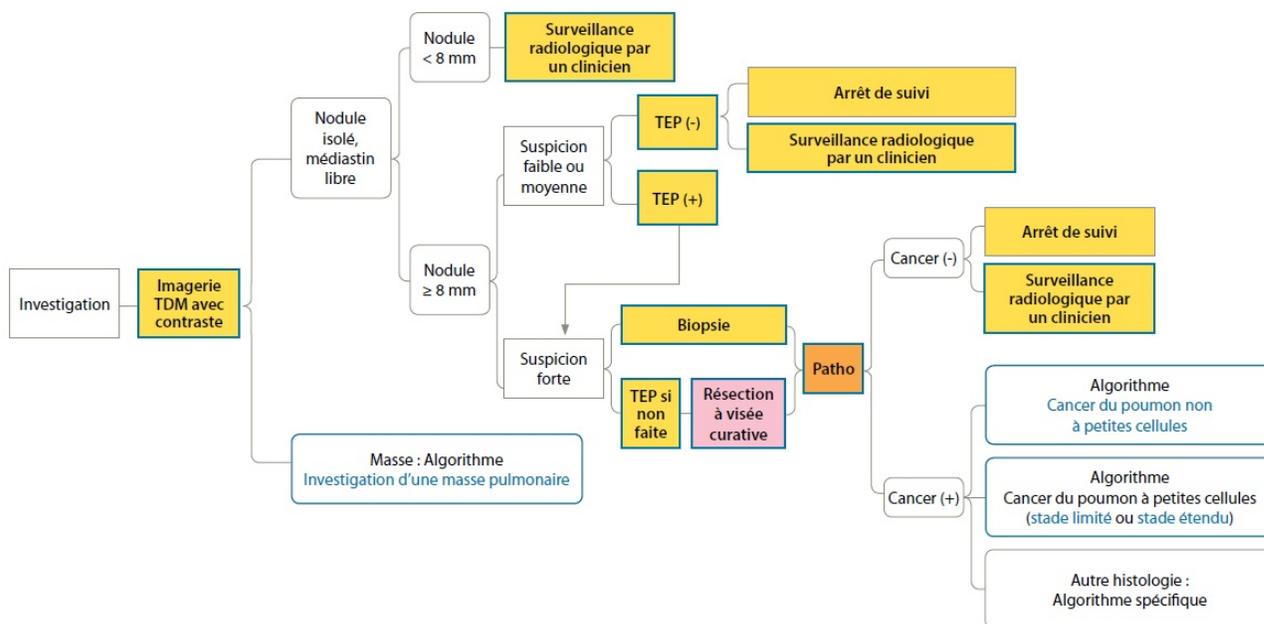


Figure 2.1 – Algorithme d’investigation d’un nodule pulmonaire isolé [44]

## 2.4 Types histologiques [31, 46, 47]

L’Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une classification histologique des cancers pulmonaires qui renseigne sur l’évolution naturelle de la maladie et permet de guider le clinicien dans le choix du traitement. Deux types de cancer du poumon sont définis selon l’architecture tissulaire et les caractéristiques microscopiques. D’une part, le CPNPC, représentant 85% de tous les cas, et qui comprend l’adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules. D’autre part, le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC), un sous-type au potentiel métastatique élevé

### Cancer pulmonaire non à petites cellules

L’adénocarcinome, le plus fréquent des CPNPCs, se manifeste le plus souvent par un nodule solitaire localisé en périphérie. Plus rarement, il peut envahir la paroi bronchique ou se développer au sein d’un processus fibro-cicatriciel. L’adénocarcinome présente plusieurs variantes histologiques allant de tumeurs bien différenciées avec des éléments glandulaires à des lésions

papillaires avec de très rares cellules productrices de mucine. L'adénocarcinome peut se disséminer par voie lymphatique au niveau des ganglions hilaires et médiastinaux ou métastasier à distance. Bien qu'il soit majoritairement observé chez les fumeurs, près de 18% des adénocarcinomes sont diagnostiqués chez des non-fumeurs, comparativement à 2% pour les cancers épidermoïdes et 1% pour les CPPCs.

Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fortement associé au tabagisme. L'atteinte est plus souvent centrale, localisée dans les grosses voies respiratoires, sous forme de bourgeonnement endobronchique généralement accessible par bronchoscopie. L'expansion à l'intérieur des bronches peut causer une obstruction augmentant les risques d'atélectasie ou de pneumonie post-obstructive. Au niveau microscopique, on observe une métaplasie de l'épithélium pseudostratifié en épithélium épidermoïde souvent associée à un stress oxydatif chronique induit par la fumée de cigarette. Ces tumeurs peuvent présenter une nécrose centrale qui peut être confondue avec un abcès pulmonaire. La dissémination du carcinome épidermoïde se fait par un envahissement direct au sein du parenchyme pulmonaire ou par voies lymphatiques hilaires et médiastinales. Il s'agit du type histologique dont le pronostic est le plus favorable.

Le carcinome à grandes cellules est un diagnostic d'exclusion, soit un type histologique dépourvu de différenciation glandulaire, épidermoïde ou neuroendocrine. Le comportement de ces tumeurs est similaire à celui de l'adénocarcinome tant au niveau de la localisation en périphérie qu'au niveau du patron de propagation et du pronostic global. La figure 2.3 présente les variantes histologiques des différents CPNPCs observées par microscopie optique.

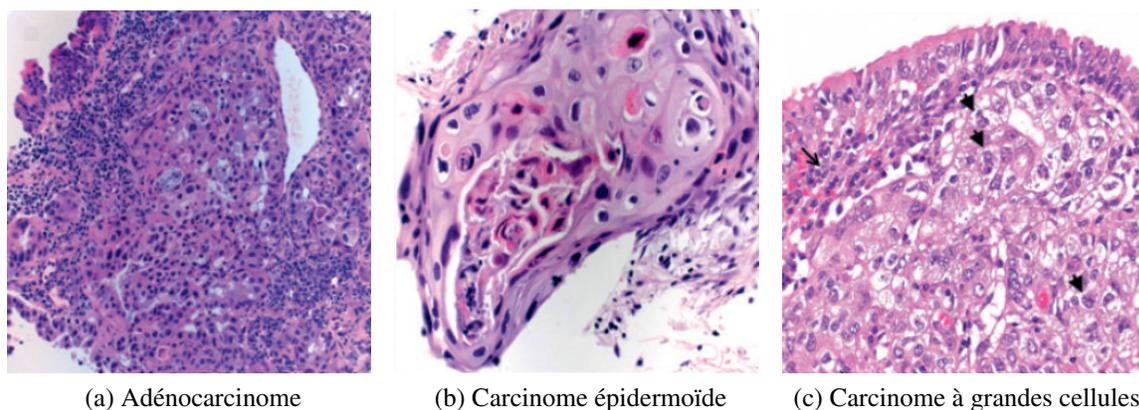


Figure 2.2 – Aspects microscopiques des CPNPCs [48]

## Cancer pulmonaire à petites cellules

Ce type histologique, le plus agressif des cancers pulmonaires, est souvent localisé dans les bronches de grands calibres et possède un potentiel métastatique élevé. Ce carcinome envahit le parenchyme ainsi que les ganglions péribronchiques et médiastinaux. Ainsi, lors de la présentation radiologique initiale, on observe souvent un élargissement médiastinal. Tel que présenté à la figure 2.3, le CPPC est caractérisé par de petites cellules à grande activité mitotique et l'observation de fines granules contenant des hormones peptidiques est fréquente. Étant donné sa forte propension à former des métastases, le pronostic du CPPC est le plus sombre parmi les grandes catégories de carcinomes bronchiques.

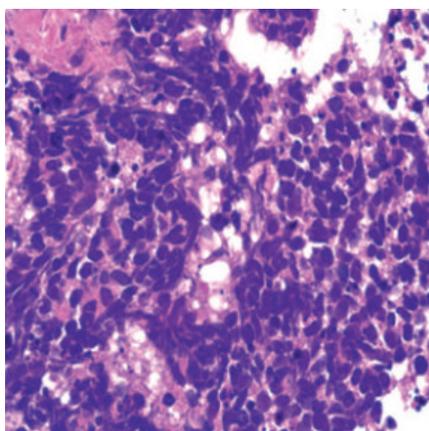


Figure 2.3 – Aspects microscopiques des CPPCs [48]

Le tableau 2.II présente un résumé des caractéristiques propres à chacun des types histologiques de cancer du poumon. On y trouve également des syndromes paranéoplasiques présents dans 10 à 20% des cancers du poumon et non attribuables à l'envahissement direct de la tumeur. Ces syndromes sont liés à la libération de substances par les cellules cancéreuses ou en réaction à celles-ci, notamment des hormones, des anticorps ou la formation de complexes immuns.

	<b>Carcinome épidermoïde</b>	<b>Adénocarcinome</b>	<b>Carcinome à grandes cellules</b>	<b>Carcinome à petites cellules</b>
<b>Incidence</b>	30%	35%	15-20%	20-45%
<b>Différenciation</b>	Bien différenciée	Bien différenciée	Très indifférenciée	Indifférenciée
<b>Localisation</b>	Centrale	Périphérique	Périphérique	Centrale
<b>Survie à 5 ans</b>	49%	56%	47%	10%
<b>Cavitation</b>	++++	Rare	+++	Non
<b>Métastases</b>	+	+++	++	++++
<b>Syndromes paranéoplasiques</b>	Hypocratisme digital Hypercalcémie	Hypercoagulabilité Hypocratisme digital Ostéoarthropathie pneumique Thrombophlébite migrante		Dégénérescence cérébelleuse Hypocratisme digital Neuropathie périphérique Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique Syndrome myasthénique de Eaton-Lambert

Tableau 2.II – Caractéristiques histologiques du cancer du poumon [7, 31, 46, 47, 49]

## 2.5 Classification TNM

En 2009, l'Association internationale pour l'étude du cancer du poumon (IASLC) a publié une révision de la classification TNM qui permet de décrire l'extension anatomique du cancer du poumon [50]. Les critères de classification, notamment la taille de la tumeur primitive (T), l'envahissement locorégional des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases à distance (M), sont présentés aux tableaux 2.III, 2.IV et 2.V.

D'après les données TNM du patient, il est possible de spécifier le stade de la maladie sur une échelle de I à IV. Le stade I correspond à un cancer moins invasif sans envahissement des ganglions lymphatiques tandis que le stade IV correspond à un cancer plus agressif avec présence de métastases. En plus d'être un élément clé dans le choix du traitement, le stade de la maladie constitue le facteur prédictif de survie le plus important au moment du diagnostic [3]. La survie à 5 ans d'un CPNPC de stade I est de près de 65% alors qu'elle est inférieure à 5% pour des stades IV. Notons que près de la moitié des patients atteints d'un cancer du poumon présente des métastases extrathoraciques au moment du diagnostic [51]. Les sites de métastases

les plus fréquemment observés sont généralement le parenchyme cérébral, le foie, le squelette, les poumons et les glandes surrénales.

<b>Stade</b>	<b>Description</b>
<b>Tx</b>	Tumeur objectivée par la cytologie bronchique non visualisée à l'imagerie ou en bronchoscopie.
<b>T0</b>	Pas de tumeur primaire.
<b>Tis</b>	Carcinome in situ.
<b>T1</b>	Tumeur de moins de 3 cm, entourée de parenchyme pulmonaire ou de plèvre, sans invasion des bronches lobaires proximales.
<b>T1a</b>	Moins de 2 cm.
<b>T1b</b>	Entre 2 et 3 cm.
<b>T2</b>	Tumeur entre 3 et 7 cm ou inférieure à 7 cm présentant un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>– envahissement de la plèvre viscérale.</li> <li>– présence d'atélectasie ou d'une pneumonie obstructive pouvant s'étendre à la région hilare mais n'intéressant pas tout un poumon.</li> <li>– tumeur envahissant la bronche principale située à plus de 2 cm de la carène.</li> </ul>
<b>T2a</b>	Entre 3 et 5 cm.
<b>T2b</b>	Entre 5 et 7 cm.
<b>T3</b>	Tumeur de plus de 7 cm ou avec envahissement direct de la paroi thoracique, du diaphragme, du nerf phrénique, de la plèvre médiastinale ou du péricarde pariétal. Tumeur envahissant la bronche principale mais sans atteinte de la carène. Tumeur associée à une atélectasie ou une pneumonie obstructive du poumon entier. Nodules séparés dans un même lobe.
<b>T4</b>	Tumeur, peu importe sa taille, envahissant le médiastin, le coeur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf récurrent laryngé, l'oesophage, la carène ou un corps vertébral. Nodules séparés homolatéraux dans un lobe différent.

Tableau 2.III – Classification TNM - Tumeurs [50]

<b>Stade</b>	<b>Description</b>
<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales, hilaires homolatérales ou intra pulmonaires incluant une extension directe.
<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux.
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales, hilaires controlatérales, scaléniques, sus-claviculaires homolatérales ou contro latérales.

Tableau 2.IV – Classification TNM - Adénopathies [50]

<b>Stade</b>	<b>Description</b>
<b>Mx</b>	Envahissement métastatique à distance inconnu.
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
<b>M1</b>	Existence de métastases à distance
<b>M1a</b>	Nodule séparé dans un lobe controlatéral. Tumeur avec épanchement pleural malin, épanchement péricardique malin ou nodules pleuraux.
<b>M1b</b>	Métastases à distance.

Tableau 2.V – Classification TNM - Métastases [50]

## 2.6 Risque chirurgical

Afin d'identifier les meilleurs candidats à une résection oncologique, le risque opératoire doit être évalué à l'aide d'un bilan cardiorespiratoire préopératoire constitué de trois tests : le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et la performance cardiorespiratoire à l'effort (VO2max).

Le VEMS permet d'évaluer le degré d'obstruction des voies respiratoires. Ce test de spirométrie correspond au volume d'air expiré dans la première seconde au cours d'une expiration forcée. Le VEMS est exprimé en litre ou en pourcentage de la valeur prédite calculée en fonction de l'âge, du sexe, de la taille et de l'origine ethnique du patient. Il est également possible, à l'aide de modèles prédictifs, d'estimer le VEMS post-opératoire en fonction du type de résection pla-

nifiée, soit une pneumonectomie ou un lobectomie [45]. La DLCO, exprimée en mL/min/mmHg ou en pourcentage de la valeur prédite, reflète la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire. La DLCO évalue la perfusion pulmonaire qui dépend de l'intégrité de la microcirculation parenchymateuse. Finalement, l'exploration fonctionnelle à l'exercice par VO<sub>2</sub>max permet de soumettre le patient à des conditions de stress comparables à une chirurgie. Ce test vient évaluer la chaîne formée par les appareils respiratoire, cardiaque, vasculaire et musculaire en mesurant le volume maximal d'oxygène consommé par unité de temps lors d'un exercice dynamique.

Les seuils de VEMS, DLCO et VO<sub>2</sub>max pour lequel le risque chirurgical est considéré faible, soit une mortalité inférieure à 1%, correspondent à des valeurs de VEMS > 80% de la prédite, DLCO > 80% de la prédite et VO<sub>2</sub>max > 20 ml/kg/min [44]. Dans ce cas de figure, une résection oncologique est suggérée d'emblée au patient atteint d'un CPNPC de bas stade. Au CHUM, les seuils absolus d'inopérabilité des fonctions respiratoires correspondent à un VEMS < 40% de la prédite, un VEMS estimé post-opératoire < 30% de la prédite, une DLCO < 40% et un test de VO<sub>2</sub>max de moins de 10ml/kg/min. Entre ces deux extrêmes, le risque chirurgical demeure modéré avec une mortalité située entre 1% et 10% et le choix du traitement relève d'une discussion éclairée avec le patient, exposant risques et bénéfices de chacune des options thérapeutiques.

## **2.7 Traitement du cancer du poumon de stade précoce**

Parmi les patients diagnostiqués d'un CPNPC, 15 à 20% présentent une maladie de stade précoce [14]. Pour ces patients, la chirurgie demeure le traitement privilégié offrant une survie globale à 5 ans entre 50% à 70% [5, 6] Cependant, la résection oncologique demeure une procédure complexe engendrant des complications chez 20% à 50% des patients [52]. La mortalité postopératoire varie selon le type de procédure et est typiquement inférieure à 1% suivant une résection limitée telle la segmentectomie comparativement à 1 à 4 % pour une lobectomie et 2 à 12 % pour une pneumonectomie [53]. Toutefois, la chirurgie demeure le traitement standard puisque les plus récentes études comparatives n'ont pas démontré que la SABR était équivalente à la résection oncologique [14]. Des études de phase III sont en cours ou inachevées faute de recrutement.

Les comorbidités, en particulier les maladies MCVs et les affections pulmonaires telle la MPOC, constituent les principales contre-indications à la chirurgie. En fait, jusqu'à 60% des patients avec un cancer de stade précoce sont considérés comme non opérables en raison de

leurs comorbidités [8]. Selon les dernières recommandations de l'INESS publiée en 2014, le traitement du cancer du poumon par SABR s'adresse à :

Tous patients atteints d'un CPNPC, de stade précoce soit T1-T2N0M0 et non admissibles à la résection oncologique ou médicalement opérables mais refusant la chirurgie.

