

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2005

N°105

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Oncologie option Radiothérapie

Par

Maud AUMONT - LE GUILCHER

Née le 06 Août 1976, à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 7 Avril 2005

**CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE A HAUT DEBIT DE DOSE A
VISEE CURATIVE : RESULTATS D'UNE ÉTUDE RETROSPECTIVE
MULTICENTRIQUE DE 199 PATIENTS**

Président : Monsieur le Professeur Marc-André Mahé

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Marc-André Mahé

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	4
1^{ère} PARTIE : Description de la curiethérapie endobronchique (CEB)	7
A. TECHNIQUE DE LA CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE	8
1. Définition de la curiethérapie	8
2. Historique	9
3. Dose et Débit de dose	10
b) Comparaison entre HDR et LDR	11
c) Caractéristiques des sources d'iridium 192	12
d) Distribution de dose	12
e) Spécification de la dose	14
3. Technique d'application	15
a) Définition du volume-cible	15
b) Mise en place des cathéters	15
c) Le contrôle radiologique	16
d) Dosimétrie	16
e) Protocole thérapeutique	17
f) Déroulement du Traitement	18
B. INDICATIONS DE LA CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE	24
1- Curiethérapie endobronchique à visée palliative	24
a) L'obstruction bronchique et les différentes techniques de désobstruction	24
b) Résultats de la curiethérapie à visée palliative	26
c) Résultats des associations Curiethérapie avec d'autres techniques	29
2. La CEB associée à la radiothérapie externe à visée curative	31
3. La CEB exclusive à visée curative	32
a) Carcinomes radio-occultes	32
C. COMPLICATIONS	34
1. Les Complications précoces	34
2. Les Complications tardives	34
a) Les hémoptysies	34
b) La bronchite et les sténoses radiques	37
c) Les fistules	38
2^{ème} PARTIE : Etude rétrospective multicentrique de 199 patients	40
A. PATIENTS ET METHODES	41
1. Critères de sélection	41
2. Méthode de sélection	42
3. Données sélectionnées (fiche de saisie)	43
4. Analyse statistique	44

a) Critères d'évaluation _____	44
b) Variables analysées _____	45
c) Tests statistiques utilisés _____	45
B. RÉSULTATS _____	47
1. Description de la population _____	47
a) Caractéristiques des patients au diagnostic _____	47
b) Caractéristiques de la Tumeur _____	48
2. Description du Traitement _____	50
a) Durée du traitement _____	50
b) le schéma thérapeutique de curiethérapie : _____	51
c) la technique de curiethérapie _____	51
3. Evolution _____	53
a) Suivi _____	53
b) Taux de réponse local au traitement (à 3 mois) _____	53
c) Facteurs influençant la réponse locale _____	53
d) Les survies globale, sans récurrence et spécifique _____	54
e) Résultats de l'analyse univariée _____	56
f) Résultats de l'analyse multivariée _____	57
g) Décès et causes des décès _____	59
4. Complications _____	60
a) Complications précoces _____	60
b) Complications tardives _____	61
C. DISCUSSION _____	62
CONCLUSION _____	74
ANNEXES _____	76
BIBLIOGRAPHIE _____	79
RESUME _____	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>

INTRODUCTION

L'incidence des cancers bronchiques augmente. Ils représentent en France la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme (première cause de mortalité par cancer chez la femme au USA), soit 20325 décès/an chez l'homme et 3604 décès/an chez la femme en 1995 [1].

En 1995, l'incidence est d'environ 22000 nouveaux cas par an en France (18700 pour l'homme et 3100 pour la femme). Par contre de 1985 à 1995, l'incidence a augmenté de 56% pour la femme et seulement de 5% pour l'homme. Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus pour les deux sexes est compris entre 10 et 14% [42]. Mais durant ces dernières années peu de progrès thérapeutiques ont été réalisés.

A l'heure actuelle, les conduites thérapeutiques au moment du diagnostic d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) sont les suivantes :

- **Pour les stades I-II et IIIA résécables** (annexe n°2 page 57), le traitement par exérèse chirurgicale est le standard thérapeutique avec une survie à 5 ans de 35% à 80% [56]. Néanmoins, même pour les équipes entraînées, le taux de récurrence locale varie de 5 à 20% [34] et, par ailleurs, 20 à 34% des patients opérés et considérés comme guéris développent par la suite un deuxième cancer [56]. Aujourd'hui, la chimiothérapie périopératoire, à base de platine, a également toute sa place dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs de stades I-II [73] [74] avec des taux de survie à 5 ans de 70%.

- **Pour les stades IIIA non résécables et IIIB**, c'est-à-dire les tumeurs localement avancées, la radiothérapie externe associée à la chimiothérapie de façon séquentielle ou concomitante reste la référence thérapeutique.

Quelles sont les alternatives thérapeutiques pour les CBNPC de stades I-II en cas de contre-indications au traitement chirurgical ?

- La radiothérapie externe éventuellement associée à la chimiothérapie peut être proposée. Mais sur l'ensemble des séries rétrospectives publiées les résultats paraissent inférieurs à la chirurgie d'exérèse avec un taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 6 à 32%. Il s'agit cependant de patients présentant plus de comorbidités que les patients non récusés à un traitement chirurgical.

- **La curiethérapie endobronchique (CEB) à haut débit de dose** est basée sur l'application de sources d'iridium¹⁹² au contact de la tumeur sous contrôle endoscopique, permettant ainsi de délivrer une dose élevée d'irradiation dans un petit volume. Elle est par conséquent une approche intéressante pour le traitement curatif des tumeurs T1-T2N0M0 (annexe n°1 page 56), de petit volume, à développement endoluminal et chez des patients présentant une contre-indication au traitement chirurgical.

Les indications de la CEB étant limitées, nous avons souhaité réaliser une étude rétrospective multicentrique avec les différents centres anti-cancéreux de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, en reprenant les données des patients traités à visée curative par curiethérapie endobronchique exclusive à haut débit de dose. L'objectif de cette étude est d'évaluer son efficacité en terme de contrôle local, de survie (globale, spécifique et sans récurrence) et de tolérance.

1^{ère} PARTIE : Description de la curiethérapie endobronchique (CEB)

A. TECHNIQUE DE LA CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE

1. Définition de la curiethérapie

La curiethérapie est l'application de sources radioactives dans ou au contact des tumeurs. Le lieu d'implantation des sources permet de distinguer deux types de curiethérapie :

- *La curiethérapie interstitielle* (ou endocuriethérapie) : quand les sources sont implantées au sein même de la tumeur.

- *La curiethérapie de contact* : qui regroupe la curiethérapie **endocavitaire**, où la source est introduite dans une cavité naturelle (comme le vagin) et la curiethérapie **endoluminale**, comme la CEB qui est basée sur l'implantation de sources radioactives au contact de la tumeur via la lumière bronchique.

On distingue trois types de curiethérapie selon le débit de dose d'après le rapport ICRU 38 [64] :

- *La curiethérapie à bas débit de dose* (LDR : low dose rate) : le débit de dose est de 0,4 à 2 Gy/h.

- *La curiethérapie à moyen débit* (MDR : médium dose rate) : 2 à 12 Gy/h.

- *La curiethérapie à haut débit* (HDR : high dose rate) : elle utilise des sources miniaturisées d'iridium 192 à très forte activité initiale permettant l'administration d'une dose très forte en un temps très court. Le débit de dose est supérieur à 12 Gy/h.

Tableau 1 : Principes de la curiethérapie et de la radiothérapie externe

	Radiothérapie externe	Curiethérapie haut débit
Source	Eloignée du patient	Au contact ou dans le patient
Volume irradié	important	Limité
Fractions	Multiples	3 à 6 fractions
Durée	Plusieurs semaines	4 à 6 semaines
Etalement	1 fraction /jour	1 fraction /semaine
Dose dans le volume	homogène	hétérogène

2. Historique

La mise en place dans la lumière bronchique de sources radioactives est presque aussi ancienne que la curiethérapie elle-même. L'implantation permanente de radionucléides dans des tumeurs bronchiques a initialement été réalisée par des aiguilles de radium, puis à partir de 1970 avec des implants d'iode 125 [23]. La mise en place était faite souvent sous bronchoscopie rigide d'où la nécessité d'anesthésie générale.