Le chapitre suivant décrira de manière pratique la technique de SABR. Les concepts d'IGRT de même que les différentes étapes de planification menant à un traitement de SABR seront précisés. Le traitement par CK de même que les techniques d'asservissement respiratoire propres à cet appareil de fine pointe seront aussi présentés.

## CHAPITRE 3

### RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

#### 3.1 Définition

La SABR est définie par l'Association Canadienne de Radio-oncologie (CARO) comme une modalité de radiothérapie externe hypofractionnée, guidée par imagerie qui consiste à irradier une cible en un nombre de fractions réduit, à l'aide d'une dose radicale focalisée et précise [54]. L'administration de hautes doses est réalisée à l'aide de multiples faisceaux qui convergent vers le volume tumoral et dont l'arrangement est optimisé afin de réduire la dose infligée aux organes radiosensibles. Les points d'entrée de rayonnements sont décuplés dans le but de maximiser la conformité du traitement et d'obtenir des distributions de doses hétérogènes conduisant à un gradient de dose à l'extérieur du volume cible.

Afin de considérer les variations anatomiques pendant les traitements, l'utilisation d'une radiothérapie guidée par l'image (IGRT) est commune [55]. L'IGRT permet d'identifier les changements de position, de taille ou de forme de la tumeur par l'acquisition d'images lors des séances de radiothérapie. Auparavant, d'importantes marges étaient appliquées au volume cible afin de compenser les erreurs de localisation pendant le traitement [56]. De nos jours, les nouvelles techniques d'IGRT ont permis de réduire considérablement ces marges, qui sont typiquement une extension radiale de 3 à 5 mm du volume tumoral macroscopique pour un traitement de SABR pulmonaire [4]. La localisation tumorale peut être réalisée par visualisation directe, par exemple via l'acquisition de CT scan en cours de traitement, ou par visualisation indirecte par repérage de marqueurs radio-opaques. Si la position de la tumeur sous l'accélérateur linéaire (linac) ne correspond pas à sa position théorique définie lors de la planification, le patient est déplacé. Ces ajustements géométriques intrafraction permettent de maximiser la couverture du volume cible. Ainsi, l'IGRT permet un meilleur contrôle tumoral, réduit le risque de toxicité après radiothérapie et facilite l'élaboration de calendriers de fractionnement simplifiés [57].

## 3.2 Planification de traitement

La planification de traitement permet de déterminer le nombre, l'orientation et la forme des faisceaux qui seront utilisés afin de livrer la dose prescrite au volume cible. Cette étape nécessite l'acquisition d'un ou de plusieurs CT scans permettant d'identifier certaines régions d'intérêts (ROIs) [58], parmi lesquelles :

- volume tumoral macroscopique (GTV) : étendue macroscopique de la tumeur définie par l'imagerie.
- volume cible clinique (CTV) : GTV et extension microscopique de la maladie. Le CTV ne devrait pas s'étendre au-delà des barrières anatomiques telles les gros vaisseaux, les bronches ou l'oesophage, à moins d'évidence d'envahissement.
- volume cible planifié (PTV) : volume assurant une couverture adéquate du CTV malgré les erreurs de positionnement et de mouvement interne des organes.
- organe à risque (OAR) : tissu sain dont la radiosensibilité peut influencer de façon significative la planification de traitement. Le poumon, le coeur, l'oesophage, le plexus brachial, la cage thoracique et la moelle épinière en sont des exemples en SABR pulmonaire.

Au CHUM, la délimitation des différentes ROIs est effectuée sur une image CT acquise en auto-rétention (BH) en fin d'expiration. L'expiration constitue la phase dominante dans le cycle respiratoire physiologique et représente généralement mieux la position moyenne de la tumeur [22]. De plus, ce mode d'acquisition réduit les artéfacts de mouvement et améliore la qualité des radiographies reconstruites numériquement (DDRs) utilisées par le CK pour le positionnement du patient en salle. La figure 3.1 présente un plan de traitement de SABR pulmonaire typique avec la délimitation des principaux volumes cibles, de certains OARs ainsi que l'affichage d'isodoses de couverture. Les isodoses sont des courbes constituées de points qui reçoivent la même dose de rayonnement. Elles permettent de s'assurer que la dose prescrite sera bien livrée à la tumeur et que les contraintes dosimétriques sur les OARs seront respectées. Par exemple, l'isodose correspondant à la dose prescrite doit assurer une couverture de la totalité du GTV et de plus de 95% du volume du PTV.

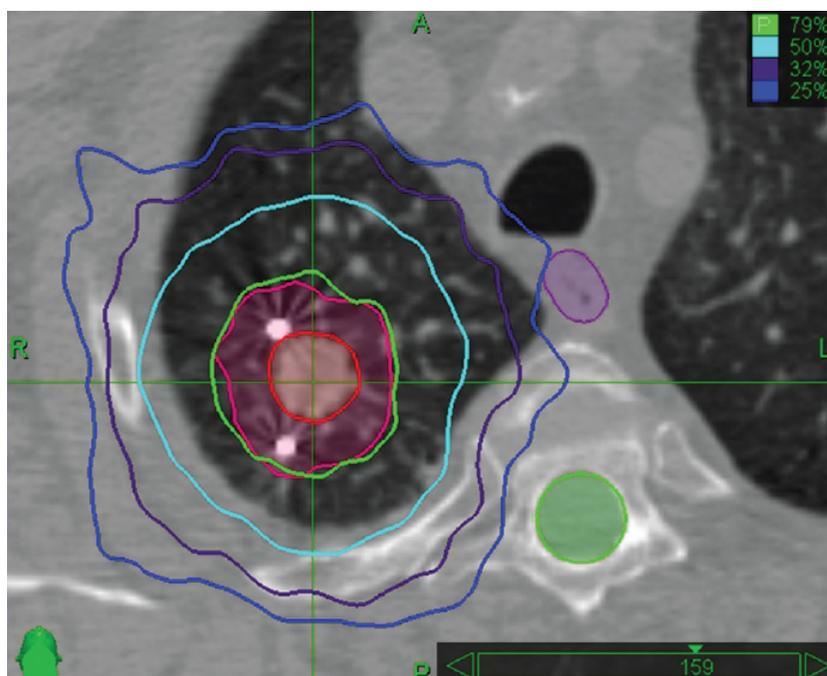


Figure 3.1 – Plan de traitement en SABR pulmonaire, (rouge) GTV, (rose) PTV, (mauve) oesophage et (vert) moelle épinière [59]

La SABR pulmonaire est soumise à plusieurs contraintes techniques qui compliquent la reproductibilité des séances de traitements. Parmi celles-ci, le mouvement tumoral, qui dépend des changements de volume et d'amplitude respiratoire, est certainement la plus complexe. Afin de bien caractériser ce mouvement, un deuxième CT de planification peut être acquis par synchronisation respiratoire dans le but d'intégrer une quatrième dimension (4D) aux images anatomiques, soit la variable temporelle. Plus précisément, un CT4D est généré via un enregistrement simultané de plusieurs images CT et de l'amplitude respiratoire du patient. Au CHUM, la trace respiratoire est mesurée par le Bellows system<sup>®</sup> (Philips Medical Systems, Cleveland, OH), une ceinture de pression qui mesure la circonférence du thorax. Un algorithme de reconstruction en phase permet d'associer chaque image CT à sa phase correspondante du cycle respiratoire.

Tel qu'illustré à la figure 4.I, le cycle respiratoire est échantillonné en 10 phases, chacune associée à une image CT. La phase 0% correspond à la fin de l'inspiration et la phase 50% à la fin de l'expiration. Ainsi, le CT4D permet d'apprécier le mouvement des différentes structures lors de la respiration, notamment le déplacement de la tumeur en relation avec les divers OARs. De plus, lorsqu'un traitement par repérage à l'aide de marqueurs est planifié, ce scan

dynamique permet de déterminer quels marqueurs présentent un mouvement reproductible et seront à utiliser en salle pour le repérage indirect.

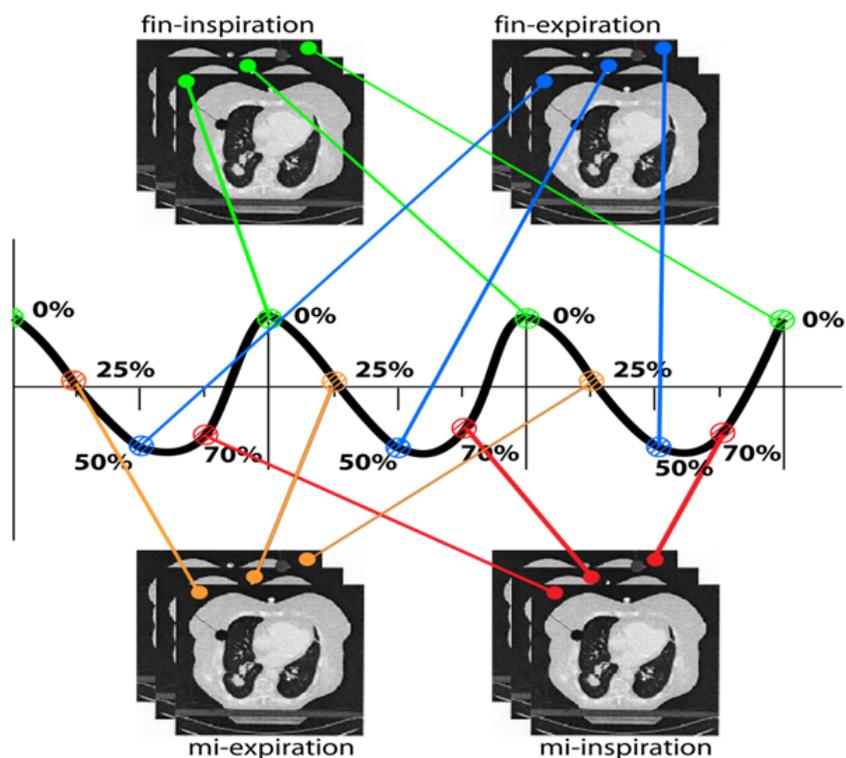


Figure 3.2 – Principe du CT4D avec reconstruction en phase

Au CHUM, les doses de SABR pulmonaires sont de 60 Gy en 3 fractions pour les tumeurs périphériques situées à plus de deux centimètres de l'arbre bronchique [4]. Pour les tumeurs de localisation centrale, de grand volume ou pour les patients avec une comorbidité pulmonaire sévère, un traitement plus conservateur de 50 Gy en 4 ou 5 fractions est privilégié. Différents algorithmes peuvent être utilisés pour l'optimisation du plan de traitement. Le logiciel de planification du CK, Multiplan (version 4.5, Accuray Inc., Sunnyvale, CA), propose un algorithme par tracé de faisceaux (TR) sans correction des effets d'hétérogénéité et qui requiert peu de temps de calcul. Le Monte Carlo est une autre méthode aléatoire incorporant les processus physiques fondamentaux d'interaction rayonnement-matière. Cet algorithme, le plus précis pour les calculs de distribution de dose, devient de plus en plus utilisé en clinique [60].

### 3.3 CyberKnife™ [59, 61, 62]

Le CK est un appareil de SABR constitué d'un accélérateur linéaire de 6 MV monté sur un bras robotisé et d'un système d'imagerie RX orthogonal composé de deux sources et de deux détecteurs en silicium amorphe. Cet appareil, développé par Accuray dans les années 1990, permet d'administrer de hautes doses à une précision géométrique infra-millimétrique. Le bras du CK est doté de 6 degrés de liberté lui permettant de livrer des traitements non-coplanaires parmi un choix de 1200 positions de faisceaux, d'une distance de 65 à 100 cm du centre de la cible. Treize collimateurs de tungstène de diamètre variant de 5 à 60 mm sont utilisés pour produire des champs de rayonnement circulaires appropriés. Afin d'assurer un positionnement du patient précis et reproductible en début de traitement, deux clichés orthogonaux sont acquis et comparés aux radiographies reconstruites numériquement (DRR) à partir du CT scan de planification de traitement. La superposition des structures osseuses des images permet le repositionnement de la table de traitement par translation ou rotation afin de reproduire fidèlement les conditions de planification.



Figure 3.3 – Composantes du CK (1) bras robotisé, (2) accélérateur, (3) collimateur, (4) tubes à RX, (5) caméra infrarouge (Synchrony™), (6) détecteurs et (7) table de traitement [61]

Le système CK est muni d'un système IGRT de fine pointe, Synchrony™, permettant d'intégrer le mouvement induit par la respiration au sein d'un traitement stéréotaxique. Ce système optique est composé d'une veste munie de trois diodes électroluminescentes transmettant le signal de déplacement de la cage thoracique du patient à une caméra infrarouge. Un algorithme compare le mouvement des diodes à celui de la tumeur observée lors d'acquisitions répétées de clichés RX orthogonaux en cours de traitement. Le mouvement tumoral est repéré directement, pour les lésions pulmonaires de plus de 15 mm aisément repérables sur les images projetées (Xsight® Lung), ou encore indirectement, à l'aide de 4 ou 5 grains d'or radio-opaques implantés près de la tumeur par voie percutanée ou endovasculaire. Cette technique de suivi respiratoire permet de mieux adapter les champs d'irradiation à la tumeur et d'irradier le volume en continu. Pour les patients pour lesquels le repérage tumoral en temps réel ne peut être réalisé, le CK permet un deuxième traitement par volume cible interne (ITV). Cette technique consiste en l'irradiation d'un plus grand volume incluant toutes les positions de tumeurs associées au mouvement respiratoire. Le traitement par ITV est réservé aux patients présentant une tumeur à faible mouvement localisée à proximité de la colonne vertébrale (Xsight® Spine). La figure 3.4 compare les deux méthodes d'asservissement à la respiration utilisées par le CK.

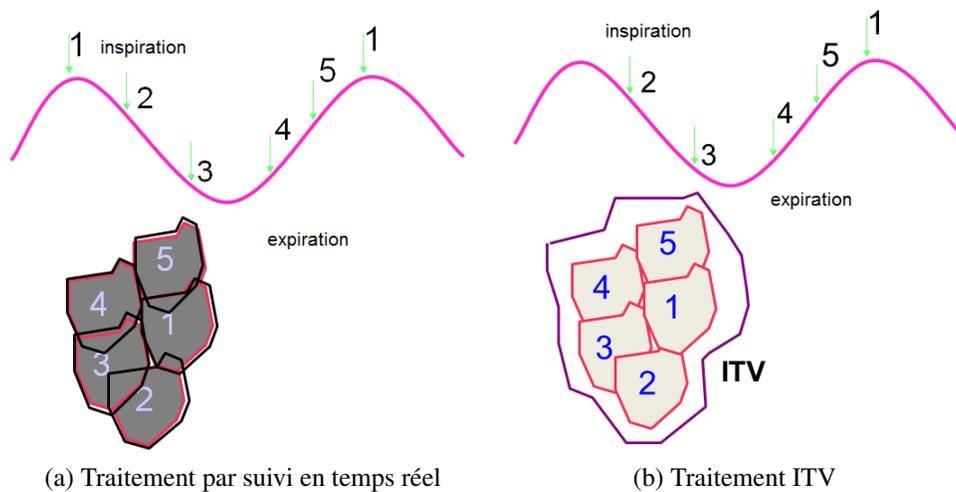


Figure 3.4 – Méthodes d'asservissement à la respiration avec CK [63]

### 3.4 Essais cliniques

Les premiers essais cliniques s'intéressant au traitement des CPNPCs par SABR ont été publiés il y a une dizaine d'années. Une étude pionnière, publiée en 2003 par Timmerman, a établi les bases du fractionnement moderne en SABR pulmonaire, en démontrant la relation étroite entre la dose de rayonnement et l'augmentation concomitante du contrôle tumoral [64]. L'échantillon de cette étude de phase I était composé de 47 patients atteints d'un CPNPC de stade T1-T2N0M0, traités par SABR à une dose variant de 24 à 72 Gy en 3 fractions. De par un design audacieux d'escalade de doses, Timmerman a démontré qu'une dose de 20-26 Gy par fractions permettait de maximiser le contrôle tumoral au sein de la cohorte tout en limitant les toxicités post traitement.

Depuis, plus d'une centaine d'études ont démontré les avantages de la SABR, notamment en termes de contrôle tumoral et de réduction des toxicités. En fait, une récente revue de littérature dirigée par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie adressant l'utilisation de la SABR comme traitement du CPNPC a été publiée en juin 2014 [14]. Ce guide québécois, qui comprend 48 articles dont 20 études prospectives, 21 études rétrospectives et 4 méta-analyses, présente les données scientifiques justifiant l'utilisation de cette technique. À 3 ans, chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire de bas stade non opérable, la SABR permet d'obtenir un contrôle local médian de 88%, une survie globale de 57% ainsi qu'une survie spécifique, soit un décès lié au cancer ou à son traitement, de 82%. Tel qu'illustré au tableau 3.I, ces données probantes se comparent très favorablement à celles observées en traitement par radiothérapie conventionnelle. De plus, les toxicités de haut grade, notamment de pneumonite radique et de fractures costales, sont peu fréquentes et surviennent chez moins de 5 % des patients. Les toxicités sont observées plus fréquemment chez les patients présentant une tumeur centrale pour lesquels une réduction de dose par fraction est recommandée.