Cependant, les complications à type d'hémoptysies et d'œdème postopératoire étaient fréquentes. Au Royal Marsden Hospital, avec une technique semblable, mais en utilisant l'or¹⁹⁸, Law et al. [58] ont pu obtenir un effet palliatif notable chez 13 des 18 patients traités.

Initialement un débit de dose faible (LDR) ou intermédiaire (MDR) a été utilisé pour la curiethérapie endobronchique. Plusieurs expériences cliniques à visée palliative ont été rapportées, mais très peu de séries d'endocuriethérapie à bas débit de dose à visée curative sont décrites dans la littérature. Saito et al [21] ont montré dans le traitement de 79 petites tumeurs bronchiques par l'association d'une radiothérapie externe à 40 Gy et d'une CEB (LDR) à 25 Gy (5 Gy /séance), une survie à 5 ans de 72,3%.

Cependant cette méthode qui a obtenu des résultats non négligeables ne s'est pas généralisée car elle présente certains inconvénients. Elle nécessite une durée longue de traitement pour délivrer la dose efficace. En effet le cathéter doit rester en place plusieurs jours dans l'arbre bronchique et il peut être responsable d'une toux, d'hypersécrétion de mucus et d'infection. Cela conduit parfois à des interruptions de traitement [60] ou à des déplacements de cathéters [26] obligeant à un repositionnement du cathéter et donc une nouvelle endoscopie.

Par conséquent, cette technique lourde ne peut pas être proposée aux patients souffrant de symptômes respiratoires sévères.

Ce n'est que vers 1985 que les possibilités technologiques comme l'apparition du fibroscope souple et surtout le développement de la miniaturisation des sources radioactives et des projecteurs de sources à haut débit de dose, ont permis de réaliser de manière simple et rigoureuse la curiethérapie endobronchique à haut débit de dose. La disponibilité de sources radioactives de forte activité d'iridium 192 (1 Gy par minute à 1 cm) a permis de raccourcir la durée de traitement. Les séances endoluminales ne durent ainsi que quelques minutes permettant le ainsi le traitement en ambulatoire. La tolérance immédiate du traitement est accrue et de plus, grâce au projecteur de source, la radioprotection du personnel est totale.

3. Dose et Débit de dose

a) rappels radiobiologiques

La proportion de cellules survivantes à une irradiation diminue quand la dose augmente. La courbe de survie cellulaire en fonction de la dose suite à une irradiation chez l'homme présente un épaulement suivie d'une partie terminale tendant à de venir rectiligne. On parle de modèle «linéaire quadratique» avec deux composantes α et β (cf. figure 1 page 18).

Courbe de survie cellulaire

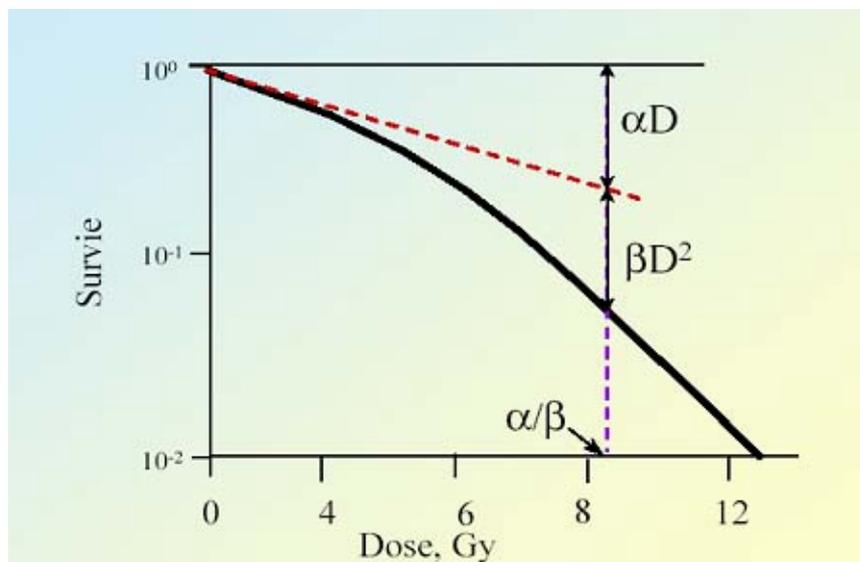


Figure 1

La **composante α** de la mortalité cellulaire est proportionnelle à la dose délivrée (composante linéaire) et représente la mortalité cellulaire par lésions non réparables (létales d'emblée) tandis que la **composante β** proportionnelle au carré de la dose (composante quadratique) représente la mortalité due à l'accumulation des lésions réparables (non létales d'emblée). Le **rapport α/β** est le reflet de la sensibilité des tissus au variation de la dose par fraction.

Un rapport bas implique une sensibilité marquée du tissu aux variations de la dose par fraction

Un rapport élevé implique une faible sensibilité aux variations de dose par fraction.

- les tissus sains à renouvellement rapide ont un rapport α/β élevé (10 à 15 Gy). Ils réagissent de façon aiguë à l'irradiation mais ces réactions aiguës sont peu sensibles à l'augmentation de la dose par fraction. Elles dépendent plus de la dose totale délivrée et de l'étalement.

- les tissus sains à renouvellement lent ont un rapport α/β faible (1 à 5 Gy). Ils sont très sensibles aux fortes doses par fraction avec un risque de réactions tardives sévères.

- Les tumeurs ont le plus souvent un rapport α/β élevé

- $\alpha/\beta = 10$: Peau

- $\alpha/\beta = 3$: Poumon tube digestif

- $\alpha/\beta = 1$: Moelle-épinière, tissus nerveux

Le but du fractionnement est de faire apparaître un effet différentiel entre les tissus sains et tumoraux. Les cellules normales ont une capacité élevée de réparation de l'ADN lésé et réparent donc rapidement les lésions sublétales radio-induites. Par contre les cellules tumorales ont des capacités de réparation moindre et accumulent d'une séance à l'autre ces lésions sublétales qui conduiront à une mort cellulaire au bout d'un certain nombre de séances.

b) Comparaison entre HDR et LDR

- Concernant la curiethérapie à bas débit de dose :

Sur le plan radiobiologique, le faible débit de dose crée peu de lésions par unité de temps, permettant ainsi la réparation quasi totale des lésions potentiellement létales. Cet effet est équivalent à un multifractionnement et protège donc préférentiellement les tissus à renouvellement lent (poumon, tissu conjonctif) par rapport aux tissus à renouvellement rapide (épiderme). Les complications tardives (fibrose sténose bronchique...) sont donc minimisées.

- Concernant la curiethérapie à haut débit de dose,

Elle présente les effets biologiques de l'irradiation externe et les caractéristiques physiques de la curiethérapie. Deux paramètres vont donc caractériser son effet biologique : **le débit de dose** et **la dose par fraction**. L'augmentation du débit de dose ou de la dose par fraction conduit un accroissement plus important de l'effet biologique sur les tissus sains à renouvellement lent que sur les tissus tumoraux, ce qui est source de complications tardives. L'utilisation du haut débit entraîne une perte de l'effet différentiel observé en radiothérapie classique.

La reproductibilité des effets cliniques d'une curiethérapie à bas débit avec une technique à haut débit exige donc une diminution de la dose totale pour compenser la perte de l'effet différentiel entre tissus sains et tumoraux. Les correspondances entre curiethérapie conventionnelle et curiethérapie à haut débit de dose ont été étudiés par Fowler [78]. Il a pu déterminer en haut débit, une dose équivalente au bas débit, en ce qui concerne à la fois l'effet tumeur et l'effet tardif sur les tissus sains (responsable des complications à long terme). Ainsi, si on applique 30 Gy en 3 fractions à 15 jours d'intervalle, la dose équivalente pour la tumeur est de 40 Gy et de 73 Gy pour les effets tardifs sur les tissus sains. Si on veut maintenir grâce au haut débit l'effet tumeur tout en voulant réduire les effets tardifs il faut :

- Diminuer la dose par fraction
- Diminuer l'intervalle de temps entre les séances
- Augmenter le nombre de fractions (pour compenser l'effet différentiel entre tissus sains et tumoraux)

c) Caractéristiques des sources d'iridium 192

Depuis 1987, on peut acquérir en France des sources d'iridium 192 de haut débit (10 Ci/m). Ces caractéristiques sont :

- sources de 4 mm de long et de 1 mm de diamètre dans une enveloppe d'acier scellée de 9 mm de long et de 1,2 mm de diamètre.
- miniaturisées et pouvant être utilisées pour des applications avec tubes plastiques vecteurs droits ou courbes
- émetteurs γ essentiel, d'énergie moyenne de 0,38 MeV
- reliées à un câble vecteur permettant un chargement différé avec un projecteur de source
- période radioactive de 74 jours, permettant d'assurer des traitements pendant 3 à 4 mois (10 Ci/cm à J1, 2,9 Ci/cm à 3 mois)

d) Distribution de dose

En curiethérapie la dose absorbée par les tissus décroît très rapidement quand on s'éloigne de la source, en fonction du carré de la distance. Ceci impose donc un volume cible réduit qui ne doit donc pas excéder 1 cm³.