Notons qu'à l'heure actuelle, peu d'études comparent la SABR à la chirurgie, si bien que la résection oncologique par lobectomie ou pneumonectomie demeure le traitement standard pour les patients opérables, avec un contrôle locorégional avoisinant 90% et une survie globale à 5 ans entre 50% à 70% [5, 6]. Les données cliniques de survies et de contrôle tumoral post SABR sont difficilement comparables à celles obtenues après chirurgie, puisque la plupart des patients ont des comorbidités importantes limitant leur pronostic. Bien qu'une certaine proportion de patients soit opérable dans les cohortes de SABR, la comparaison avec la chirurgie par des

méthodes d'appariement ne peut rallier tous les facteurs confondants et demeure imparfaite [14]. Une étude randomisée serait la plus pertinente afin de comparer la SABR comme option alternative à la chirurgie chez des patients opérables. Bien qu'une telle étude n'ait été complétée, un article récent publié par Chang et al. présente des données de survie globale post SABR à ceux de la lobectomie chez des patients opérables atteints d'un cancer pulmonaire de bas stade [65]. Ces résultats sont toutefois limités par la taille d'échantillon et la courte période de suivi si bien que davantage de données randomisées devront être recueillies pour établir des conclusions définitives.

Les chapitres suivants présentent de deux articles publiés dans le cadre de ce mémoire et sont accompagnés d'une brève description méthodologique.

Temps	Patients (n)		Contrôle local		Survie globale		Survie spécifique	
	SABR	RT	SABR	RT	SABR	RT	SABR	RT
1 an	506	519	97 %	89%	86%	75%	94%	82%
2 ans	559	1153	88%	59%	60%	51%	81%	66%
3 ans	589	1154	88%	51%	57%	33%	82%	53%

Tableau 3.I – Résultats cliniques médians comparant la radiothérapie stéréotaxique ablative (SABR) et la radiothérapie conventionnelle (RT) [14]

## CHAPITRE 4

### PREMIER ARTICLE

Ce premier article a été publié dans le cadre d'un projet piloté par la docteure Édith Filion, intitulé **Étude prospective sur le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules de stade précoce par radiothérapie stéréotaxique**. Les objectifs primaires étaient de :

- déterminer l'impact sur la qualité de vie (QV) d'un traitement de SABR chez les patients non opérables et porteurs d'un CPNPC de stade précoce en utilisant des questionnaires de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement contre le Cancer (EORTC).
- comparer les tests de fonction pulmonaire pré et post traitement.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer le contrôle local, la survie sans maladie et la survie globale ainsi que de rapporter les toxicités.

De janvier 2010 à mai 2013, 45 patients atteints d'un CPNPCs de stade T1-3N0M0 ont été recrutés au département de radio-oncologie du CHUM. Les critères d'éligibilité comprenaient une confirmation histologique de la maladie, un index de Karnofsky supérieur à 60 ainsi qu'une inopérabilité ou un refus de chirurgie. Les patients ont été suivis le dernier jour du traitement, à 2, 6, 12 mois et chaque année par la suite. Les traitements de SABR ont été livrés par CK avec une dose médiane de 60 Gy en 3 fractions pour les tumeurs périphériques et de 50 Gy en 4 ou 5 fractions pour les tumeurs centrales. La QV a été gradée à l'aide de questionnaires standardisés de l'EORTC. Le QLQ-C30 a été utilisé pour évaluer l'état de santé global, 5 échelles fonctionnelles (physique, rôle, émotionnelle, sociale et cognitive) ainsi que 2 symptômes (fatigue et douleur). Le QLQ-LC13 a été utilisé pour évaluer 3 symptômes (dyspnée, toux et douleur thoracique). Les TFRs suivants ont été inclus : VEMS et DLCO. Les toxicités ont été mesurées à l'aide des Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) v3.0 et considérées aiguës lorsque survenant moins de 4 mois après le traitement. Les variations des scores de QV et des TFFs ont été analysés avec des tests non paramétriques pour des données longitudinales. Les données de QV ont été transformées en scores 0 à 100 et les TFRs rapportés en pourcentage de la valeur prédite. La récurrence locale a été définie comme la progression d'une masse au sein du même lobe pulmonaire sur deux scans de contrôle successifs à plus de 6 mois d'intervalle associée à une captation significative à la TEP ou à une maladie confirmée par ana-

lyse pathologique. La survie globale a été définie comme le temps entre la fin du traitement de radiothérapie et la date du dernier suivi ou du décès. Les survies globales et sans maladie ont été estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier.

# Long-term quality of life in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with robotic stereotactic ablative radiation therapy

Dominique Mathieu<sup>1</sup> BEng, Marie-Pierre Campeau<sup>1</sup> MD, Houda Bahig<sup>1</sup> MD, Sandra Larrivée<sup>2</sup> MSc, Toni Vu<sup>1</sup> MD, Louise Lambert<sup>1</sup> MD, Caroline Lavoie<sup>3</sup> MD, David Roberge<sup>1</sup> MD, Robert Doucet<sup>1</sup> MSc, Jean-François Carrier<sup>1</sup> PhD, Andrei Gorgos<sup>1</sup> MD, Bernard Fortin<sup>1</sup> MD MSc, Edith Filion<sup>1</sup> MD

<sup>1</sup>Radiation Oncology Department, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University System, Baton Rouge, Louisiana

<sup>3</sup>Radiation Oncology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Québec, Canada

## ABSTRACT

**Purpose :** To prospectively evaluate the quality of life (QoL) and pulmonary function of patients with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with robotic stereotactic ablative radiotherapy (SABR).

**Methods :** Eligible patients all had histologically confirmed stage I NSCLC and were not surgical candidates due to poor pulmonary function and/or co-morbidities or refusal of surgery. SABR was delivered at a median dose of 60 Gy in 3 fractions for peripheral tumors and 50 Gy in 4 or 5 fractions for central tumors. QoL was scored using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) and Lung Cancer-13 questionnaires. Pulmonary function tests (PFTs) included forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and lung diffusion capacity (DLCO). Changes over time in QoL scores and PFTs were tested with non-parametric tests for longitudinal data. Local control, survival and toxicities are also presented.

**Results :** From January 2010 to May 2013, 45 patients were enrolled. Median follow-up was 41 months. QLQ-C30 mean baseline scores for global QoL and physical functioning were  $66 \pm 20\%$  and  $73 \pm 22\%$ . Multilevel analyses showed no statistically and clinically significant (10 points change) deterioration in any of the QoL scores following SABR. Mean baseline FEV1 was  $1.39 \pm 0.51\text{L}$  and mean DLCO was  $63 \pm 25\%$  of predicted. We saw no significant change in

PFTs at any time point. At 3 years, local control, disease-free survival and overall survival were respectively 94%, 67% and 75%.

**Conclusion :** In non-surgical patients with multiple comorbidities, lung SABR achieves long-term local control while maintaining QoL and pulmonary function.

## INTRODUCTION

Anatomical resection remains the standard treatment for patients with stage I non-small cell lung cancer (NSCLC), offering excellent local control rates and 5-year overall survival [66]. However, patients presenting severe co-morbidities, poor respiratory function or reduced performance status are not eligible for surgery. Until recently, conventional radiotherapy had been an alternative option, with 2-year survival rates of approximately 40% [67–69]. Over the last decade, stereotactic ablative radiotherapy (SABR) has become the standard treatment for medically inoperable patients with stage I NSCLC with favourable (85-100%) 2-3 year LC and rare high-grade toxicity for peripheral tumors [5, 70–72].

Concomitant cardiopulmonary comorbidities related to smoking such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or coronary artery disease are commonplace in patients referred for SABR. The maintenance of patients' quality of life (QoL) and pulmonary function are key components of a satisfactory treatment outcome. Recent reports have assessed early QoL in lung cancer patients treated with SABR and reported no clinically relevant deterioration in QoL scores [17–19, 73]. Moreover, studies have reported only transient or subclinical pulmonary function tests (PFTs) decline, even in patients with severe pulmonary comorbidities [8, 74, 75]. Prospective studies addressing both QoL and pulmonary function are sparse and often limited by short follow-up periods. The primary objectives of this prospective trial were (1) to describe QoL evolution in inoperable patients undergoing SABR for early stage NSCLC and to (2) evaluate long-term pulmonary function. Local control, disease-free survival, overall survival and toxicity are also reported.

## METHODS

**Patients :** From January 2010 to May 2013, patients with early stage NSCLC were enrolled in this prospective study of QoL and pulmonary function. Approval by the Research Ethics Com-

mittee of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) was obtained. All patients provided informed written consent to participate in the study. Eligibility criteria included : American Joint Committee on Cancer stage I (T1-T2AN0M0) biopsy-confirmed NSCLC, Karnofsky performance status (KPS)  $\geq 60$ , patient inoperability due to poor pulmonary function and/or medical co-morbidities or refusal of surgery. Patients were considered inoperable because of their respiratory status if they had any of the following : Forced expiratory volume in 1 second (FEV1%)  $< 40\%$  predicted, estimated post-operative FEV1%  $< 30\%$  predicted, lung diffusion capacity (DLCO%)  $< 40\%$  predicted, baseline hypoxemia  $< 70$  mmHg, hypercapnia  $> 50$  mmHg or maximum oxygen intake (VO<sub>2</sub> max) 10ml/kg/min. Baseline work-up included a detailed patient history, physical exam, Charlson co-morbidity index score, complete blood count, biochemistry, chest X-ray, contrast-enhanced thoraco-abdominal computed tomography (CT) scans and whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). The following histologies were included : adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma and NSCLC not otherwise specified. Patients with prior thoracic radiation or a prior cancer diagnosis (within the past five years) were excluded from the study.

**Treatment technique :** All patients were treated with robotic SABR. Planning CT imaging included a free-breathing four-dimensional (4D) CT scan as well as a breath-hold CT scan at end-expiration, used for dose calculation. The purpose of the 4DCT was to evaluate natural tumor range of motion, radio-opaque markers to be used for tracking and tumor presenting significant deformation or rotation during respiratory cycle. Planning CT scans were obtained in supine position arms down beside the body with a custom foam cushion as the only immobilization device. Both scans were acquired without intravenous contrast with 3-mm slice thickness from the chin to the adrenals.

The majority of patients were treated using near-real time tumor tracking using either fiducials or direct soft tissue tracking. For the fiducial approach, placement of 3-5 radio-opaque markers was performed with a percutaneous transthoracic procedure. Planning images were acquired no sooner than seven days after fiducial placement. Patients with lesions identifiable on digitally reconstructed radiograph were treated with direct soft tissue tracking [76]. For both techniques, gross tumor volume (GTV) delineation was performed in lung window setting (width, 1,500 HU ; level, -400 HU) on the end-expiration (EE) phase of the 4D-CT with a 5-mm margin added in all directions to obtain the planning target volume (PTV). In selected cases, mediastinal

window setting (width, 400 HU ; level, 20 HU) was used for delineation of centrally located tumors or lesions adjacent to ribcage.

Spine-based localization was used for 5 patients showing minimal breathing movement with a tumor located close to the spine. Internal gross tumor volume (IGTV) contours were obtained from the extreme respiratory phases of the 4DCT and an additional 5-mm margin added to constitute the PTV.

Treatment planning was conducted on Multiplan version 4.5. Dose and fractionation schedules were established according to tumor location, with peripheral tumors treated with 60 Gy in 3 fractions and central tumors with 50 Gy in 4 or 5 fractions, with strict observance of dose constraints to organs at risk according to RTOG 0236 and RTOG 0813 protocols. Treatment plans provided a 95% coverage of the PTV. Dose calculation was achieved using the ray-trace (effective path length, EPL) algorithm.

**Patient assessment and follow-up :** After baseline pre-treatment evaluation, patients were then assessed on the last day of treatment, at 2, 6, 12 months and at least yearly thereafter with QoL questionnaires, PFTs, chest imaging and toxicity evaluation. For patients treated using fiducial tracking, completion of baseline QoL questionnaires was performed before marker implantation.

Quality of life and lung-cancer-specific symptoms were scored at each follow-up visit with European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) and Lung Cancer-13 (QLQ-LC13) questionnaires [77, 78]. The following data were extracted from the QLQ-C30 : global health status, five functional scales (physical, role, emotional, cognitive and social) and two specific symptoms scales (fatigue and pain). The QLQ-LC13 was used to evaluate dyspnea, coughing and chest pain. PFTs included FEV1 and DLCO. To evaluate tumor response, follow-up thoracic CT scans were obtained at each visit along with careful anamnesis and physical examination. Additionally, patients with suspected tumor recurrence or progression on CT scan underwent FDG-PET-CT and/or biopsy. Toxicity was assessed with the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0. Toxicities occurring within four months of treatment were considered acute and toxicities occurring thereafter were considered late.

**Statistical analysis :** EORTC QoL and symptom measures were rescaled to percentages (scores 0 to 100%) through linear transformation. A high score for the global health status or functional scale represents healthy levels, whereas a high score for a symptom scale represents increased symptomatology. A 10-point change from baseline on the 100 scale was considered clinically significant [79]. To specifically address the treatment paradigm rather than the disease sequelae, data from patients presenting disease recurrence were excluded in our analysis. Compliance was defined as the number of QoL questionnaires filled by non recurrent patients over the number of disease-free survivors at a given time point. All patients lost to follow-up were considered as non-compliant survivors. Changes in QoL, symptom scores and PFTs over time were tested using non-parametric tests for longitudinal data with one sub-plot factor [80], with the ANOVA-type statistic. This method does not require distributional assumptions and is robust to outliers and missing data. Analyses were done with R 2.15.1 [81] and NparLD package. All reported p-values are two-sided and levels of 0.05 or less were considered statistically significant. No correction for multiple comparisons was done since all p-value was greater than 0.05. Median follow-up time was calculated with the reverse Kaplan-Meier method [82]. Local relapse was defined as mass progression in the same lobe on 2 successive CT scans at least 6 months after SABR associated with positive FDG-PET according to the RTOG 0236 protocol or a biopsy-proven carcinoma. OS was defined as the time between date of treatment completion and date of last follow-up or death. OS and DFS rates were estimated using the Kaplan-Meier method.

## **RESULTS**

**Patient characteristics :** 47 patients were enrolled in this trial. Among them, two patients were excluded from the study. One patient was lost to follow-up two months after treatment. One patient became ineligible to SABR when he was found to have liver metastases prior to treatment. In one patient with a progressive FDG avid lesion on FDG-PET-CT, the histologic confirmation was squamous metaplasia on cytology rather than a definite report of invasive carcinoma. Details of the 45 patients are summarized in Table 4.I.

	<b>n (%)</b>
<b>Sex</b>	
Male	17 (38%)
Female	28 (62%)
<b>Median age (range)</b>	77 (60-94)
<b>Median pack-years of smoking (range)</b>	45 (0-100)
<b>SABR indication</b>	
Medically inoperable	38 (84%)
Patient refusal	7 (16%)
<b>Charlson comorbidity index</b>	
0-2	4 (9%)
3-4	24 (53%)
>4	17 (38%)
<b>T-classification</b>	
T1a	19 (42%)
T1b	17 (38%)
T2a	9 (20%)
<b>Tumor location</b>	
Peripheral	36 (80%)
Central	9 (20%)
Upper lobes	9 (20%)
Lower and middle lobes	17 (38%)
<b>Histology</b>	
Adenocarcinoma	25 (56%)
Squamous cell carcinoma	25 (56%)
Large cell carcinoma	2 (4%)
Other	4 (9%)
<b>Median gross tumor volume (range)</b>	7.87 cc (0.5-35.9 cc)
<b>Dose/fractions</b>	
60 Gy/3 fx	32 (71%)
50 Gy/4 fx	7 (16%)
50 Gy/5 fx	6 (13%)
<b>Tracking technique</b>	
Fiducials	21 (47%)
Direct soft tissue	19 (42%)
Spine-based setup	5 (11%)

Tableau 4.I – Patient, tumor and treatment characteristics (n = 45). fx, fraction ; SABR, stereotactic ablative radiation therapy.

**Assessment of QoL :** QLQ-C30 and QLQ-LC13 baselines scores are presented in Table 4.II. The worst baseline functional mean scores were observed for global QoL ( $66 \pm 20\%$ ) and physical functioning ( $73 \pm 22\%$ ). The highest symptom scores on the baseline QLQ-LC13 were for dyspnea ( $30 \pm 22\%$ ) and coughing ( $31 \pm 22\%$ ). QoL score variations from baseline over time and p values are presented in Figures 4.2 and 4.2. Multilevel analyses showed no statistically significant variation in any of the scores in the first 36 months following SABR. Moreover, no clinically significant (10-point change) deterioration was observed in any of the scores except for transient declines of  $12 \pm 29\%$  and  $11 \pm 29\%$  in QLQ-LC30 social functioning score at 12 and 24 months. We also observed a trend in QLQ-LC30 emotional score improvement of  $14 \pm 24\%$  at 36 months as well as a QLQ-LC13 coughing symptom reduction of  $13 \pm 17\%$  at 30 months and  $13\% \pm 22\%$  at 36 months. Compliance rates with QoL assessments were 89% at 2 months, 88% at 6 months, 87% at 12 months, 83% at 24 months and 68% at 36 months.

	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median (IQR)</b>
<b>QLQ-C30 functioning (%)</b>		
Global health	$66 \pm 20$	67 (50 - 83)
Physical functioning	$73 \pm 22$	73 (60 - 93)
Role functioning	$76 \pm 31$	83 (67 - 100)
Emotional functioning	$77 \pm 26$	83 (75 - 100)
Cognitive functioning	$83 \pm 26$	100 (83 - 100)
Social functioning	$93 \pm 16$	100 (100 - 100)
<b>QLQ-C30 symptom (%)</b>		
Fatigue	$25 \pm 27$	22 (0 - 33)
Pain	$15 \pm 23$	0 (0 - 33)
<b>QLQ-LC13 symptom (%)</b>		
Dyspnea	$30 \pm 22$	22 (19 - 44)
Coughing	$31 \pm 22$	33 (33 - 33)
Pain in chest	$5 \pm 12$	0 (0 - 0)
<b>PFTs</b>		
FEV1 (liter)	$1,39 \pm 0,51$	1,23 (1,04 – 1,57)
FEV1 (as % predicted)	$68 \pm 23$	65 (51 - 82)
DLCO (as % predicted)	$63 \pm 25$	62 (50 - 73)

Tableau 4.II – Patient baseline scores. DLCO, lung diffusion capacity ; FEV1, forced expiratory volume in 1 second ; IQR, interquartile range ; PFT, pulmonary function test ; QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer-13 ; QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30. SD, standard deviation..

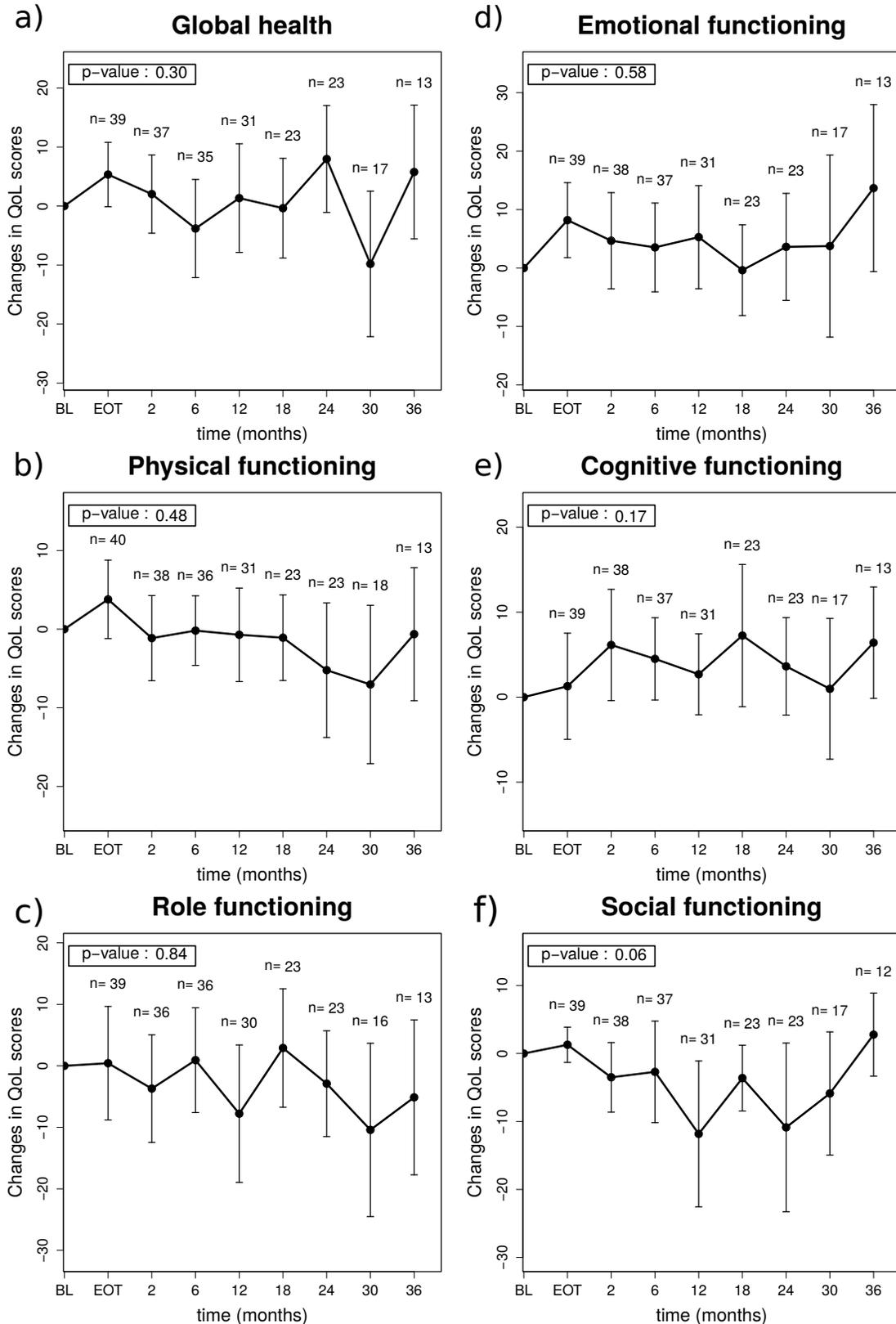


Figure 4.1 – Mean European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 functioning score variations from baseline and 95% confidence intervals for (A) global health status, (B) physical functioning, (C) role functioning, (D) emotional functioning, (E) cognitive functioning, and (F) social functioning. BL, baseline ; EOT, end of treatment ; QoL, quality of life.

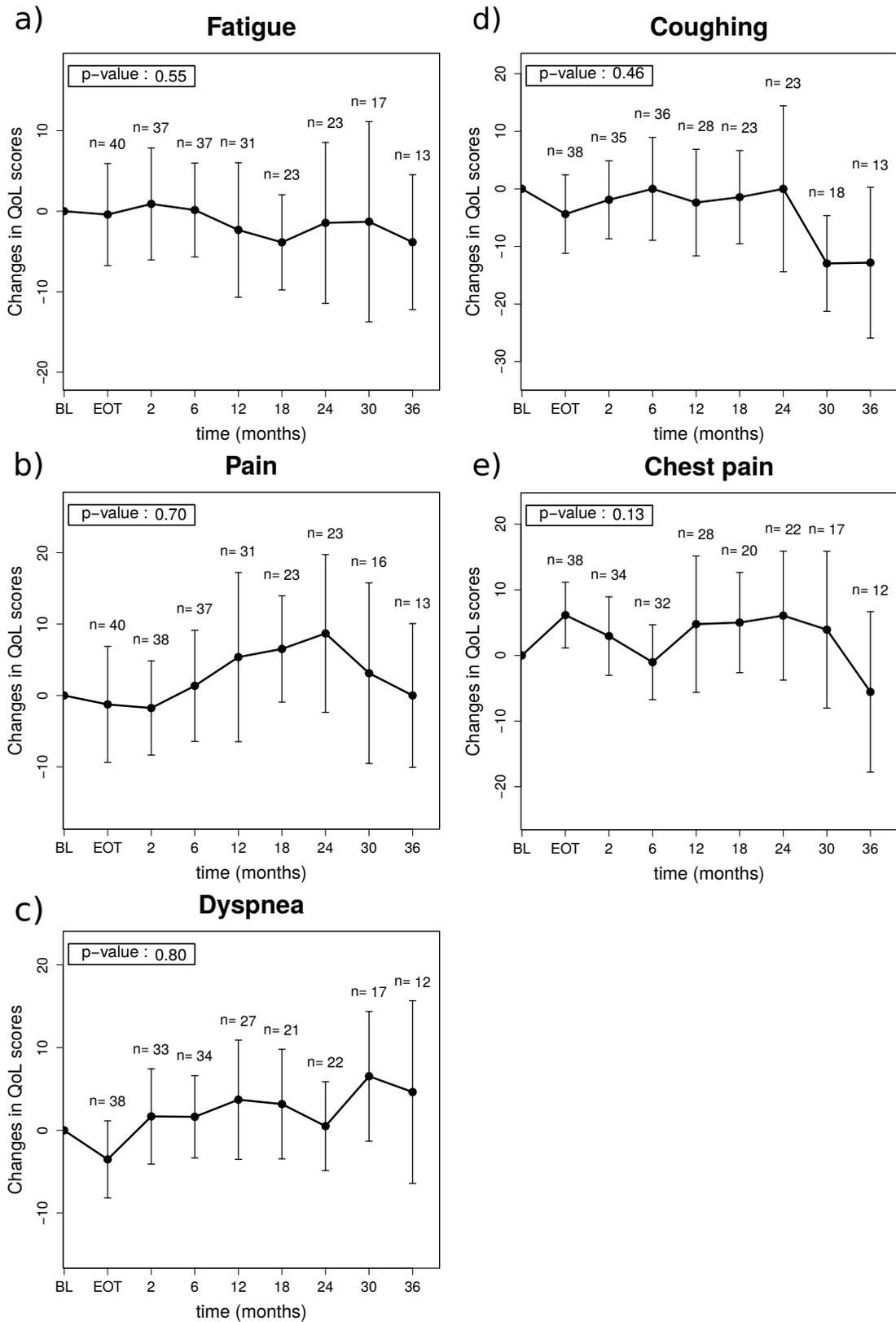


Figure 4.2 – Mean European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30 symptom score variations from baseline and 95% confidence intervals for (A) fatigue and (B) pain. Mean EORTC Lung Cancer-13 score variations for (C) dyspnea, (D) coughing, and (E) chest pain. QoL, quality of life.

**Pulmonary function :** Mean baseline FEV1, FEV1% and DLCO% scores are presented in Table 2. PFTs scores showed no statistically significant deterioration in the first 36 months following SABR. As presented in Figure 4, mean score variations from baseline at 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months were less than 7.1% for FEV1% and DLCO%. Short-term changes in FEV1% and DLCO% were, respectively,  $2.9\% \pm 18.1\%$  and  $-0.9\% \pm 14.0\%$  at 6 months vs  $0.0\% \pm 11.7\%$  and  $-5.7\% \pm 11.0\%$  at 1 year. Over a long-term follow-up, we observed PFTs declines of  $-1.3\% \pm 11.2\%$  for FEV1% and  $-7.1\% \pm 15.6\%$  for DLCO% at 2 years vs  $-3.1\% \pm 13.2\%$  and  $-4.9\% \pm 17.6\%$  at three years.

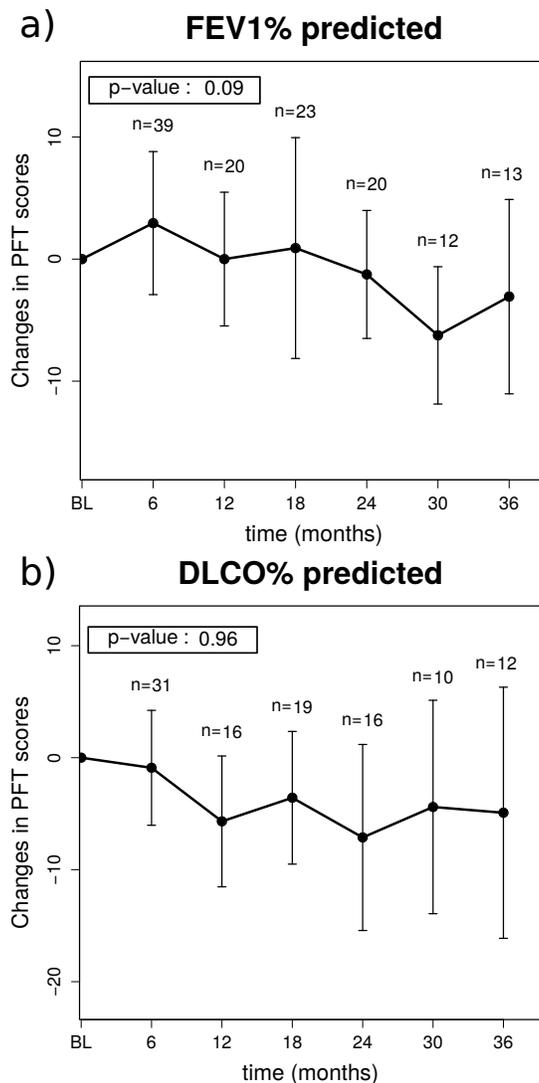


Figure 4.3 – Mean pulmonary function tests score variations from baseline for forced expiratory volume in 1 second (FEV1%) (A) and lung diffusion capacity (DLCO) (B) as percent of predicted.

**Clinical outcomes :** Median follow-up was 41 months (95%CI = 34-45). Local control was 100% (95%CI = 100%-100%) at 1 year, 97% (95%CI = 92%-100%) at 2 years and 94% (95%CI = 86%-100%) at 3 years. Disease-free survival rates at 1, 2 and 3 years were 89% (95%CI = 80%-99%), 73% (95%CI = 60%-87%) and 67% (95%CI = 54%-83%) respectively.

Overall survival at 1, 2 and 3 years was 93% (95%CI = 86%-100%), 81% (95%CI = 70%-94%) and 75% (95%CI = 63%-90%) respectively. Only 3 of the 11 deaths (27%) were attributed to progressive disease. Two patients (4%) died of sepsis, two (4%) of cardiac failure and three (7%) of unknown cause. Local control and survival curves are presented in Figure 4.4.

**Toxicities :** One patient (2%) died from grade 5 radiation pneumonitis. One patient (2%) had acute grade 3 dyspnea. Late grade 3 toxicities occurred in three patients (7%). Two patients (4%) had late onset of dyspnea at 13 and 26 months follow-up whereas one patient (2%) had grade 3 dyspnea, cough and evidence of radiation pneumonitis 6 months after treatment. Three patients (7%) presented grade  $\leq$  2 radiation-induced rib fractures 24, 34 and 40 months after SABR. Among the 21 patients treated using fiducial tracking, two patients (10%) had pneumothorax requiring chest tube placement.

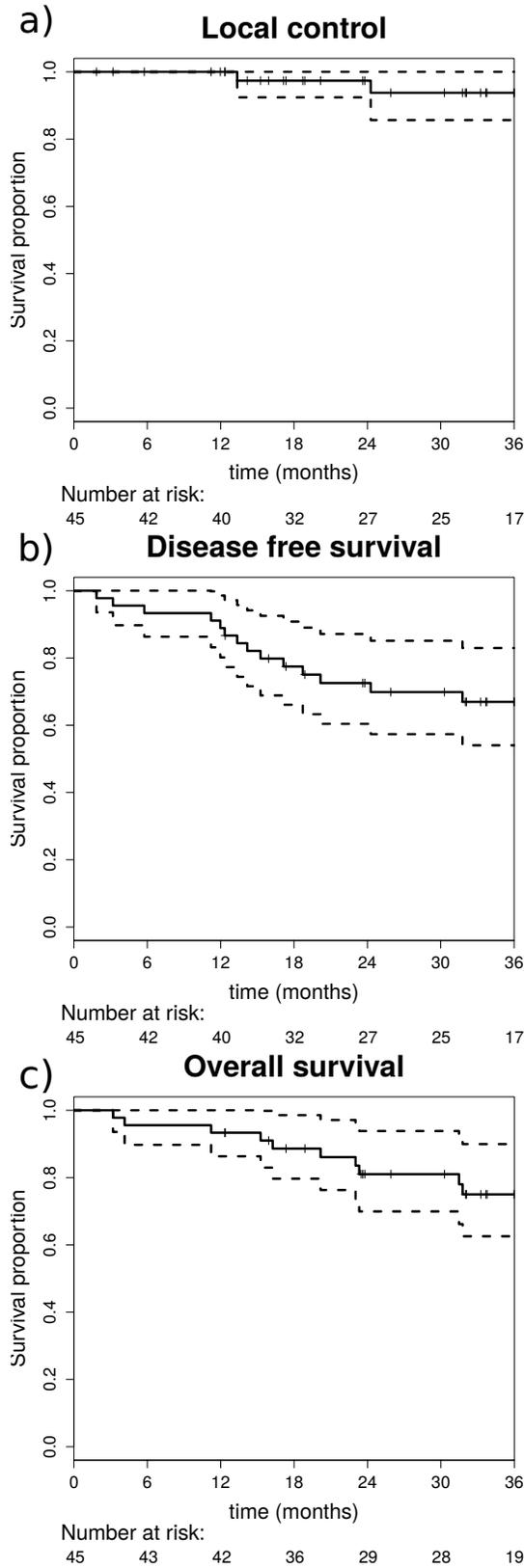


Figure 4.4 – Survival curves and 95% confidence intervals for (A) local control, (B) disease-free survival, and (C) overall survival.

## DISCUSSION

Elderly patients with severe cardiopulmonary disease constitute a significant proportion of SABR patients, therefore particular attention must be paid to the impact of treatment on QoL. In this cohort, the median age was 77 and the median Charlson comorbidity score was 4. Consequently, 38 (84%) patients underwent SABR because they were considered medically inoperable. In such compromised patients, SABR treatment should preserve baseline QoL and pulmonary function in addition to providing local control.