La distribution de la dose dans le volume est hétérogène (et ce d'autant plus que le volume est grand). Le gradient de dose est infini au contact de la source (tableau 2 page 21).

Tableau 2 : Dose mesurée à distance de l'axe de la source

Dose prescrite Gy	Distance (mm) où 100% de la dose est prescrit	Dose mesurée à d (mm) de l'axe de la source en fonction dose initiale prescrite					
		<i>1 mm</i>	<i>1,5 mm</i>	<i>2 mm</i>	<i>3 mm</i>	<i>5 mm</i>	<i>10 mm</i>
10	10	180	92	63	40	22	10
5	10	90	46	32	20	11	5
10	5	81	41	29	18	10	4,5

Il faut noter que la dose prescrite à la périphérie du volume cible est donc minime par rapport au centre de la tumeur.

Compte tenu de la distribution de la dose, la dose absorbée par les tissus sains proches de la tumeur et par la paroi bronchique parfois en contact du cathéter peut être très importante. Certains auteurs ont décrit et utilisé des applicateurs positionnables au centre de la lumière bronchique afin de diminuer ces phénomènes. Cet applicateur permettrait une distribution de dose moins hétérogène dans le volume cible. Le but étant de diminuer les complications tardives [57] [5]. Lagerwaard et al. [32] notaient que l'utilisation d'un applicateur centré permettait une meilleure couverture de la région cible tout en diminuant les zones d'hyperdosage. (figure 2 page 22).

Surdosage à la muqueuse bronchique en cas de cathéter non centré

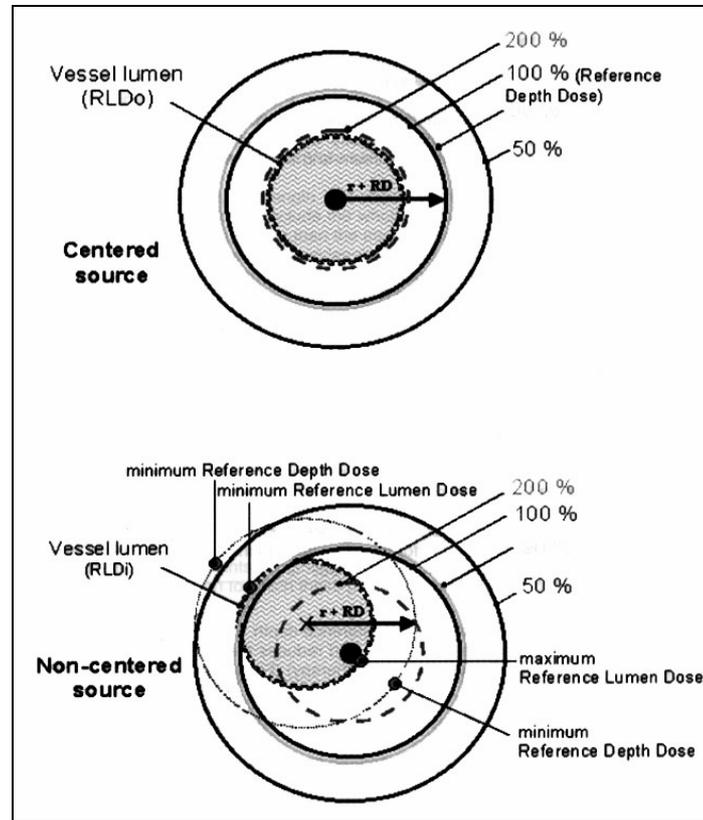


Figure 2

e) Spécification de la dose

Selon les recommandations du rapport **ICRU 38**, pour des raisons de comparabilité et de reproductibilité, la dose prescrite est spécifiée à 1 cm de la source radioactive dans un plan perpendiculaire en son milieu.

Mais certains auteurs ont évoqué la possibilité d'utiliser des distances de prescription de dose adaptée à la réduction du calibre bronchique en distalité. Ainsi Jones et al. [39] émettaient l'hypothèse que si les temps d'arrêt de la source tout au long du cathéter sont identiques, la dose délivrée à la muqueuse bronchique dans la partie distale du volume traité est supérieure à la dose délivrée en proximal. En utilisant des modèles mathématiques de réduction séquentielle du diamètre bronchique, la dosimétrie obtenue permettrait de limiter à la fois les zones de sur et sous dosages, d'améliorer le contrôle tumoral et de limiter ainsi les complications tardives. Lagerwaard et al. [32] ont confirmé les résultats en terme de mesure de dose en fonction du calibre bronchique obtenus par Jones et al. en réalisant chez 13

patients un TDM après mise en place du cathéter. Il a aussi prescrit la dose consécutivement à la muqueuse ou à la partie externe de la paroi bronchique (plus 2 mm).

Dans les traitements à visée curative, les auteurs concluent que la prescription de la dose à la paroi externe bronchique offre une meilleure couverture du volume cible et une limitation du volume d'hyperdosage. Avec la prescription classique à 1 cm, le volume cible est couvert pas l'isodose 100% mais il y a une augmentation significative du volume d'hyperdosage (c'est à dire volume recevant 200% de la dose prescrite ou plus).

Par contre une prescription à la muqueuse en raison de la décroissance rapide de la dose à distance de la source ne permet pas une couverture suffisante du volume cible. Cette méthode de prescription n'est donc pas à utiliser pour la curiethérapie à visée curative.

En prenant pour exemple deux des sous groupes de l'étude de Muto et al. [14] à savoir dose prescrite respectivement 5 Gy à 1 cm ou à 0,5 cm de l'axe de la source, on réalise que les volumes irradiés varient énormément. Avec une prescription de 5 Gy à 1 cm, le volume recevant cette dose est de 23 cc et le volume recevant le double de cette dose est de 7 cc, tandis qu'avec une prescription à 0,5 cm ces deux volumes sont de 7 cc et 3 cc.

Actuellement, d'après la littérature, la dose est prescrite à 1 cm de la source.

3. Technique d'application

a) Définition du volume-cible

Dans le cas de la curiethérapie endobronchique, les sources radioactives se trouvent au contact de la tumeur. La lésion à traiter doit donc être accessible par voie endoscopique.

Avec la curiethérapie à but curatif, toute la zone à risque, soit l'épaisseur de la tumeur (quelques mm dans le cas des T1) et l'extension péribronchique éventuelle doit être incluse dans le volume traité. Dans le sens longitudinal, **une marge de sécurité de 2 cm** de part et d'autre de la tumeur macroscopique est usuellement prise pour définir le volume-cible.

b) Mise en place des cathéters

L'endoscopie avec fibroscope souple est la première phase de l'application (cf. photo 1 page 27). Elle s'effectue après anesthésie du carrefour oropharyngé par instillations de xylocaïne dans les narines et après une diazanalgie induite par l'anesthésiste présent pendant tout la durée de l'application et du traitement.

L'endoscopie permet de localiser précisément la tumeur (distance par rapport à la carène) et de mesurer son étendue intrabronchique. Un cliché radiologique fibroscope en place est réalisé. Ce cliché est d'autant plus utile que les lésions traitées n'ont pas de

traduction radiographique car endobronchiques. Il est utilisé ultérieurement pour définir le volume-cible sur les clichés de centrage (cf. photo 4 page 27).