Over a three-year period, our statistical analysis showed no significant deterioration in QoL as demonstrated by maintenance of the QLQ-C30 and QLQ-LC13 scores. Those results are consistent with previous studies [18, 20, 72]. In a study comparing 202 SABR patients to a smaller cohort of patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy, Widder et al. [19] found that global quality of life and physical functioning were stable at any follow-up within the first year following SABR treatment. Lagerwaard et al. [73] also reported no relevant deterioration over a two-year period in both functioning and symptom scores in 382 patients referred for SABR from multiple Dutch centers.

A phase II study by van der Voort van Zyp et al. [18] including 39 pathology-confirmed NSCLC patients treated with robotic SABR using fiducial markers assessed QoL using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 supplementary modules. At a median time of 17 months, QoL scores, global health status and respiratory symptoms changes compared to baseline were not significantly deteriorated after treatment. Interestingly, a statistically significant improvement in emotional functioning following SABR treatment was observed. All the other QoL functioning scores were otherwise stable. In our study, although all scores were greater or equal to baseline with a peak of 14% at the 36 months follow-up, we did not find a significant emotion functioning improvement trend in our cohort.

Additionally, QoL maintenance has been assessed with other valid QoL measuring tools and compared with pulmonary function. Videtic et al. [17] conducted a phase II study with 21 NSCLC patients treated with SABR. QoL and fatigue were scored using the Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung (FACT-L) questionnaire. PFTs included FEV1, DLCO and 6-minute walk test. Mean baseline and 1-year post-treatment FACT-L global scores were comparable with 112% vs 109% respectively. Mean DLCO% showed a statistically significant decrease of nearly 15% of predicted value at one year. In the current study, we did not observe a statistically signi-

ficant deterioration in any PFTs in the first 36 months following SABR. Compared to baseline, we reported FEV1% and DLCO% mean score variations from baseline less than 7.1% of the predicted value at all follow-up intervals. Regarding DLCO scores, differences compared to the results from the Videtic study could be due to the statistical method used, as each PFTs result was controlled for baseline in the current study, further reflecting the individual score variations.

Even if PFT scores were relatively stable in the cohort as a whole, we observed variations in individual PFT scores. At 1 year, FEV1 and DLCO scores variation from baseline ranged respectively from -25% to +31%. These large individual variations have been shown by Stephans et al. [8] in a retrospective study including 92 stage I lung cancer patients. As PFT changes did not correlate with radiation dose and tumour characteristics, the authors proposed that this effect may be associated with changes in comorbid conditions.

Guckenberger et al. [83] also addressed pre-treatment PFTs effects on survival and pulmonary toxicity in a retrospective study including 483 NSCLC patients treated with imaged-guided SABR. A statistically significant and progressive change in both PFTs was observed. Relative difference between baseline and post-treatment median FEV1% and DLCO% scores were respectively -6.7% and -6.1% over a 6-24 months follow-up. In our study, we observed similar PFTs score evolution with maximum mean declines of -6.3% at 30 months for FEV1% and -7.1% at 24 months for DLCO%. On the other hand, these differences did not reach statistical significance, most likely given the PFTs small sample size. As there are few reports addressing PFTs evolution after SABR in a prospective fashion, more data must be gathered to establish solid conclusions.

We report excellent tumor control and patient survival, with three-year local control and overall survival of 94% and 75%. These results are consistent with those in the existing literature and confirm SABR treatment efficacy. Two patients (4%) had local recurrence, one patient (2%) had locoregional recurrence and 7 patients (16%) had distant metastasis. Sites of metastasis included contralateral hemithorax, pleural fluid, brain, liver and vertebra.

Concerning toxicities, almost all events were late-occurring, up to 40 months after treatment for a patient presenting a radiation-induced rib fracture. One patient (2%) with a history of idiopathic pulmonary fibrosis died from grade 5 radiation pneumonitis. Despite the fact that toxicities following SABR are generally limited, radiation pneumonitis requiring medical intervention is a possible adverse event. Recently, interstitial pulmonary fibrosis has been identified as a po-

tential risk factor for radiation pneumonitis in patients undergoing SABR [84]. Until risks and dose-volume relationships are better understood, discussing the possibility of severe toxicities in patients with pulmonary fibrosis is essential prior to SABR.

Limitations of our study included sample size and patients lost to follow-up. Although completion of QoL questionnaires could have been affected by both administrative and patient factors, compliance in completion of the questionnaires was acceptable. EORTC questionnaires evaluate a wide range of QoL aspects such as emotional and social functioning which might be affected by factors not related to the disease or treatment. Finally, it would have been interesting to perform a systematic screening of several conditions that may affect patient's QoL status such as severe depression, anemia or narcolepsy [77, 78]. The limited survival of medically inoperable lung cancer patients makes it difficult to gather long-term data. In this study, we were able to collect QoL data at the two- and three-year follow-ups in 63% and 33% of patients.

The present prospective study reports favourable long-term QoL and pulmonary function in patients treated with advanced robotic SABR. Moreover, early post-SABR scores were stable as opposed to the QoL deterioration often seen in the initial period following oncological resection [10,12,29]. With 40 patients (89%) being treated with near-real time tumor tracking, toxicity may have been reduced by the small PTV volumes and the blurring of dose at the rib cage that occurs with tracking. A median QoL follow-up exceeding three years post-SABR is the longest reported to date.

## **CONCLUSION**

This prospective study confirms that in a generally elderly population of stage I NSCLC patients, robotic SABR is a safe and effective therapy that may achieve long-term local control while maintaining QoL and pulmonary function.

## CHAPITRE 5

### DEUXIÈME ARTICLE

Ce deuxième article a été rédigé à la suite d'une étude pilotée par Jean-François Carrier Ph.D. intitulée **Impacts dosimétriques des scans de planifications acquis en auto-rétention de la respiration en radiothérapie stéréotaxique pulmonaire**. L'objectif principal était de mesurer la correspondance spatiale des tumeurs sur les scans de planification acquis en BH par rapport à leur trajectoire naturelle observée en respiration libre. Comme objectif secondaire, nous voulions évaluer les avantages potentiels du Abches (Apex Medical, Tokyo, Japon), un dispositif de surveillance respiratoire qui permet au patient l'auto-contrôle du mouvement de la cage thoracique.

Cinquante-trois patients atteints d'un CPNPC de stade précoce traité par CK ont été recrutés dans cette étude rétrospective. Des images de planification de CT4D en respiration libre ainsi que de BH acquis en fin d'expiration ont été obtenues. Chez 12 patients (23%), l'image BH a été obtenue à l'aide du dispositif Abches. Le système de rétroaction Abches mesure et affiche l'amplitude respiratoire à l'aide du mouvement combiné de deux bras positionnés sur l'abdomen (ABdomen) et le thorax (CHESt). L'étendue du mouvement de la tumeur a été évaluée par recalage rigide dérivé des phases de fin d'expiration et d'inspiration du CT4D. Le déplacement de la tumeur en BH par rapport à sa trajectoire naturelle a été mesuré par rapport à la phase en fin d'expiration du CT4D. L'analyse statistique comprenait un test exact de Fisher pour l'analyse des tables de contingence ainsi qu'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les comparaisons de cohorte.

# Accuracy of breath-hold CT in treatment planning for lung stereotactic ablative radiotherapy

Dominique Mathieu<sup>1</sup> BEng, Charles Martel<sup>1</sup> MSc, Marie-Pierre Campeau<sup>1</sup> MD, Edith Filion<sup>1</sup> MD, David Roberge<sup>1</sup> MD, Houda Bahig<sup>1</sup> MD, Toni Vu<sup>1</sup> MD, Louise Lambert<sup>1</sup> MD, Karim Boudam<sup>1</sup> PhD, Jean-François Carrier<sup>1</sup> PhD

<sup>1</sup>Radiation Oncology Department, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada

## ABSTRACT

**Purpose :** The objectives of this study are (1) to measure concordance of tumor position on breath-hold (BH) computed tomography (CT) scans relative to the natural tumor path during free breathing (FB) and (2) to evaluate the benefits of the breathing monitoring device Abches (Apex Medical, Tokyo) for stereotactic ablative radiotherapy (SABR) treatment planning.

**Methods :** In 53 lung cancer patients treated with CyberKnife™ robotic radiosurgery system, FB four-dimensional (4D) CT and end-expiration (EE) BH CT images were obtained. Extend of natural tumor motion was assessed with rigid registration derived from end-inspiration (EI) and EE phases of the 4DCT. Tumor displacement in BH scans relative to the natural tumor path was measured with EE 4DCT phase as reference.

**Results :** Mean tumor motion (+/- 1 SD) during natural FB was  $1 \pm 1$  mm,  $2 \pm 2$  mm, and  $6 \pm 6$  mm in medio-lateral, anterior-posterior, and cranio-caudal directions, respectively. Tumor position on BH CT scan was closer to EE than EI 4DCT phase for 35/53 patients (66%). Mean BH tumor position distance to EE state was  $4 \pm 3$  mm. Gross tumor volume displacements perpendicular to natural tumor path were as great as 11 mm (anterior-posterior) and were seen with or without a breathing monitoring device.

**Conclusion :** Tumor position during BH CT may not accurately correspond to positions observed on FB 4DCT. Hence, accurate and custom 4D analysis for each individual patient is recommended for treatment planning, especially those involving BH acquisitions.

## INTRODUCTION

Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) is the standard treatment for medically inoperable patients with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). This technique delivers highly focused doses ranging from 50-60 Gy in 3-5 fractions, depending on tumor location and dose constraints to organs at risk (OAR). At Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), CyberKnife™ (Accuray, Sunnyvale) SABR treatment planning includes a four-dimensional computed tomography (4DCT) scan during free breathing (FB) and a breath-hold (BH) CT scan used for dose calculation.

The aim of this study is to measure conformity of tumor position on BH CT scans relative to natural tumor path during free breathing (FB) and to evaluate a potential benefit of the Abches device (Apex Medical, Tokyo) in BH CT scanning. Abches is a breathing monitoring device that allows the patient to self-control the respiratory motion of the chest and abdomen [85].

## METHODS

**Patients and treatment :** 53 early stage NSCLC patients were included in this retrospective study. Patients underwent SABR with the CyberKnife™ (CK) robotic radiosurgery system using near-real time tumor tracking or an internal target volume (ITV) technique. Patients and treatment characteristics are summarized in Table 5.I.

Tumor tracking was either performed with a fiducial approach after a placement of radio-opaque markers or with direct soft tissue tracking (Xsight® Lung) for patients with lesions trackable on stereoscopic images [76]. Gross tumor volume (GTV) delineation was performed in lung window setting on the BH CT scan.

Xsight® Spine tracking was used for patients with tumor located close to the spine with minimal breathing movement. Internal gross tumor volume (IGTV) contours were obtained from the BH planning CT and the extreme respiratory phases of the 4DCT. For tumors exhibiting hysteresis in their movement, IGTV also contained any relevant 4DCT phase.

Planning CT images were obtained with the Brilliance CT Big Bore (Philips, Cleveland) and included a FB 4DCT scan as well as a BH CT scan at end expiration (EE). Both scans were acquired without intravenous contrast in supine position with a custom foam cushion as only immobilization device.

	<b>n (%)</b>
<b>Sex</b>	
Male	29 (55%)
Female	24 (45%)
<b>Median age (range)</b>	76 (44-87)
<b>T-classification</b>	
T1a	26 (49%)
T1b	14 (26%)
T2	12 (23%)
T3	1 (2%)
<b>Tumor location</b>	
Upper lobes	35 (66%)
Lower and middle lobes	18 (34%)
Left lung	23 (43%)
Right lung	30 (57%)
<b>Tracking technique</b>	
Fiducials	16 (30%)
Direct soft tissue	17 (32%)
Spine-based setup	20 (38%)
<b>BH CT acquisition</b>	
No monitoring device	41 (77%)
Abches	12 (23%)

Tableau 5.I – Patient and treatment characteristics (n = 53).

The purpose of the 4DCT was to (1) evaluate natural tumor motion, (2) locate radio-opaque markers to be used for tracking and (3) point out tumor presenting significant deformation or rotation during the respiratory cycle. 4DCT scan was targeted on the lesion with  $\pm 6$  cm added in the superior-inferior direction. Two millimeter thick CT slices were acquired every 1 mm. During acquisition, patients were instructed to breathe normally. No audio coaching was used. Patient breathing pattern was obtained with the Bellows system® (Philips, Cleveland). Prior to imaging, the simulation team ensured that the respiratory rate was 10-20 breaths per minute and stable in amplitude. A phase based sorting method was used to reconstruct CT images into three-dimensional (3D) bins at 10 different respiratory phases.

The BH CT scan was used to conduct treatment planning on MultiPlan, the CK planning software (version 4.5, Accuray, Sunnyvale). This acquisition mode reduces motion artefacts and improves the quality of digitally reconstructed radiograph used for CK tracking. BH during EE state was preferred since the exhalation phase is dominant in the normal respiratory cycle and

typically better represents the average tumor position [86]. In an ideal BH planning CT scan, the tumour should sit within its natural FB trajectory, preferably as close as possible its EE position. The BH CT scan imaged the patients from adrenals to chin and acquired 2 mm slices every 1 mm. The usual acquisition time was approximately 10 seconds. As part of the BH acquisition without the Abches device, the respiratory trace from the Bellows system® was monitored and the patient was instructed to stop breathing in EE. Prior to acquisition, simulations were obtained few times to ensure that patient could perform a BH in end-tidal expiration.

**Breathing control device :** The Abches breathing monitoring device has been described in previous publications [23, 24, 85, 87, 88]. The device allows patients to self-monitor their breathing during imaging and/or treatment. It measures the breathing amplitude using the combined movement of one or two arms positioned on the abdomen and thorax. The movement is transmitted mechanically to a dial that the patient can visualise by means of a mirror attached to his forehead. This dial has three adjustable pins which are used to mark end inspiration (yellow), expiration (red) as well as a reference level for BH (blue). The dial is also visible to CT operators via a CCD camera system.

For 12 patients, the Abches device was used in BH CT acquisition. As patients breathed normally, the blue cursor/pin was positioned at the FB EE state. Using this visual feedback, patients were asked to hold their breath as the indicator needle reached the blue cursor. Before CT acquisition, this exercise was practiced until it felt to be reliable. This coaching process typically required 5 to 10 minutes.

**Registration technique and analysis :** All tumor registrations were performed with a lung window setting (width 1500 Hounsfield units [HU] ; level -500 HU) by aligning GTV to GTV between the different phases or scans through translations. These translations were then quantified. Breathing motion was isolated from patient motion by performing a registration of the corresponding vertebrae in bone window setting (width 2000 ; level 300 HU) prior to looking at the lung tumor. These manual registrations were performed independently by two experienced physicists to ensure reproducible measures.

To assess the extent of natural tumor motion, tumors from EI and EE phases of the 4DCT scan were registered. Tumor motion was assumed to be linear as no significant hysteresis was

observed when the 4D motion was reviewed in a movie (“cine”) loop. Tumor displacement in BH scans relative to the natural tumor path was measured with EE 4DCT phase as reference.

Statistics included Fisher’s exact test for contingency table analysis and Mann-Whitney U test for cohort comparisons.

## RESULTS

Results of all 53 patients are resented in Table 2. Tumor rigid registrations of EI and EE phases of the 4DCT scans showed mean natural movement amplitude of 7 mm (3D vector) made up of a 1 mm medio-lateral, 2 mm anterior-posterior, 6 mm cranio-caudal.

Tumor motion was greater for lower lobe (LL) tumors with a mean 3D vector of 11 mm (max = 35 mm) compared to 5 mm (max = 12 mm) for upper lobe (UL) tumors. In 11 cases (20%) the amplitude of natural motion was greater than 10 mm (8/18 LL and 3/35 UL).

In BH scans, 18 patients (33%) were found to have a tumor positioned closer to FB EI than EE. Mean BH tumor position distance to EE state was  $4 \pm 3$  mm. In 40 patients (75%), the GTV on the BH scan was within a 3 mm radius of tumor trajectory observed on 4DCT. Displacements of the GTV perpendicular to the natural tumor path ( $d_{\perp}$ ) were as great as 11 mm. These issues are illustrated in Figure 1.

Tumor position on BH CT scan was closer to EE than EI 4DCT phase for 9/12 patients (75%) scanned with Abches. Among the 41 patients scanned without a breathing device, the proportion was 63%. This difference did not reach statistical significance with Fisher’s exact test ( $p = 0.8$ ).

	<b>Mean <math>\pm</math> SD (range)</b>
<b>Natural tumor motion (mm)</b>	
Amplitude (3D)	$7 \pm 4$ (0 – 35)
Medio-lateral	$1 \pm 1$ (0 – 5)
Anterior-posterior	$2 \pm 1$ (0 – 9)
Cranio-caudal	$6 \pm 5$ (0 – 35)
Module $\geq 10$ mm [n (%)]	11 (21%)
<b>BH tumor position (mm)</b>	
Distance to EE state	$4 \pm 3$ (0 – 28)
Closer to EE [n (%)]	35 (66%)
Within 3 mm of FB path [n (%)]	40 (75%)

Tableau 5.II – Tumor rigid registration results (n = 53).

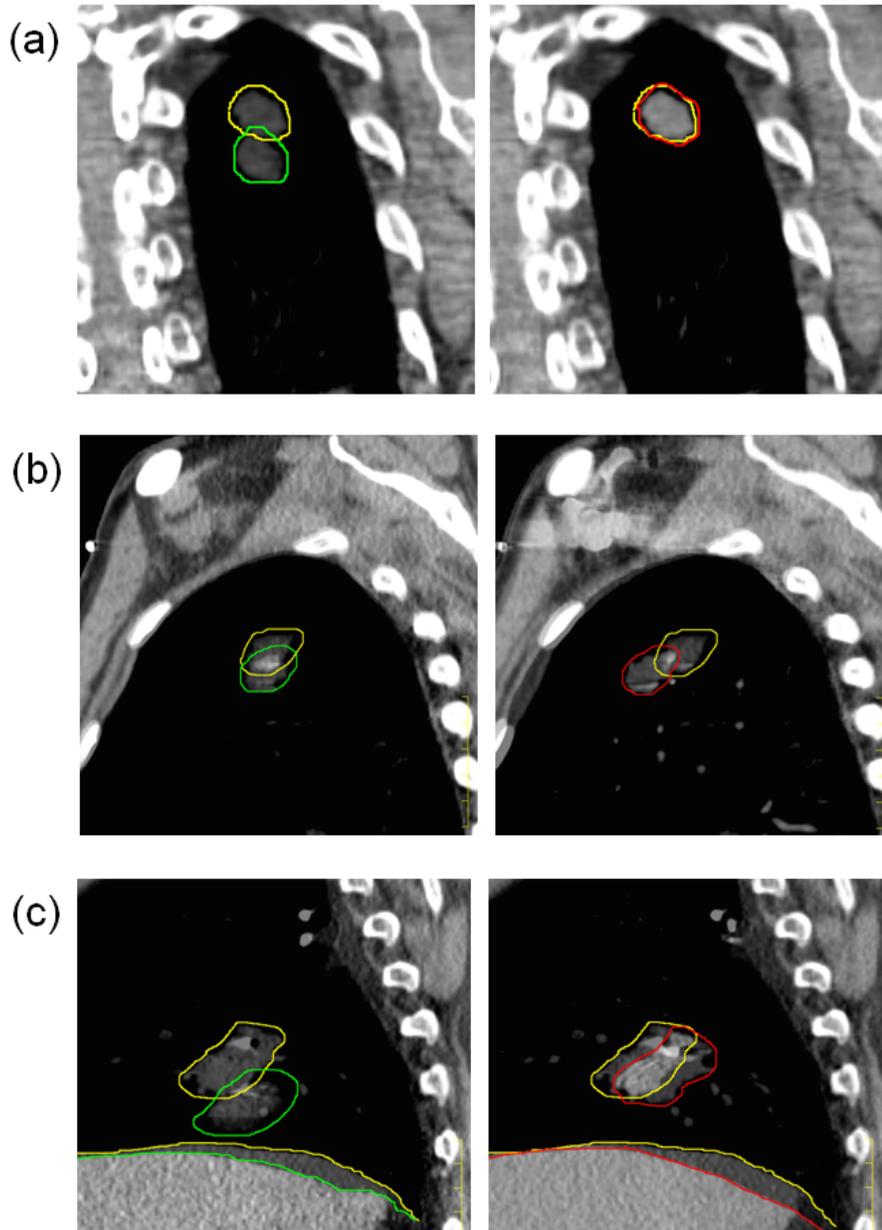


Figure 5.1 – Left, CT/CT images fusion of EI (green) and EE (yellow) 4DCT phases representing natural tumor path. Right, CT/CT images fusion of EE 4DCT phase and BH (red) CT. (a) Ideal BH planning CT acquisition with strict EE phase match, (b) Marginal BH CT acquisition with  $d_{\perp} = 11$  mm, (c) Marginal BH CT acquisition with  $d_{\perp} = 6$  mm. All images are presented in mediastinal window setting (width 400 HU ; level 20 HU).

## DISCUSSION

Over the years, several strategies have been developed to manage respiratory motion during radiotherapy treatments. These include abdominal compression, breath-holding, gating and near real-time tumor tracking. This study addresses tumor position on BH CT scans relative to natural tumor motion and the potential impact of a visual feedback device. Our results suggest that practical difficulties may arise when asking patients to perform a BH at end-tidal expiration. Although tumor position tends to stand within expected 4DCT trajectory in most patients, distance between BH and FB EE tumor position can be considerable and remains unpredictable. This section outlines the potential impacts of inaccurate BH CT scan in treatment planning for CK.

In our patients, natural tumor motion amplitudes ranged from 1 mm to 35 mm with a dominant superior-inferior component. Unsurprisingly, tumor located in the LL presented greater motion, as they appear to be predominantly driven by movement of the diaphragm. These results are consistent with other studies assessing 3D tumor motion with different imaging techniques such as fluoroscopy, slow CT acquisition, 4DCT and dynamic MRI [25, 89, 90]. For ITV based techniques, treatment of tumors with a broad movement enlarges the volume of healthy lungs irradiated and may introduce interplay effect between respiratory motion and beam dynamics [91]. Thus, at our center, these techniques are reserved for tumors with a natural movement less than 10 mm or that can be decreased to 10 mm or less with abdominal compression.

Even in those tumors with motion of less than 10 mm, additional healthy lung may be included in an ITV when BH scans are not representative of natural motion. As shown in Figure 2, marginal BH may result in significant increase in treatment volume. In this particular case treated with a spine-based setup, BH tumor presented a GTV displacement in the anterior direction of  $d_{\perp} = 4$  mm. IPTVs excluding and including BH volumes were 15.7 cc vs 19.6 cc, respectively. Similar findings have been reported by Wang et al. in a study addressing ITV delineation in 10 NSCLC patients treated with SABR [25]. PTV delineated from 4DCT MIP images resulted in smaller target volumes compared to those obtained with FB 4DCT, EI BH and EE BH images. The authors had concerns about BH CT acquisition at specific respiratory phases, noting that breath-holding could result in aberrant estimation of natural tumor motion.

Modes of free breathing treatments such as robotic tumor tracking may also be affected by treatment planning conditions. Using marginal BH CT for dose calculation and OARs delineation may result in an underestimation of the effective dose to OARs. Theoretically, this situation

can occur if the tumor is more distant from an OAR on a BH scan than it is in FB. This situation is illustrated in Figure 3.

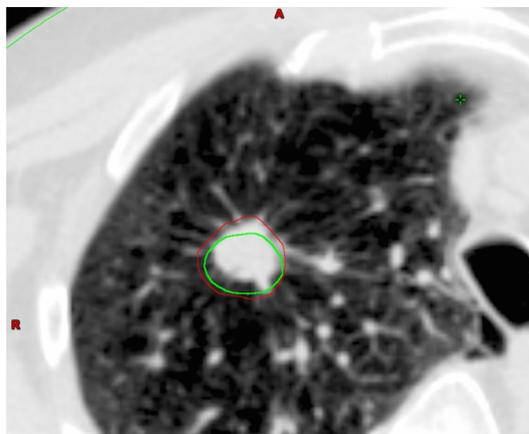


Figure 5.2 – CT image of a marginal BH with a GTV displacement of 4 mm in the anterior direction. IGTV contours including (red) and excluding (green) BH.

In our study, BH GTV displacements perpendicular to natural tumor path were as great as 11 mm. However, we have not identified any cases for which dosimetric constraints to OARs were impacted. This was confirmed by transposing the dose calculated on BH scans to the EE phase of the corresponding FB 4DCT. Still, we believe it is important to establish a means of detecting unnatural BH scans in the treatment planning process. At our institution, 4DCTs are obtained in all cases of lung SBRT, even when direct tumor tracking will be used. Each planning CT scan is carefully assessed by an experienced medical physicist and a detailed 4DCT report is produced. This report includes information on : natural tumor movement, hysteresis and BH GTV position relative to EE 4DCT. We believe that this procedure is of value in clinical decision making and can trigger 4D dose calculations when tumor tracking was planned on a BH 3DCT. A sample report is included at the end of the manuscript.

The benefits of Abches monitoring device to ensure reproducible BH radiotherapy treatment have been established in several previous studies [23, 24, 85, 87, 88]. This device has been extensively used, particularly in Asia, to treat multiple sites including lung, liver and breast cancer. In a study including 32 NSCLC, Tarohda et al. concluded that Abches device could be effectively used to obtain appropriate reproducibility of tumor position during lung SABR under breath-holding conditions [23]. Lee et al. observed that Abches could be used to treat left-sided

breast cancer in a deep inspiration breath-hold setting with potential dose reduction to the heart [88].

However, studies investigating the use of Abches for lung treatment planning are sparse. In this report, we have not identified a statistically significant improvement in BH conformity to FB path using Abches device. However, our analysis is limited by the small sample size, as only 12 patients had their BH planning CT scan acquired using Abches monitoring system. In fact, we would have needed 12/12 (100%) patients scanned with Abches with a BH CT scan closer to EE than EI 4DCT to achieve statistical significance between the two groups. It would be interesting to conduct a similar study in a hospital where Abches device is used on a daily practice to establish stronger conclusions.

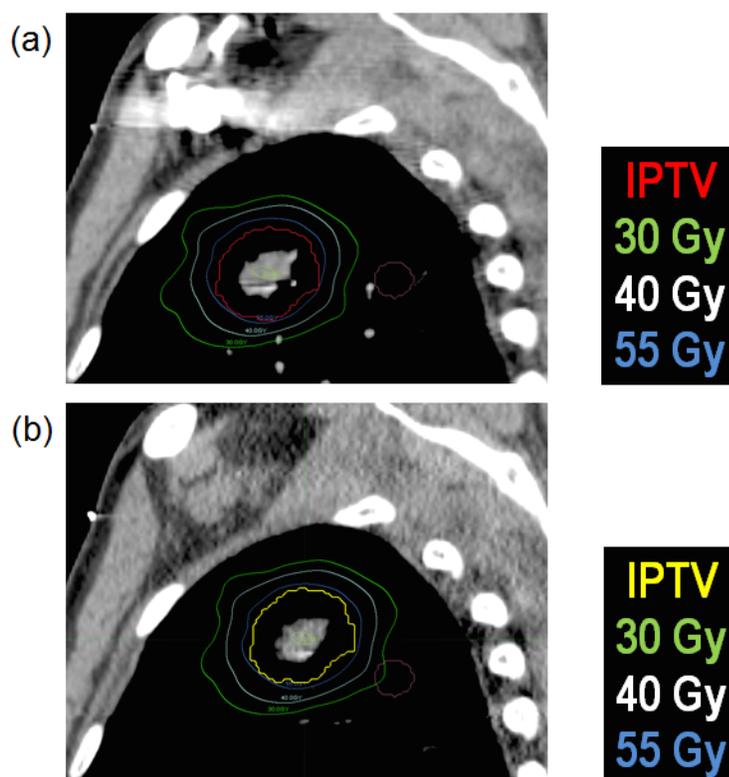


Figure 5.3 – CT images and treatment isodoses of a marginal BH with a GTV displacement of  $d_{\perp} = 11$  mm. (a) Isodoses registered on BH GTV, (b) Isodoses registered on EE 4DCT GTV. A fictitious OAR is added in purple to show possible effects. All images are presented in mediastinal window setting (width 400 HU ; level 20 HU).

Apart from sample size, this study has a few limitations. First, tumor motion was modeled as a linear movement. Motion nonlinearity could have been assessed with deformable registration

[92]. Secondly, we did not compare tumor motion on planning images to motion at time of treatment [93]. Finally, planning 4DCT paths could have been compared to those estimated during treatment sessions with the CK Synchrony system.

Several hypotheses can be formulated to explain the relatively frequent presence of unnatural BH CT during treatment planning. Patients' anxiety might involuntarily induce respiratory muscles contraction during CT acquisition. Also, patients' ability to tolerate breath-holding at EE state might be affected by their pulmonary function or comorbidity status. Thus, for selected cases, the use of a feedback device might not offer any benefit in treatment planning.

## **CONCLUSION**

Tumor position during breath-hold CT may not accurately correspond to positions observed on free-breathing 4DCT. Use of a respiratory monitoring system did not significantly impact this issue. Hence, it is important to review a free-breathing 4DCT for all methods of motion management. For treatment with tumor tracking, an aberrant tumor position on a breath-hold scan could potentially impact dose to organs at risk. For patients treated with an internal target volume technique, treatment planning which includes tumor position during breath-hold will lead to an increase in irradiated lung.

## **ACKNOWLEDGEMENT**

The authors thank Hideyuki Kawakami, president of APEX Medical inc, and Dr Yoshiyasu Maehata from the University of Yamanashi for their research partnership and expertise. This work was presented in part at the 2013 SRS/SBRT Scientific Meeting, Carlsbad, California.

## CHAPITRE 6

### DISCUSSION GÉNÉRALE

Une majorité de patients atteints d'un CPNPC de stade précoce ne sont pas admissibles à une chirurgie en raison de maladies cardiovasculaires concomitantes ou d'une fonction respiratoire réduite [8]. Au cours des dernières années, la SABR s'est imposée comme un traitement alternatif à la résection anatomique pour ces patients non opérables. Il s'agit d'une modalité de traitement qui permet d'administrer des doses élevées de façon conforme dans le but de cibler avec précision le volume de traitement tout en épargnant les tissus sains. Bien que la SABR soit une alternative récente à l'arsenal thérapeutique, plusieurs études ont démontré la grande efficacité de cette modalité, notamment en ce qui a trait au contrôle tumoral [14]. Le caractère peu invasif de cette technique est associé à une réduction importante des toxicités comparativement à l'approche chirurgicale et laisse présager une évolution favorable de la QV [20]. Toutefois, telles que présentées au tableau 6.I, les données cliniques disponibles à ce sujet sont limitées à 4 études prospectives publiées au cours des 5 dernières années.

Études	N	QV	TFR	Suivi	Conclusions
Prévoost (2010)	39	✓		17 mo	↑ Émotion ( $p = 0.02$ ) QV Stable
Lagerwaard (2012)	382	✓		23 mo	QV stable
Videtic (2013)	21	✓	✓	18 mo	QV stable ↓ DLCO ( $p = 0.012$ ) VEMS stable 6MWT stable
CHUM (2015)	45	✓	✓	41 mo	QV stable ↓ VEMS ( $p \geq 0.05$ ) ↓ DLCO ( $p \geq 0.05$ )

Tableau 6.I – Études prospectives adressant la qualité de vie post SABR

La première étude prospective de phase II s'intéressant à la QV chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire traités par SABR a été publiée par un groupe des Pays-Bas en 2010 [18]. Trente-neuf patients atteints d'un CPNPC de stade T1-T2N0M0 avec confirmation pathologique

ont été recrutés de janvier 2006 à février 2008. Les traitements de SABR ont été administrés par CK par repérage de marqueurs à une dose médiane de 60 Gy en 3 fractions pour les tumeurs périphériques comparativement à 48-50 Gy en 5 à 6 fractions pour les tumeurs centrales. La QV a été évaluée à l'aide des questionnaires de l'EORTC QLQ-C30 et QLQ-LC13 avant le traitement, à 3 semaines, et à 2, 4, 6, 9, et 12 mois après le traitement. La survie globale et le contrôle local ont été rapportés de même que les toxicités gradées à l'aide du CTCAE v3.0. Le suivi médian était de 17 mois. Trente-trois (85%) patients étaient non-opérables et 6 (15%) ont refusé la chirurgie. Trente-trois (85%) patients présentaient une tumeur périphérique comparativement à 6 (15%) atteints d'une tumeur centrale. Au niveau des scores de QV, l'échelle fonctionnelle du QLQ-C30 mesurant le statut émotionnel a présenté une évolution favorable statistiquement significative après le traitement de SABR ( $p = 0.02$ ). Les autres scores de QV du QLQ-C30 et QLQ-LC13 n'ont démontré aucun changement significatif. À 2 ans, la survie globale était de 62% et le contrôle local de 97%. Parmi les 12 décès rapportés, 6 (50 %) ont été attribués au cancer. Aucune toxicité de haut grade n'a été rapportée après SABR.

Une deuxième étude menée par Lagerwaard parue en 2012 dans le Journal of Thoracic Oncology s'est intéressée à la QV de vie post SABR chez une plus large population de 382 patients provenant de 68 centres hospitaliers néerlandais [73]. Une dose médiane de 60 Gy a été livrée 3-8 fractions en fonction du diamètre de la tumeur et de son emplacement. Les données de QV ont été recueillies de façon prospective à l'aide du QLQ-C30 de l'EORTC et ce, avant traitement, à 3, 6, 12, 18, et 24 mois post SABR. Le suivi médian était de 23 mois. Trois cent vingt-trois (86%) patients étaient non éligibles à la chirurgie et 59 (15%) ont refusé la procédure. Les scores moyens de QV globale et de fonction physique avant traitement étaient respectivement de  $62.9 \pm 1.1\%$  et  $61.7 \pm 1.1\%$ . Les scores de symptômes pré traitement étaient plus élevés pour la dyspnée à  $47,1 \pm 1,7\%$  et la fatigue à  $37,4 \pm 1,3\%$ . Hormis une baisse non significative de 2 à 3 points par an au niveau de la fonction physique, aucune détérioration statistiquement ou cliniquement significative de la QV n'a été observée durant toute la période de suivi. La survie médiane était de 40 mois avec une survie globale à 2 ans de 66%. À 2 ans, les taux de récurrences locale, régionale et à distance étaient de 6%, 13% et 22% respectivement.