L'endoscopie permet ensuite de placer (cf. photo 5 page 27), sous contrôle direct de la vue, un cathéter souple de diamètre inférieur à 4 mm au contact de la tumeur par le canal opérateur du fibroscope (cf. photo 3 page 27). Il est poussé au delà de la lésion tumorale jusqu'en butée dans l'arbre bronchique (cf. photo 6 page 27). La technique du cathéter bloqué permet ainsi de le solidariser à l'arbre bronchique et d'éviter tout déplacement pendant le transport. C'est durant cette phase qu'il existe un risque de pneumothorax. La plupart des bronches jusqu'au sous segmentaires peuvent être cathétérisées.

Le fibroscope est ensuite retiré sous contrôle scopique, en maintenant le cathéter en place qui est ensuite fixé à l'orifice nasal. L'application est le plus souvent réalisée avec un seul cathéter mais deux peuvent également être mis en place de part et d'autre d'un éperon bronchique si la situation clinique l'exige, en particulier dans la cas des tumeurs de la carène ou des éperons des bronches souches. Cela impose que l'endoscopie soit répétée pour chaque nouveau cathéter.

Il existe de nombreux types de cathéters (cf. photo 3 page 27) selon la taille, le diamètre, la rigidité et l'existence ou non de système de centrage. Le système de centrage permet d'éviter les surdosages de la muqueuse.

Souvent des manchons de protection épais de 2 à 3 mm siliconés sont mis autour du cathéter afin de protéger la paroi bronchique des surdosages et éviter à distance des sténoses radiales.

c) Le contrôle radiologique

Une fois le vecteur en place, on y introduit des sources factices radio opaques et graduées (position d'arrêt de la source) (cf. photo 7 page 28). Des clichés orthogonaux servent à déterminer la longueur à traiter et permettre ultérieurement la dosimétrie (cf. photo 8 page 28). Le pneumologue et le radiothérapeute dessinent sur ces clichés la longueur à traiter, en s'aidant du cliché préalablement réalisé avec le fibroscope en place. Cette longueur à traiter correspond au diamètre du volume tumoral macroscopique avec une marge de sécurité de 2 cm en distal et proximal pour la plupart des auteurs (cf. photos 9 et 10 page 28).

d) Dosimétrie

Elle est réalisée avec un système informatique spécifique, qui permet une optimisation et une conformation au volume-cible choisi, après chaque séance de traitement. Selon les recommandations du rapport **ICRU 38** [64], la dose prescrite, pour des raisons de comparabilité et de reproductibilité, est spécifiée à 1 cm de la source radioactive, dans un plan perpendiculaire en son milieu.

La dosimétrie réalisée avec le système de calcul de distribution de dose, aboutit au tracé dans l'espace de courbes isodoses et au calcul du temps d'arrêt nécessaire de la source à chaque pas.

La technique employée dans le service de radiothérapie du CRLCC de Nantes, utilise des sources d'Iridium 192 s'arrêtant tout les 2,5 mm. Le 100% de la dose est prescrit sur une isodose située à une distance suffisante de l'axe de la source pour couvrir le volume-cible (le plus souvent 10 mm). Il est possible de choisir des durées d'arrêt de la source différentes à chaque pas afin de modifier la forme des isodoses et donc de s'adapter au volume-cible. C'est ce qu'on appelle **l'optimisation de la répartition de dose**. Le plus souvent le volume irradié est ovalaire après optimisation.(cf. figures 3, 4, 5 et 6 page 29-30).

L'activité nominale de la source est de 10 Ci et le débit de l'ordre de 1 Gy par minute.

e) Protocole thérapeutique

Les protocoles sont variables d'une équipe à l'autre, et il y a un relatif consensus sur le fractionnement et l'étalement.

Tableau 3 : les différents protocoles thérapeutiques

Auteurs	Protocole	Etalement	Point de prescription
Taulelle [4]	8 à 10 Gy × 3 à 4F	3 à 4 semaines	10 mm
Marsiglia [12]	5 Gy × 6F	6 semaines	3 à 10 mm <i>mesurés au TDM</i>
Peiffert [3]	5 Gy × 6F	3 à 6 semaines	10 mm
Perol [8]	7 Gy × 3 à 5F	3 à 5 semaines	10 mm
Tredaniel [22]	7 Gy 2 j de suite × 3 à 6F	1,5 mois	10 mm

L'étude rétrospective de Muto et al. [14] comparant trois types de fractionnement a montré une réduction significative des bronchites radiques et des sténoses si on augmentait le fractionnement. Les auteurs préconisent donc 3 séances de 5 Gy.

En France, le consensus est de délivrer 3 à 6 séances hebdomadaires à raison de 5 Gy par séance.

f) Déroulement du Traitement

Le patient est transféré dans un bunker adapté où le cathéter est connecté au projecteur de source (cf. photo 11 page 28). Ce projecteur de source est installé dans une salle à parois épaisses répondant aux normes DGSNR (Direction Générale de Sûreté Nucléaire et des Rayonnements Ionisants). A Nantes il s'agit d'un projecteur de source de type microSélectron. Les données de la dosimétrie sont alors transmises au projecteurs de source par l'intermédiaire d'une carte magnétique.

Pendant la procédure il n'y a pas de manipulation de matériel radioactif. La radioprotection du personnel est donc absolue. La source d'iridium d'activité nominale de 10 Ci, est pilotée par l'ordinateur du projecteur et se déplace d'une position d'arrêt à l'autre (espacée de 2,5 à 5 mm) dans le matériel vecteur.

La durée d'arrêt de la source est déterminée par l'étude dosimétrique. Juste avant le traitement, le cathéter est parcouru par une source factice afin de repérer toute anomalie de transfert de la source et d'éviter tout incident. Le retrait du cathéter s'effectue manuellement en salle de traitement.

La durée d'irradiation n'excède pas 10 minutes (selon la longueur à traiter et l'activité de la source au moment du traitement). La durée totale de l'application est d'environ 1 heure ce qui autorise facilement le traitement en ambulatoire.