Une dernière étude américaine publiée en 2013 par Videtic s'est intéressée à la fois à la QV et à l'évolution des TFRs chez 21 patients traités par SABR pour un cancer pulmonaire précoce [17]. Les patients ont été traités avec le système Novalis/BrainLAB avec un schéma de

fractionnement de 60 Gy en 3 fractions pour les tumeurs périphériques et de 50 Gy en 5 fractions pour les tumeurs centrales. La QV a été évaluée avant traitement ainsi qu'à 6 semaines, 3, 6, 9 et 12 mois à l'aide de 2 questionnaires, soit le Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) et le questionnaire du Medical Center Pulmonary Rehabilitation Program Shortness-of-Breathm de l'Université de la Californie à San-Diego (UCSD). Les niveaux d'anxiété et de dépression pré-traitement ont été évalués en utilisant le Hospital Anxiety Depression Scale. Les TFRs comprenaient le VEMS, la DLCO et le test de marche de 6 minutes. Le suivi médian était de 17,6 mois. À un an, le contrôle local était de 100%. Aucun changements significatifs dans les scores médians des questionnaires FACT-L et du programme de l'UCSD n'ont été observés. Seule la DLCO moyenne a présenté une diminution statistiquement significative de près de 15% de la valeur prédite après traitement. À un an, le contrôle local était de 100%, la survie globale de 86% et la survie sans récurrence de 96%. Aucune toxicité de grade 3 ou plus n'a été rapportée.

L'étude du CHUM a conduit à la première publication canadienne abordant la QV post SABR. Dans un contexte où la radiothérapie stéréotaxique est actuellement recommandée par l'INESSS comme traitement de choix pour les patients inopérables atteints d'un CPNPC de stade précoce, cette étude donne des outils aux cliniciens radio-oncologues pour expliquer les tenants et aboutissants du traitement. Les résultats de cet article appuient les conclusions de Prévost, Lagerwaard et Videtic dont les études incluaient des cohortes similaires de patients atteints d'un CPNPCs. Avec un suivi médian de 41 mois et des analyses statistiques conduites jusqu'à 3 ans après traitement, nous rapportons le plus long suivi post SABR. En effet, la survie limitée des patients atteints d'un CPNPCs complique la collecte de données et conduit inévitablement à des données manquantes. Dans cette étude, nous avons recueilli des données de QV chez 63% des patients à 2 ans et 33% à 3 ans. Étant donné que les effets secondaires de la radiothérapie, notamment les répercussions au niveau pulmonaire et la douleur thoracique, peuvent survenir plusieurs années post traitement, il est pertinent de présenter des résultats de QV à long terme [20, 21]. Concernant les pertes au suivi, nous avons rapporté des taux de compliance acceptables notamment de 83% à 24 mois et de 68% à 36 mois. Dans un autre ordre d'idées, l'étude du CHUM s'est attardée aux traitements administrés par SABR robotique avec CK, une technique de pointe qui se distingue par sa capacité à synchroniser l'irradiation avec le mouvement tumoral. Seule l'étude de QV publiée par Prévost s'attardait au traitement par CK, chez des patients traités après implantation de marqueurs radio-opaques [18]. Nous avons

ainsi confirmé l'efficacité du CK et ce tant avec la méthode de suivi tumoral par marqueurs que par repérage tissulaire direct. Finalement, il s'agit d'une rare étude à rapporter des données de TFRs à plusieurs suivis ponctuels dans le temps. En effet, plusieurs devis prospectifs ont présenté l'évolution des fonctions pulmonaires pré par rapport à un an post traitement, mais les protocoles rapportant périodiquement et sur une longue période des valeurs de TFRs sont rarissimes [17]. À ce sujet, nous n'avons pu mettre en évidence de tendance statistique quant à l'évolution des fonctions pulmonaires chez les sujets de cette cohorte. Or, plusieurs auteurs ont rapporté un déclin progressif des TFRs chez des patients atteints d'un CPCNP traités par SABR attribuable à l'évolution naturelle de la MPOC, une pathologie qui affecte une vaste majorité des patients [8]. Il s'agit probablement d'un effet de taille d'échantillon, notre cohorte étant limitée à 45 patients.

En SABR pulmonaire par CK, les traitements sont livrés en respiration libre soit par repérage direct de tumeur ou encore par une méthode ITV. Toutefois, les calculs dosimétriques sont effectués sur une image statique afin de limiter les artéfacts de mouvement et ainsi faciliter la délimitation des organes à risques. Au CHUM, cette image CT est acquise en auto-rétention (BH). À ce jour, certains auteurs ont émis des réserves quant à la reproductibilité des positions de tumeurs lors d'acquisition d'images ou lors de traitements livrés en BH [23–25]. Notre étude représente cependant la première publication adressant l'impact de la localisation de tumeur BH sur les calculs dosimétriques. En comparant le positionnement des tumeurs sur scan de planification en BH par rapport à leur trajectoire naturelle sur CT4D, nous avons identifié des patients présentant des images BH hors normes, avec des déplacements maximaux jusqu'à 11 mm.

Notre étude a permis d'identifier les impacts d'une position aberrante de tumeur sur scan de planification en SABR pulmonaire. En effet, des erreurs de doses aux OARs peuvent survenir pour les patients traités par suivi tumoral. Nous avons souligné l'importance de caractériser le mouvement tumoral en planification à l'aide d'un CT4D, procédure qui n'est pas appliquée dans l'ensemble des centres de radiothérapie canadiens. Jusqu'à un certain point, ce projet s'est avéré un contrôle des procédures de planification 4D au département de radio-oncologie du CHUM. En effet, tous les rapports de scans de planification ainsi que toutes les analyses d'images de planification ont été révisés. À ce sujet, nous avons détaillé au sein de l'article la méthode de planification de traitement de SABR pulmonaire qui prévaut au CHUM. Nous avons notamment

inclus un exemple de rapport CT4D, un document complété quotidiennement par un physicien médical pour caractériser le déplacement tumoral et notamment les lésions présentant un mouvement d'hystérésis (voir Annexe A).

D'autre part, ce projet aura permis d'explorer l'utilisation du dispositif de surveillance respiratoire Abches. Bien qu'aucun avantage n'ait été objectivé quant à son utilisation en planification de SABR pulmonaire par CK, l'équipe du scan a pu se familiariser avec ce dispositif qui est de nos jours utilisé en clinique pour certains traitements, notamment pour faciliter l'irradiation de tumeurs mammaires situées à proximité du médiastin. Cette deuxième étude est également limitée par la taille d'échantillon. En effet, le nombre de patients pour lesquels le scan de planification en BH a été acquis avec le dispositif Abches est limité à 12 (23%). Il serait intéressant de mener une étude similaire dans un centre hospitalier où le dispositif Abches est utilisé sur une base quotidienne pour établir des conclusions plus solides.

## CHAPITRE 7

### CONCLUSION

Les néoplasies pulmonaires demeurent la première cause de décès par cancer représentant près de 6000 décès par année au Québec. Au cours des dernières années, la SABR s'est imposée comme le traitement de choix recommandé par l'INESSS pour les patients inopérables atteints d'un CPNPC de stade précoce. Le but de ce mémoire était d'explorer certains enjeux cliniques et physiques associés au traitement du cancer pulmonaire par CK, une modalité de SABR robotisée de fine pointe.

Le premier objectif était de déterminer l'impact sur la QV d'un traitement de SABR chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire non opérable à l'aide de questionnaires de l'EORTC et de comparer les tests de fonction pulmonaire pré et post traitement. À la lumière d'une étude prospective réalisée auprès de 45 patients porteurs d'un CPNPC de stade précoce, les résultats ont démontré que la SABR offre un excellent contrôle tumoral à long terme, avec à 3 ans un taux de récurrence locale à 6% et une survie globale de 75%, et favorise le maintien de la QV et de la fonction pulmonaire. En effet, les analyses statistiques multivariées n'ont démontré aucune détérioration statistiquement et cliniquement significative des scores de QV dans les 36 mois post traitement, le plus long suivi rapporté dans la littérature. Un déclin progressif non statistiquement significatif de l'ordre de 5% à 3 ans a été observé pour les TFRs de VEMS et DLCO. Au sein de la cohorte, les toxicités de grade  $\geq 3$  ont été limitées à 5 événements, dont un décès suite à une pneumonite radique de grade 5, ce qui démontre l'importance de dépister les cas de fibroses pulmonaires interstitielles sujets à des complications post SABR.

Le deuxième objectif était d'évaluer la position spatiale des tumeurs pulmonaires en planification de traitement et de déterminer l'utilité du Abches, un dispositif de rétroaction visuelle pour l'acquisition de scan en BH. Les résultats de l'étude suggèrent que la position de la tumeur en BH peut ne pas correspondre précisément au mouvement de la tumeur en respiration libre, et ce même lors de l'utilisation d'un système de surveillance respiratoire. En effet, des déplacements de GTVs perpendiculaires à la trajectoire naturelle de la tumeur de l'ordre du centimètre ont été identifiés. Par conséquent, il est primordial d'acquies un CT4D en planification de traitement au CK afin d'optimiser les calculs dosimétriques.

La SABR pulmonaire est une modalité de traitement qui a démontré son efficacité clinique, mais qui pose des défis technologiques importants et requiert une planification rigoureuse. Le projet rapporté dans ce mémoire a suscité un vif intérêt de ma part et ouvre la porte à plusieurs avenues de recherche. C'est avec grande curiosité que je poursuivrai mon implication dans différents projets au sein de l'équipe du CHUM, notamment un projet s'intéressant aux analyses des textures d'images CT afin de dépister la fibrose pulmonaire interstitielle et d'en grader la sévérité. De plus, une étude est en cours afin de caractériser les techniques d'immobilisation en SABR pulmonaire et de déterminer la fréquence d'acquisition optimale d'images en traitement afin d'assurer le positionnement des patients.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Canadian cancer society and national cancer institute of canada : canadian cancer statistics, 2014.
- [2] S. S. Devesa, F. Bray, A. P. Vizcaino, et D. M. Parkin. International lung cancer trends by histologic type : male : female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *International Journal of cancer*, **117** (2), p. 294–299, 2005.
- [3] J. R. Molina, P. Yang, S. D. Cassivi, S. E. Schild, et A. A. Adjei. Non-small cell lung cancer : epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Dans *Mayo Clinic Proceedings*, volume 83, p. 584–594. Elsevier, 2008.
- [4] Rtog 0813 : Seamless phase i/ii study of stereotactic lung radiotherapy for early stage, centrally located, non-small cell lung cancer in medically inoperable patients, 2010.
- [5] P. Baumann, J. Nyman, M. Hoyer, B. Wennberg, G. Gagliardi, *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. *Journal of Clinical Oncology*, **27** (20), p. 3290–3296, 2009.
- [6] A. J. Wood, A. Spira, et D. S. Ettinger. Multidisciplinary management of lung cancer. *New England Journal of Medicine*, **350** (4), p. 379–392, 2004.
- [7] T. Goya, H. Asamura, H. Yoshimura, H. Kato, K. Shimokata, *et al.* Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in japan : a japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*, **50** (2), p. 227–234, 2005.
- [8] K. L. Stephans, T. Djemil, C. A. Reddy, S. M. Gajdos, M. Kolar, *et al.* Comprehensive analysis of pulmonary function test changes after stereotactic body radiotherapy for stage i lung cancer in medically inoperable patients. *Journal of Thoracic Oncology*, **4** (7), p. 838–844, 2009.
- [9] N. E. Dunlap, J. M. Larner, P. W. Read, B. D. Kozower, C. L. Lau, K. Sheng, et D. R. Jones. Size matters : A comparison of t1 and t2 peripheral non–small-cell lung cancers

- treated with stereotactic body radiation therapy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, **140** (3), p. 583–589, 2010.
- [10] G. S. Sibley. Radiotherapy for patients with medically inoperable stage i nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, **82** (3), p. 433–438, 1998.
- [11] H. Taste, V. Beckendorf, V. Bernier, P. Graff, V. Marchesi, A. Noel, et D. Peiffert. La radiothérapie stéréotaxique extracranienne par cyberknife® : expérience préliminaire au centre alexis-vautrin. *Bulletin du cancer*, **96** (9), p. 865–874, 2009.
- [12] R. De Crevoisier, G. Louvel, G. Cazoulat, J. Leseur, C. Lafond, *et al.* Radiothérapie guidée par l’image : pourquoi, comment et résultats. *Bulletin du Cancer*, **96** (1), p. 123–132, 2009.
- [13] T. D. Crabtree, C. E. Denlinger, B. F. Meyers, I. El Naqa, J. Zoole, *et al.* Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage i non–small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, **140** (2), p. 377–386, 2010.
- [14] B. Boily et la collaboration du Comité de l’évolution des pratiques en oncologie. Utilisation de la radiothérapie stéréotaxique d’ablation pour le traitement du cancer du poumon non a petites cellules. 2014.
- [15] J. R. Adler Jr, S. Chang, M. Murphy, J. Doty, P. Geis, et S. Hancock. The cyberknife : a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotactic and functional neurosurgery*, **69** (1-4), p. 124–128, 1997.
- [16] D. Fu, R. Kahn, B. Wang, H. Wang, Z. Mu, *et al.* Xsight lung tracking system : a fiducial-less method for respiratory motion tracking. Dans *Treating Tumors that Move with Respiration*, p. 265–282. Springer, 2007.
- [17] G. M. Videtic, C. A. Reddy, et L. Sorenson. A prospective study of quality of life including fatigue and pulmonary function after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *Supportive Care in Cancer*, **21** (1), p. 211–218, 2013.
- [18] J.-B. Prévost, B. van der Holt, C. Braat, R. J. van Klaveren, P. M. Pattynama, *et al.* Quality of life after stereotactic radiotherapy for stage i non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **77** (1), p. 31–37, 2010.

- [19] J. Widder, D. Postmus, J. F. Ubbels, E. M. Wiegman, et J. A. Langendijk. Survival and quality of life after stereotactic or 3d-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **81** (4), p. 291–297, 2011.
- [20] R. Timmerman, R. McGarry, C. Yiannoutsos, L. Papiez, K. Tudor, *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. *Journal of clinical oncology*, **24** (30), p. 4833–4839, 2006.
- [21] N. E. Dunlap, J. Cai, G. B. Biedermann, W. Yang, S. H. Benedict, *et al.* Chest wall volume receiving > 30 gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **76** (3), p. 796–801, 2010.
- [22] H. Shirato, Y. Seppenwoolde, K. Kitamura, R. Onimura, et S. Shimizu. Intrafractional tumor motion : lung and liver. Dans *Seminars in Radiation Oncology*, volume 14, p. 10–18. Elsevier, 2004.
- [23] T. I. Tarohda, M. Ishiguro, K. Hasegawa, Y. Kohda, H. Onishi, T. Aoki, et T. Takanaka. The management of tumor motions in the stereotactic irradiation to lung cancer under the use of abches to control active breathing. *Medical physics*, **38** (7), p. 4141–4146, 2011.
- [24] S. Takamatsu, T. Takanaka, T. Kumano, E. Mizuno, S. Shibata, *et al.* Reproducibility of diaphragm position assessed with a voluntary breath-holding device. *Japanese journal of radiology*, **31** (5), p. 357–363, 2013.
- [25] L. Wang, S. Hayes, K. Paskalev, L. Jin, M. K. Buyyounouski, C. C.-M. Ma, et S. Feigenberg. Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy using 4d ct and multiphase ct images for treatment planning of lung cancer : evaluation of the impact on daily dose coverage. *Radiotherapy and Oncology*, **91** (3), p. 314–324, 2009.
- [26] A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, et D. Forman. Global cancer statistics. *CA : a cancer journal for clinicians*, **61** (2), p. 69–90, 2011.

- [27] R. Siegel, D. Naishadham, et A. Jemal. Cancer statistics, 2012. *CA : a cancer journal for clinicians*, **62** (1), p. 10–29, 2012.
- [28] A. Van Den Broeck. *Aspects épigénétiques des cancers broncho-pulmonaires et implication de l'histone acétyltransférase TIP60*. PhD thesis, Université Joseph-Fourier-Grenoble I, 2009.
- [29] J. E. Tyczynski, F. Bray, et D. M. Parkin. Lung cancer in europe in 2000 : epidemiology, prevention, and early detection. *The lancet oncology*, **4** (1), p. 45–55, 2003.
- [30] H. V. Gelboin. Benzo [alpha] pyrene metabolism, activation and carcinogenesis : role and regulation of mixed-function oxidases and related enzymes. *Physiological reviews*, **60** (4), p. 1107–1166, 1980.
- [31] V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, et J. C. Aster. *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- [32] D. W. Bell, I. Gore, R. A. Okimoto, N. Godin-Heymann, R. Sordella, *et al.* Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the t790m drug resistance mutation in egfr. *Nature genetics*, **37** (12), p. 1315–1316, 2005.
- [33] A. D. Panani et C. Roussos. Cytogenetic and molecular aspects of lung cancer. *Cancer letters*, **239** (1), p. 1–9, 2006.
- [34] A. J. Alberg, M. V. Brock, J. G. Ford, J. M. Samet, et S. D. Spivack. Epidemiology of lung cancer : diagnosis and management of lung cancer : American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, **143** (51), p. 1–29, 2013.
- [35] S. Ballaz et J. L. Mulshine. The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis. *Clinical lung cancer*, **5** (1), p. 46–62, 2003.
- [36] C. Amos, W. Xu, et M. Spitz. Is there a genetic basis for lung cancer susceptibility ? Dans *Chemoprevention of Cancer*, p. 3–12. Springer, 1999.
- [37] S. A. Leibel et T. L. Phillips. *Textbook of radiation oncology*. London : WB Saunders, 1998.