Photo 1 : fibroscopie avant l'application

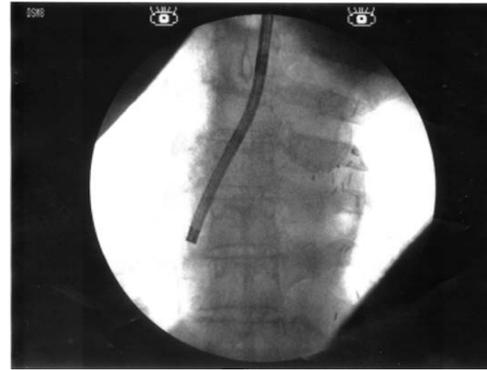


Photo 4 : fibroscope au contact de la lésion

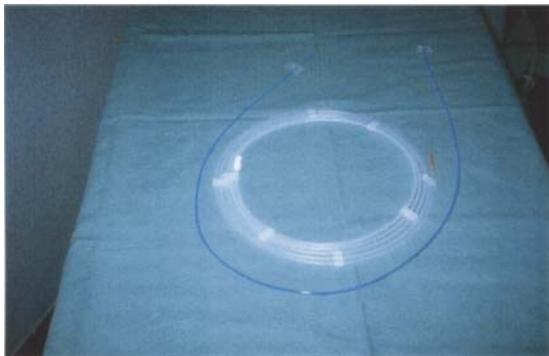


Photo 2 : cathéter

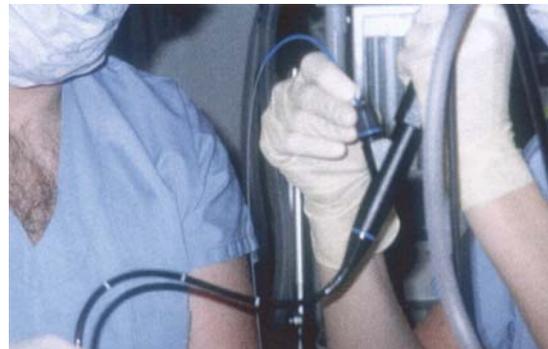


Photo 5 : introduction du cathéter par le canal opérateur

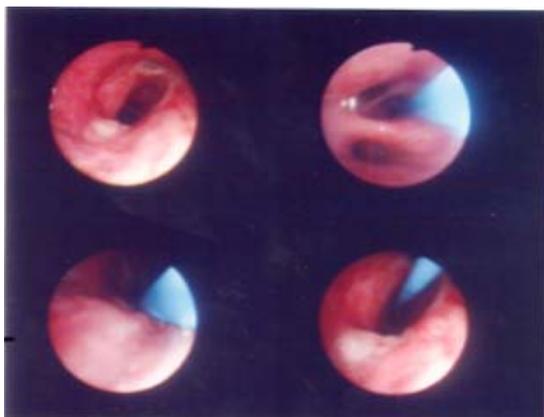


Photo 3 : endoscopie, cathéter en place

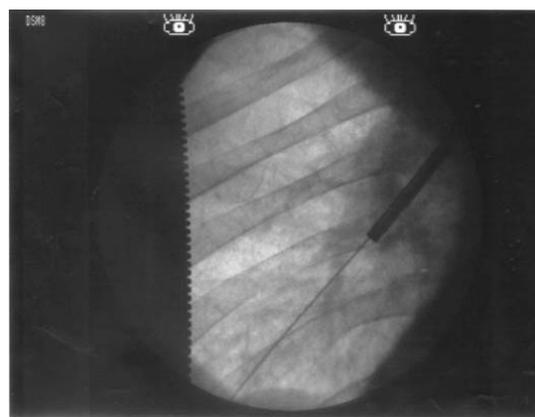


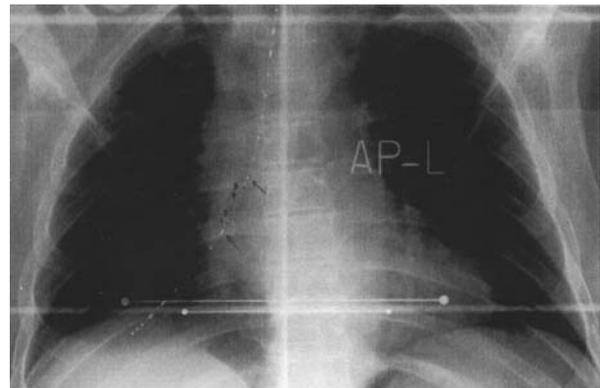
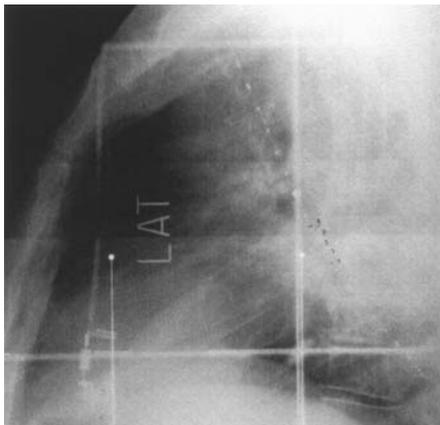
Photo 6 : scopie avec fil guide en butée du cathéter



Photo 7 : introduction d'une source factice radio-opaque



Photo 8 : prise des clichés orthogonaux de simulation



Photos 9 et 10 : clichés orthogonaux, avec sonde factice, sur lesquels la longueur à traiter est définie