- [38] B. Melloni, A. Vergnenegre, P. Lagrange, et F. Bonnaud. Radon and domestic exposure. *Revue des maladies respiratoires*, **17** (6), p. 1061–1071, 2000.
- [39] B. W. Stewart. *Le cancer dans le monde*. Centre international de Recherche sur le Cancer, 2005.
- [40] P. de Groot et R. F. Munden. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiologic Clinics of North America*, **50** (5), p. 863–876, 2012.
- [41] A. I. Holleb, D. J. Fink, et G. P. Murphy. *American Cancer Society textbook of clinical oncology*. Amer Cancer Society.
- [42] B. S. Kramer, C. D. Berg, D. R. Aberle, et P. C. Prorok. Lung cancer screening with low-dose helical ct : results from the national lung screening trial (nlst). *Journal of medical screening*, **18** (3), p. 109–111, 2011.
- [43] M. C. Tammemägi, H. A. Katki, W. G. Hocking, T. R. Church, N. Caporaso, *et al.* Selection criteria for lung-cancer screening. *New England Journal of Medicine*, **368** (8), p. 728–736, 2013.
- [44] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux : Algorithme d'investigation, de traitement et de suivi du cancer du poumon. 2014.
- [45] M. K. Gould, J. Donington, W. R. Lynch, P. J. Mazzone, D. E. Midthun, D. P. Naidich, et R. S. Wiener. Diagnosis and management of lung cancer : American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, **143** (51), p. 93–120, 2013.
- [46] S. E. Weinberger, B. A. Cockrill, et J. Mandel. *Principles of pulmonary medicine*. Elsevier Health Sciences, 2008.
- [47] W. D. Travis. Pathology of lung cancer. *Clinics in chest medicine*, **23** (1), p. 65–81, 2002.
- [48] S. Rothschild, D. Betticher, A. Ochsenbein, R. Stahel, L. Bubendorf, *et al.* Importance de l'histologie pour le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules à un stade avancé. *Forum Med Suisse*, **10** (22), p. 384–388, 2010.

- [49] R. Govindan, N. Page, D. Morgensztern, W. Read, R. Tierney, *et al.* Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the united states over the last 30 years : analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of clinical oncology*, **24** (28), p. 4539–4544, 2006.
- [50] R. Rami Porta. New tnm classification for lung cancer. *Archives of Pulmonology and Respiratory Care*, **45** (4), p. 159–161, 2009.
- [51] E. M. Toloza, L. Harpole, et D. C. McCrory. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer : a review of the current evidence. *CHEST Journal*, **123** (11), p. 137–146, 2003.
- [52] I. Widikker. *Influence de la broncho-pneumopathie chronique obstructive sur les complications après chirurgie pour cancer pulmonaire*. PhD thesis, University of Geneva, 2006.
- [53] C. Jayle et P. Corbi. Les complications des résections pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires*, **24** (8), p. 967–982, 2007.
- [54] A. Sahgal, D. Roberge, D. Schellenberg, T. Purdie, A. Swaminath, *et al.* The canadian association of radiation oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clinical oncology*, **24** (9), p. 629–639, 2012.
- [55] R. De Crevoisier, A. Isambert, A. Lisbona, V. Bodez, M. Marguet, *et al.* Radiothérapie guidée par l’image. *Cancer/Radiothérapie*, **11** (6), p. 296–304, 2007.
- [56] D. A. Jaffray, D. G. Drake, M. Moreau, A. A. Martinez, et J. W. Wong. A radiographic and tomographic imaging system integrated into a medical linear accelerator for localization of bone and soft-tissue targets. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **45** (3), p. 773–789, 1999.
- [57] L. A. Dawson et D. A. Jaffray. Advances in image-guided radiation therapy. *Journal of clinical oncology*, **25** (8), p. 938–946, 2007.
- [58] J. C. Stroom et B. J. Heijmen. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the icru-62 report. *Radiotherapy and oncology*, **64** (1), p. 75–83, 2002.
- [59] I. C. Gibbs et B. W. Loo. Cyberknife stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors. *Technology in cancer research & treatment*, **9** (6), p. 589–596, 2010.

- [60] S. Hissoiny, B. Ozell, H. Bouchard, et P. Després. Gpumcd : A new gpu-oriented monte carlo dose calculation platform. *Medical physics*, **38** (2), p. 754–764, 2011.
- [61] P.-Y. Bondiau, K. Bénézery, V. Beckendorf, D. Peiffert, J.-P. Gérard, *et al.* Radiothérapie stéréotaxique robotisée par cyberknife® : aspects techniques et indications. *Cancer/Radiothérapie*, **11** (6), p. 338–344, 2007.
- [62] T. Lacornerie, X. Mirabel, et E. Lartigau. Le cyberknife® : expérience du centre Oscar-Lambert. *Cancer/Radiothérapie*, **13** (5), p. 391–398, 2009.
- [63] D. Blais. Radiothérapie guidée par l'imagerie. *Présentation départementale CHUM*, 2010.
- [64] R. C. McGarry, L. Papiez, M. Williams, T. Whitford, et R. D. Timmerman. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma : Phase i study. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **63** (4), p. 1010–1015, 2005.
- [65] J. Y. Chang, S. Senan, M. A. Paul, R. J. Mehran, A. V. Louie, *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage i non-small-cell lung cancer : a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology*, **16** (6), p. 630–637, 2015.
- [66] W. R. Smythe. Treatment of stage i non-small cell lung carcinoma. *CHEST Journal*, **123** (1), p. 181–187, 2003.
- [67] J. Armstrong et B. Minsky. Radiation therapy for medically inoperable stage i and ii non-small cell lung cancer. *Cancer treatment reviews*, **16** (4), p. 247–255, 1989.
- [68] L. Kaskowitz, M. V. Graham, B. Emami, K. J. Halverson, et C. Rush. Radiation therapy alone for stage i non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **27** (3), p. 517–523, 1993.
- [69] D. E. Dosoretz, M. J. Katin, P. H. Blitzer, J. H. Rubenstein, D. H. Galmarini, G. R. Garton, et S. A. Salenius. Medically inoperable lung carcinoma : the role of radiation therapy. Dans *Seminars in radiation oncology*, volume 6, p. 98–104. Elsevier, 1996.
- [70] W. T. Brown, X. Wu, F. Fayad, J. F. Fowler, B. E. Amendola, *et al.* Cyberknife® radiosurgery for stage i lung cancer : results at 36 months. *Clinical lung cancer*, **8** (8), p. 488–492, 2007.

- [71] F. J. Lagerwaard, C. J. Haasbeek, E. F. Smit, B. J. Slotman, et S. Senan. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage i non–small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **70** (3), p. 685–692, 2008.
- [72] H. Onishi, T. Araki, H. Shirato, Y. Nagata, M. Hiraoka, *et al.* Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage i nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, **101** (7), p. 1623–1631, 2004.
- [73] F. J. Lagerwaard, N. K. Aaronson, C. M. Gundy, C. J. Haasbeek, B. J. Slotman, et S. Senan. Patient-reported quality of life after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **7** (7), p. 1148–1154, 2012.
- [74] M. Henderson, R. McGarry, C. Yiannoutsos, A. Fakiris, D. Hoopes, M. Williams, et R. Timmerman. Baseline pulmonary function as a predictor for survival and decline in pulmonary function over time in patients undergoing stereotactic body radiotherapy for the treatment of stage i non–small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **72** (2), p. 404–409, 2008.
- [75] M. Bishawi, B. Kim, W. H. Moore, et T. V. Bilfinger. Pulmonary function testing after stereotactic body radiotherapy to the lung. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **82** (1), p. 107–110, 2012.
- [76] H. Bahig, M.-P. Campeau, T. Vu, R. Doucet, D. B. Nadeau, *et al.* Predictive parameters of cyberknife fiducial-less (xsight lung) applicability for treatment of early non-small cell lung cancer : a single-center experience. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **87** (3), p. 583–589, 2013.
- [77] N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, *et al.* The european organization for research and treatment of cancer qlq-c30 : a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the national cancer institute*, **85** (5), p. 365–376, 1993.
- [78] P. Fayers, N. Aaronson, K. Bjordal, M. Groenveld, D. Curran, et A. Bottomley. The eortc qlq-c30 scoring manual published by : European organisation for research and treatment of cancer. *Brussels, Belgium*, 2001.

- [79] D. Osoba, G. Rodrigues, J. Myles, B. Zee, et J. Pater. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology*, **16** (1), p. 139–144, 1998.
- [80] S. Domhof et F. Langer. *Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments*, volume 406. Wiley-Interscience, 2002.
- [81] R. C. Team. R language definition, 2000.
- [82] M. Schemper et T. L. Smith. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled clinical trials*, **17** (4), p. 343–346, 1996.
- [83] M. Guckenberger, L. L. Kestin, A. J. Hope, J. Belderbos, M. Werner-Wasik, *et al.* Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *Journal of Thoracic Oncology*, **7** (3), p. 542–551, 2012.
- [84] H. Bahig, E. Filion, T. Vu, D. Roberge, L. Lambert, *et al.* Excellent cancer outcomes following patient-adapted robotic lung sbrrt but a case for caution in idiopathic pulmonary fibrosis. *Technology in cancer research & treatment*, p. 343–346, 2014.
- [85] H. Onishi, H. Kawakami, K. Marino, T. Kimiyama, S. Kashiwayama, *et al.* A newly developed simple and accurate respiratory indicator relative to measurement of 2-point levels of abdominal and chest walls : for assurance of patient self-judged breath holding techniques for irradiation of lung cancer with small internal margin. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **63**, p. S534, 2005.
- [86] H. Shirato, R. Onimaru, M. Ishikawa, J.-i. Kaneko, T. Takeshima, *et al.* Real-time 4-d radiotherapy for lung cancer. *Cancer science*, **103** (1), p. 1–6, 2012.
- [87] G. Bengua, M. Ishikawa, K. Sutherland, K. Horita, R. Yamazaki, *et al.* Evaluation of the effectiveness of the stereotactic body frame in reducing respiratory intrafractional organ motion using the real-time tumor-tracking radiotherapy system. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **77** (2), p. 630–636, 2010.

- [88] H. Y. Lee, J. S. Chang, I. J. Lee, K. Park, Y. B. Kim, *et al.* The deep inspiration breath hold technique using abches reduces cardiac dose in patients undergoing left-sided breast irradiation. *Radiation oncology journal*, **31** (4), p. 239–246, 2013.
- [89] H. H. Liu, P. Balter, T. Tutt, B. Choi, J. Zhang, *et al.* Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **68** (2), p. 531–540, 2007.
- [90] C. Plathow, S. Ley, C. Fink, M. Puderbach, W. Hosch, *et al.* Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic mri. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **59** (4), p. 952–959, 2004.
- [91] C. Ong, W. F. Verbakel, J. P. Cuijpers, B. J. Slotman, et S. Senan. Dosimetric impact of interplay effect on rapidarc lung stereotactic treatment delivery. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **79** (1), p. 305–311, 2011.
- [92] V. Boldea, G. C. Sharp, S. B. Jiang, et D. Sarrut. 4d-ct lung motion estimation with deformable registration : quantification of motion nonlinearity and hysteresis. *Medical physics*, **35** (3), p. 1008–1018, 2008.
- [93] Y. Seppenwoolde, H. Shirato, K. Kitamura, S. Shimizu, M. van Herk, J. V. Lebesque, et K. Miyasaka. Precise and real-time measurement of 3d tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, **53** (4), p. 822–834, 2002.

## **ANNEXE A : CONTRIBUTION DÉTAILLÉE POUR CHACUN DES ARTICLES**

### **Article 1 : Long-term quality of life in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with robotic stereotactic ablative radiation therapy**

#### **Cueillette des données**

L'équipe de radio-oncologues ont procédé à la cueillette des données cliniques lors des consultations initiales et des suivis de patients, incluant la détermination de la réponse tumorale au traitement et la gradation des toxicités. Les données relatives à la qualité de vie ont été recueillies via un questionnaire standardisé par l'infirmière de recherche ou le personnel médical. L'auteur principal à procéder à :

- Création d'une base de données Excel à l'été 2013 avec l'ensemble des données de qualité de vie des 45 patients inclus dans l'étude.
- Mise à jour de la base de données de qualité de vie à l'été 2014.
- Relevé des données cliniques (caractéristiques démographiques, données de traitement, tests de fonctions respiratoires, etc.) à partir des notes de consultation du système d'information clinique.
- Relevé des causes de décès des patients.

#### **Analyse des données**

L'auteur principal à procéder aux calculs statistiques de base incluant moyenne, écart type, médiane, écart interquartile et calcul du taux de compliance. Les données de contrôle tumoral, de survie, les intervalles de confiance et l'affichage graphique ont été complétés par Sandra Larrivée, biostatisticienne au CHUM.

#### **Rédaction de l'article**

La rédaction a été supervisée et commentée tout au long de l'étude par Dre Édith Filion et Dre Marie-Pierre Campeau avant que la version finale ne soit achevée. Chacun des co-auteurs a contribué à la révision finale du manuscrit. L'auteur principal à procéder à :

- Revue de littérature de l'ensemble des articles cités dans le manuscrit.

- Rédaction de l'ensemble des sections du manuscrit, excluant la section statistique de la méthodologie.
- Soumission du manuscrit au journal Practical Radiation Oncology.
- Préparation d'une réponse détaillée aux commentaires des réviseurs du journal.

## **Article 2 : Accuracy of breath-hold CT in treatment planning for lung stereotactic ablative radiotherapy**

### **Cueillette des données**

L'auteur principal à procéder à :

- Revue de l'ensemble des scans de planification des patients.
- Réalisation des recalages rigides à partir des images de planification :
  - Sur scan 4D afin de déterminer l'excursion naturelle des tumeurs.
  - En comparant le scan en respiration retenue à la phase expiratoire du scan 4D.
- Création d'une base de données Access à l'été 2012 avec l'ensemble des données de recalages rigides
- Relevé des données cliniques (caractéristiques démographiques, données de traitement, etc.) à partir des notes de consultation du système d'information clinique.

### **Analyse des données**

Les tests statistiques de Fisher et Mann-Whitney ont été réalisés par Jean-François Carrier, physicien médical. L'auteur principal à procéder à :

- Calculs statistiques de base incluant moyenne et écart type.
- Délimitation des tumeurs sur scan de planification afin de générer les figures présentées dans l'article.

### **Rédaction de l'article**

La rédaction a été supervisée et commentée tout au long de l'étude par Jean-François Carrier, Charles Martel et Dr David Roberge avant que la version finale ne soit achevée. Chacun des co-auteurs a contribué à la révision finale du manuscrit. L'auteur principal à procéder à :

- Revue de littérature de l'ensemble des articles cités dans le manuscrit.
- Rédaction de l'ensemble des sections du manuscrit.
- Soumission du manuscrit au journal Cureus.
- Préparation d'une réponse détaillée aux commentaires des réviseurs du journal.

## ANNEXE B : PLANNING CT SCAN ANALYSIS

Patient : XXXXXXXXXX

Date : 0000-00-00

Physicist : ZZZZZZZZZZ

Radio oncologist : YYYYYYYYYY

- **3D BH CT** : Performed close to expiration as seen on the respiratory trace with Bellows system. BH was well kept during acquisition. An extended FoV of 600 mm was used. The position of the tumor is aberrant compared with the natural free breathing trajectory. We recommend performing doses registration to ensure that constraints to OARs are respected.
- **4DCT** : No audio coaching was used. Respiratory rate was stable in rate and amplitude. Respiratory phases 0% and 60% match inspiration and expiration, respectively.
- **Markers** : 4 markers are observed. In an order sup-inf, left-right, ant-post : markers 1 and 2 are located outside the tumor and markers 3 and 4 are located in the tumor.
- **Registration** : A marker-marker registration of the 0% and 60% 4D phases was performed on the BH scan. Measurements of the distance between pairs of markers were made. A registration error of less than 2 mm was observed for markers 3 and 4 vs 5 mm for markers 1 and 2. Therefore, we recommend using markers 3 and 4 for tracking.
- **Tumor deformation** : Negligible deformation. No rotation of the tumor in the axial plane.
- **Natural tumor motion** : A tumor-tumor registration was performed from the 0% and 60% phases of the 4DCT. No significant hysteresis observed in the analysis.
  - 8 mm sup-inf
  - 3 mm left-right
  - 4 mm ant-post

---

ZZZZZZZZZ, medical physicist

---

YYYYYYYYYY, radio oncologist