Photos 11 : cathéter relié au projecteur de source pour le traitement

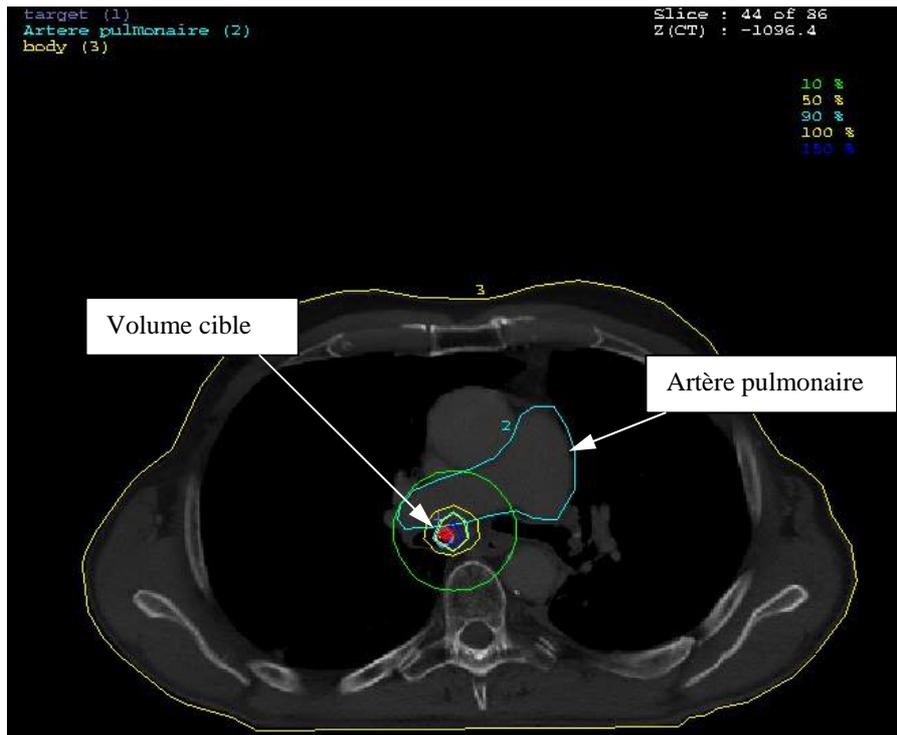


Figure 3 : exemple de dosimétrie avec TDM

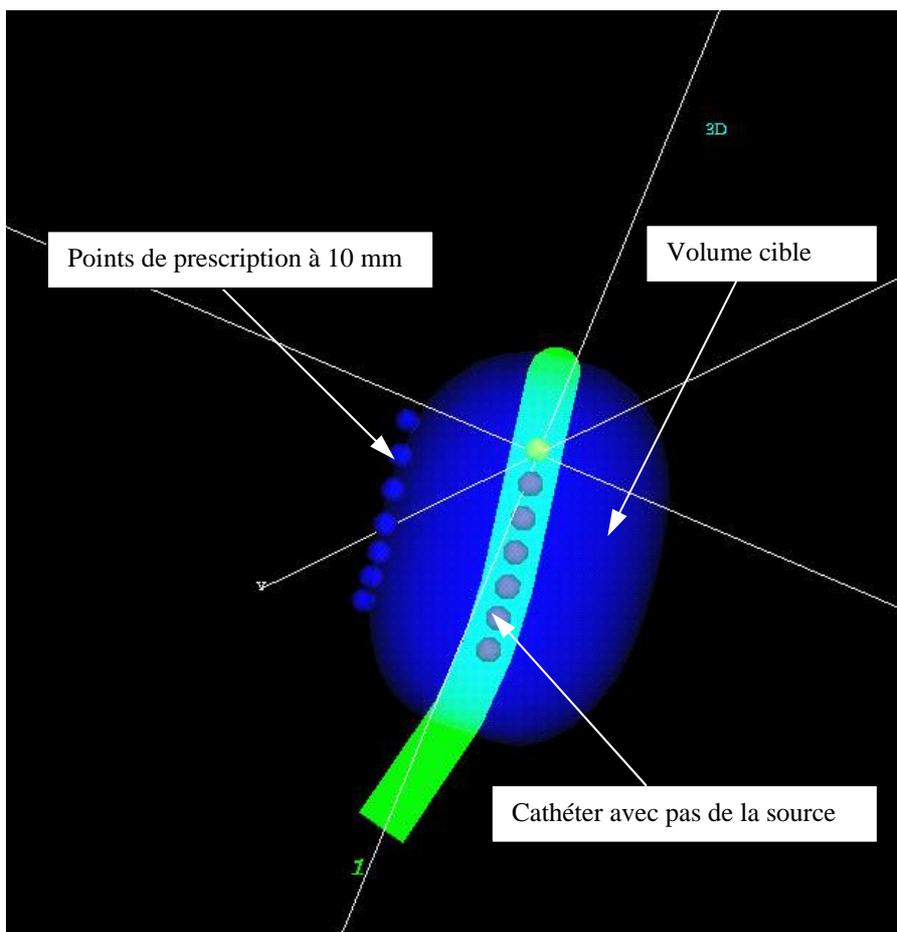


Figure 4 : dosimétrie 3D

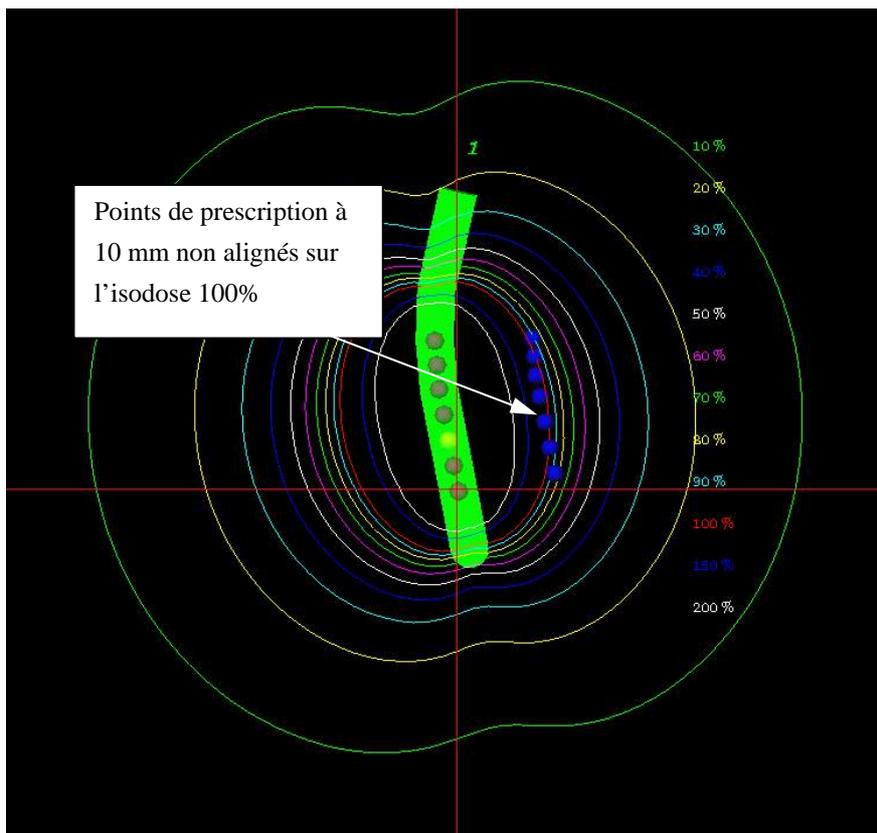


Figure 5 : dosimétrie sans optimisation

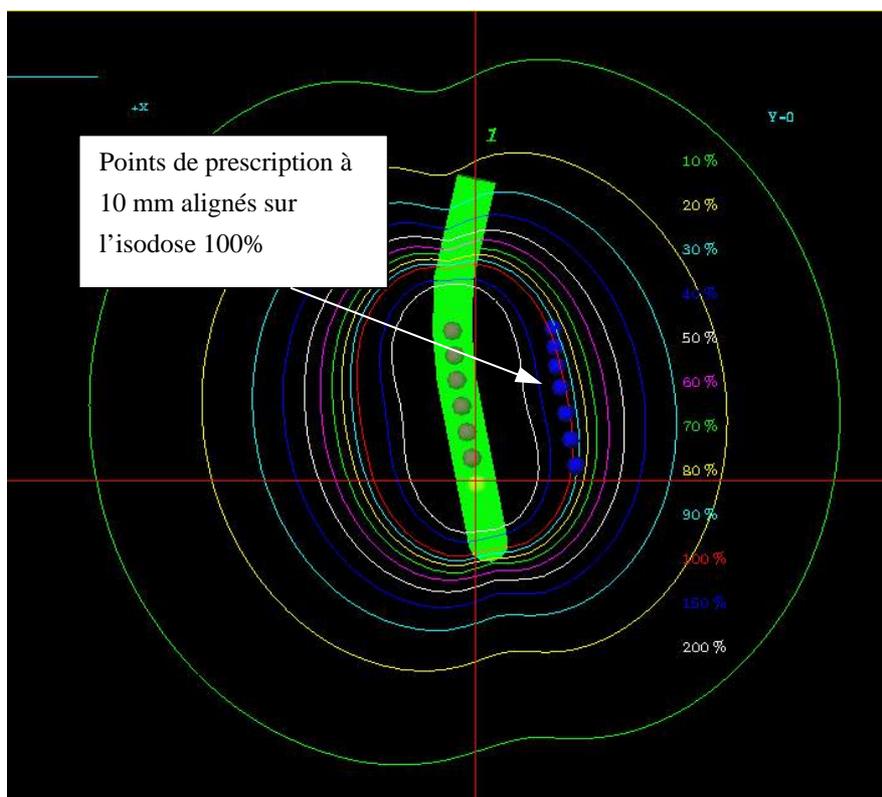


Figure 6 : dosimétrie avec optimisation

B. INDICATIONS DE LA CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE

1- Curiethérapie endobronchique à visée palliative

a) L'obstruction bronchique et les différentes techniques de désobstruction

La curiethérapie endobronchique à haut débit a été utilisée initialement comme moyen de désobstruction dans les situations palliatives.

◆ Symptômes liés à l'obstruction

Au delà de l'accroissement de la survie à long terme, l'amélioration de qualité de vie est un objectif majeur. Au cours de l'évolution de la maladie, 30 à 40% des patients sont confrontés aux problèmes liés à la composante endobronchique de la tumeur : toux, hémoptysies, dyspnée obstructive.

Dans la série de Taulelle et al. sur 109 patients [4], 90,5 % sont symptomatiques avant traitement : 82 % toux, 71 % dyspnée, 36 % d'hémoptysies.

Mais l'efficacité palliative de la CEB est difficile à évaluer du fait de la multifactorialité des symptômes présents au moment du traitement. Ils peuvent être aussi bien rapportés à la pathologie pulmonaire associée (BPCO) qu'à d'autres localisations que celles traitées.

Les populations étudiées dans les différentes séries de la littérature sont très hétérogènes. La plupart mélangent des patients en rechute locale après traitement initial (avec radiothérapie externe, chirurgie ou chimiothérapie), des tumeurs bronchique primitives de stades TNM très variés, voire des métastases endobronchiques de tumeurs primitives autres que bronchiques.

◆ Différentes techniques de désobstruction

Plusieurs méthodes visent à contrôler l'évolution tumorale endobronchique. La durée de survie de ces patients étant brève, les objectifs sont une action rapide sur les symptômes, une durée de palliation suffisante et l'absence de complications majeures.

- Désobstruction par laser

Méthode couramment utilisée, le plus souvent réalisée par le Neodymine Yag laser avec fibroscopie rigide sous anesthésie générale [67]. Le risque majeur est la perforation des structures bronchiques. L'amélioration fonctionnelle est rapidement obtenue dans 80 % des cas [67] [68] mais la resténose bronchique est fréquente, la durée de palliation est souvent inférieure à 3 mois.

- Cryothérapie

Utilisant le protoxyde d'azote, la cryothérapie permet une action cytotoxique par destruction des tissus mis en contact avec la cryosonde. L'effet est limité à quelques mm autour de la sonde et n'est pas immédiat, la nécrose se produisant dans les 8 à 12 jours. Son efficacité globale est estimée à 75% [65].

- Prothèses endobronchiques

Le laser et la cryothérapie sont incapables de restaurer la liberté de l'axe aérien s'il existe une compression extrinsèque et ne sont pas non plus capables d'éviter la récurrence de la sténose. Il existe deux types de prothèses, en silicone et avec armature métallique pour un meilleur ancrage. Elles sont posées sous bronchoscopie rigide et donc anesthésie générale. Elles représentent la méthode principale de traitement endoscopique des sténoses extrinsèques. Elles permettent une amélioration rapide de la fonction respiratoire. Souvent bien tolérées, les principales complications sont l'encombrement de la prothèse (1% des cas), leur migration (6%) et le développement d'un granulome (1,4%) selon Dumon et al. [66].

Elles sont le plus souvent indiquées pour les lésions de la trachée et des bronches principales [69] [70].

Mais toutes ces techniques n'agissent que sur la composante intraluminaire de l'obstruction et non sur la composante extrinsèque.

- Radiothérapie externe

Chez les patients non préalablement irradiés, elle est efficace pour atténuer les douleurs et les hémoptysies. Elle reste une très bonne indication à visée palliative. Elle est limitée par la dose maximale tolérée par les tissus sains notamment au niveau pulmonaire.

- La Curiethérapie endobronchique

Elle présente des avantages certains par rapport à toutes ces techniques :

Elle traite **la composante extrinsèque de la tumeur** à la différence des techniques endoluminales qui ne détruisent que la partie tumorale immédiatement accessible.

Par rapport à la radiothérapie externe, elle délivre à la tumeur une dose élevée en préservant les tissus sains voisins (effet volume de la curiethérapie). Perol et al. [8] décrivent moins de fibrose pulmonaire avec la CEB.

Elle est utilisable sur des territoires préalablement irradiés à dose supérieure à 60 Gy et réalisée après le laser, elle prolonge la durée de palliation.

La revue de la littérature montre une très grande hétérogénéité des protocoles de curiethérapie choisis. Il semble logique pour le confort du patient dans une indication palliative de limiter le nombre de séances tout en tenant compte des données radiobiologiques rappelées précédemment pour limiter les complications tardives. Muto et al. en 2000 rapportaient les résultats de la curiethérapie à visée palliative chez 320 patients. Il ne notaient

aucune différence en termes de survie suivant le protocole utilisé (10 Gy en 1 séance, 7 Gy en 2 séances, 5 Gy en 3 séances et 5 Gy à 0,5 cm en 3 séances). La curiethérapie fractionnée était à la fois mieux tolérée (moins de bronchite radique) et plus efficace (diminution du nombre de biopsies positives réalisées à 6 mois) qu'une procédure unique. Gollins et al. [36] ont évalué ce traitement chez 406 patients et concluent à une palliation identique que le traitement soit en une ou plusieurs fractions.

Il se pose donc le problème du schéma optimal dans une indication palliative. Une étude randomisée prospective allemande [47] a comparé deux schémas en terme de survie, de contrôle tumoral local et de complications: 3,8 Gy à 10 mm en 4 fractions hebdomadaires et 7,2 Gy à 10 mm en 2 fractions à 3 semaines d'intervalle. Les résultats sont comparables en termes de contrôle local et de complications mais la médiane de survie était significativement augmentée avec le 2^{ème} schéma. Ce schéma est préféré compte tenu de sa meilleure faisabilité.

b) Résultats de la curiethérapie à visée palliative

L'efficacité de ce traitement, seul à but palliatif, a été démontrée dès les premières utilisations avec des débits de doses faibles ou intermédiaires. La plupart note un excellent effet palliatif avec 50 à 100 % d'amélioration symptomatique et 60 à 93 % de réponse endoscopique[36]. Mehta et al. [45] ont rapporté leur expérience de l'utilisation de la curiethérapie à bas débit de dose puis comparé ces résultats avec leur propre expérience ultérieure avec du haut débit. Les réponses symptomatiques, endoscopiques et le taux de complications étaient comparables. Compte tenu de la simplicité, de la parfaite tolérance immédiate, et de l'avantage en terme de coût et de radioprotection, la CEB à haut débit de dose doit être préférée.

◆ La réponse symptomatique

Elle varie de 50 à 100 % selon les études et le symptôme évalué (tableau 4 page 35).

La toux et les hémoptysies sont sensibles plus rapidement au traitement que la dyspnée ou la levée de l'atélectasie. La série de Gollins et al. [36] sur 406 patients montre les taux suivants d'amélioration des symptômes : 88 % hémoptysies, 62 % la toux, 60 % la dyspnée. Les résultats sont comparables dans l'étude Taulelle et al. [4]. La durée de palliation varie de 4,5 à 7,5 mois et dépend de la qualité de la réponse.

L'efficacité du traitement palliatif doit être jugée sur l'amélioration des symptômes d'où la nécessité d'établir des échelles d'évaluation avec scores pour chaque symptôme. Or, l'évaluation dans les différentes séries a été le plus souvent faite de manière subjective par les cliniciens, rares sont celles ayant utilisées des scores d'évaluation.

◆ **La réponse endoscopique**

Elle est moins étudiée dans les séries à but palliatif et varie de 30 % à 100 %. Des rémissions complètes ont été observées dans certaines séries. Les facteurs prédictifs de réponse complète retrouvés par Taulelle et al sont le degré d'obstruction de la lumière bronchique, l'importance de la composante extrinsèque, le statut OMS. Il existe une très grande hétérogénéité des études tant en ce qui concerne les patients traités, le protocole thérapeutique utilisé que la définition de la réponse endoscopique.

◆ **La survie**

La médiane de survie est plus comparable entre les séries. Elle est de **7 mois** en moyenne rendant compte du pronostic très sombre de ces patients (cf. tableau 4 page.35).

Tableau 4 : Résultats de la CEB à visée palliative

<u>AUTEUR</u>	N	SCHEMA TT	TT antérieur	Réponse Symptômes	Réponse endoscopique	Médiane de survie
Aygun 1992 [43]	62	5 Gy 3 en 6 F	RTE 60 Gy		41%	13 mois
Gollins 1994 [48]	406	10-20 Gy en 1F	RTE= 82 LASER 7	92% à 46%	Non évaluée	5,8 mois 7,2% à 2 ans
Zajac 1993 [44] [44]	82	7 à 10 Gy en 1 à 5 F	RTE=21	100% à 30%	24% RC	5 à 12 mois
Speiser 1993 [11]	164	10 Gy 3F à 5 mm MDR 10 Gy 3F HDR 7,5 Gy 3F HDR	0	99% à 85%	84%	5,6 mois
Ordanel 1997 [77]	117	15 Gy 1F	RTE= 92 LASER= 10	50%	Non évaluée	12 mois
Huber 1995 [47]	93	3,8 Gy 4F 7,2 Gy 2F			1 RC 45% RP	4,7 mois
Burt 1990 [75]	50	15 à 20 Gy 1F0		86 à 46%	20%	3,5 mois
Hernandez 1996 [76]	29	7,5 à 10 Gy 1 à 3F	RTE= 29 LASER= 3	69 à 25%	42,3% RP	5,5 mois
Bedwinek 1992 [41]	38	6 Gy 3F	RTE= 38 LASER = 9	76%	81% 41% RC	6,5 mois
Kelly 2000 [28]	175	15 Gy 2F / 15 jours	RTE = 160	66%	66% RP 12% RC	16 mois
Muto 2000 [14]	280	10Gy 1F = 72 7Gy 2F = 46 5Gy 3F = 156	RTE	94 à 82%	78%	9,7 mois

- RC : Rémission complète
- RP : Rémission partielle
- RTE : Radiothérapie externe
- F : Fraction

c) Résultats des associations Curiethérapie avec d'autres techniques

◆ **Curiethérapie endobronchique et laser**

L'effet palliatif de la curiethérapie est lent mais progressif et durable. Ce n'est pas une méthode désobstructive d'urgence. On peut faire appel à l'association laser-curiethérapie. Elle a donné d'excellents résultats en termes d'amélioration fonctionnelle et de durée de palliation. Récemment Chella et al. [71] comparaient dans une étude randomisée prospective le traitement par laser seul versus laser et curiethérapie. Il n'y a pas de différence en terme de survie (médiane 9,2 mois) et de sédation des symptômes. Etaient par contre significativement augmentées dans le groupe «traitement combiné» la durée de sédation (8,5 vs 2,8 mois) et la durée du contrôle local (7,5 vs 2,2 mois). Le nombre de traitements endoscopiques ultérieurs étaient eux diminués dans le bras «traitement-combiné».

Dans cette étude contrairement aux données antérieures de la littérature, il n'y a pas d'augmentation des complications tardives du fait de l'association de la curiethérapie au laser. Ordanel et al ont comparé la curiethérapie à haut débit seule à association laser curiethérapie. Les conclusions rejoignent celles de l'étude précédente sur la supériorité de l'association concernant la durée de palliation. Aucune étude n'a montré que cette association augmentait la survie sans progression tumorale.

◆ **Radiothérapie externe et curiethérapie**

Des schémas d'association de curiethérapie haut débit et radiothérapie externe ont été proposés. Aygun et al. [43] préconisent l'association des deux traitements pour une maladie peu évoluée en termes de volume tumoral.

L'analyse de l'ensemble des données montre qu'il est possible de réaliser sans toxicité majeure une curiethérapie endobronchique chez des patients préalablement irradiés à dose complète.

La curiethérapie à haut débit de dose est un traitement efficace de l'obstruction bronchique pour les cancers bronchiques primitifs ou les récidives. Elle permet une sédation durable de symptômes et améliore la qualité de vie. Mais des questions ne sont pas encore résolues.

Quel traitement faire en première intention ? Faut il associer différentes techniques, quel est le schéma de traitement (dose et fractionnement) optimal ?



Photo 12 : Tumeur obstructive



Photo 13 : Prothèse endobronchique



Photo 14 : Carcinome infiltrant obstructif



Photo 15 : Carcinome épidermoïde

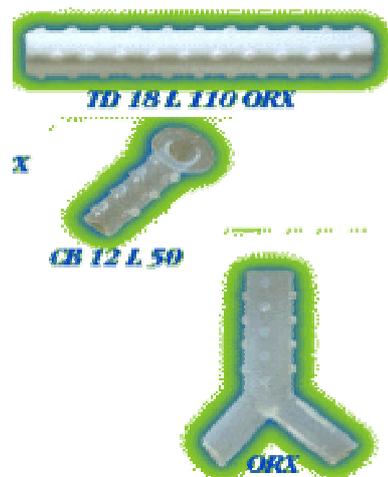


Photo 16 : Types de prothèses endobronchiques

2. La CEB associée à la radiothérapie externe à visée curative

Dans le traitement des carcinomes bronchiques non résécables, la CEB peut être adjointe à la radiothérapie externe ou à la chimio-radiothérapie, soit en même temps soit après l'irradiation externe (cf. tableau 5 page 38). Elle est utilisée comme complément d'irradiation (boost) dans une optique curative afin d'augmenter le contrôle local [13].

Le tableau 5 résume les études rétrospectives sur l'association radiothérapie externe et CEB pour le traitement des carcinomes bronchiques localement avancés non opérables.

On note aussi deux études japonaises [21] [25] traitant des carcinomes radio-occultes (le plus souvent tumeurs T1N0 ou Tis) par l'association CEB et radiothérapie externe.

Tableau 5 : Séries curatives avec l'association CEB et Radiothérapie externe

Auteur	N	Protocole	SG à 5 ans	SSR à 5 ans	Médiane de survie
Aygün 1992 [43]	62	RTE 60 Gy			13 mois
	T1 à 3 N0 à 3	HDR 4x5 Gy 13			17 mois chez N0
Saito 2000 [21]	79 CBRO	RTE 40 Gy LDR 25 Gy	72,3%	87,3%	
Fuwa 2001 [25]	17 CBRO MDR 22 Gy	RTE 50 Gy		87%	
Nguyen 1999 [7]	50 Stades IIIB	RTE 60 Gy HDR 25 Gy			15 mois
Anacak 2001 [19]	30 Stades III	RTE 60Gy HDR 3x5 Gy	10%		11 mois

CBRO : carcinomes bronchiques radio-occultes

RTE : radiothérapie externe

Un essai randomisé prospectif a comparé une irradiation externe seule ou associée à la CEB lors du traitement initial du cancer bronchique. Huber et al [46] ont inclus dans cette étude 98 patients (47% IIIB, 29% stade IV) qui recevaient 60 Gy en irradiation externe plus ou moins une curiethérapie à 4,8 Gy en 2 séances. Aucune différence significative en terme de survie globale n'a été constatée. En revanche, pour le sous-groupe des carcinomes épidermoïdes, le contrôle local était supérieur dans le bras associant la CEB. Mais les critères de sélection de cet essai étaient manifestement trop larges pour pouvoir mettre en évidence une différence significative en faveur de la curiethérapie.

Un autre essai randomisé prospectif de Langendijk et al. [30] a inclus 95 patients avec des tumeur de stades I à IIIB. Le critère d'évaluation était l'amélioration des symptômes. La

CEB consistait en 2 fractions de 7,5 Gy après la radiothérapie externe. Aucune différence en faveur de la CEB n'a été retrouvée.

Speiser et al [11] ont proposé de compléter le traitement avec radiothérapie externe par une curiethérapie endobronchique chez les patients porteurs d'une tumeur T1 à T3 N0 à N3. Mais l'analyse de cet essai montre que la CEB n'apporte pas de gain en termes de survie ni de contrôle local.

3. La CEB exclusive à visée curative

La curiethérapie endobronchique a été plus récemment évaluée dans le traitement des petites tumeurs bronchiques non à petites cellules, infiltrantes ou *in situ*, à développement endobronchique (T1 ou T2 N0M0) et donc potentiellement opérables, chez des patients dont l'état général ou respiratoire ne permet pas la chirurgie.

Cette indication est donc à retenir chez des patients soigneusement sélectionnés.

Nous préciserons ultérieurement les résultats de la CEB exclusive dans les différentes séries de la littérature avec ceux de notre étude (tableau 14 page 73).

Dans la population des carcinomes bronchiques se dessine une sous-population homogène : les **carcinomes bronchiques radiologiquement occultes** (roentgenographically occult lung cancer ROLC) pour lesquels la curiethérapie endobronchique semble être une bonne indication.

a) Carcinomes radio-occultes

◆ Définition

Il s'agit des CBNPC non visibles à la radiographie standard et au TDM thoracique.

◆ Mode de découverte

Le diagnostic peut résulter de l'examen cytologique des crachats. Dans la série de Saito et al [55], 78% des patients avec une cytologie positive présentent un carcinome bronchique radio-oculte, dont 30% sont des tumeurs de moins de 10 mm. Le diagnostic et la localisation du carcinome bronchique radio-oculte est difficile, car en effet, le délai entre la positivité de la cytologie et l'apparition des signes radiologiques est de 30 mois en moyenne mais peut varier de 5 mois à 8 ans. Souvent plus de deux endoscopies souples sont nécessaires chez les patients à cytologie positive pour localiser la lésion.

◆ Localisation et extension

La tumeur se situe dans 2/3 des cas au niveau de l'arbre bronchique proximal. Il s'agit en grande majorité de Tis ou T1N0M0. Dans la série de Saito [55], sur 94 cancers radio-occultes 16 sont des Tis, 72 des T1N0M0, 4 des T1N1M0 et 2 des T2N0M0. Mais les formes multifocales sont de très grande fréquence : 12% dans la série de Sato [62].

Outre ces formes multifocales, les patients peuvent développer à 5 ans, un second cancer dans 22% des cas [54].

On considère que le risque d'atteinte ganglionnaire est de 5%. Pour tous les auteurs il est estimé à 1% quand la tumeur est proximale, inférieure à 1 cm et ne dépasse pas la paroi cartilagineuse de la bronche. L'échographie per-endoscopique pourrait à l'avenir aider au bilan d'extension ganglionnaire des cancers proximaux.

◆ Diagnostic endoscopique

Les lésions ne sont pas visibles à l'endoscopie dans 22 à 35% des cas. Le brossage différentiel des différentes bronches segmentaires ou plus récemment l'endoscopie par autofluorescence, sont des techniques aidant au diagnostic endoscopique.

◆ Options thérapeutiques

La résection chirurgicale reste le traitement de référence des cancers radio-occultes invasifs. C'est cependant dans ces formes limitées que peut se discuter un traitement local endobronchique. La thérapeutique de ces cancers radio-occultes et des CIS se discute souvent dans un contexte d'insuffisance respiratoire surajoutée et de risque élevé de 2^{ème} cancer. C'est là que la CEB à haut débit de dose a sa place comme technique conservatrice et traitement curateur.

D'après les Standards Options Recommandations et les différentes séries de la littérature, les indications de la CEB exclusive à visée curative sont :

Concernant la tumeur

- Tumeurs T1N0M0 ou T2 N0M0 endobronchique uniquement non visible au TDM
- Epaisseur < 1 cm et absence d'effraction de la paroi bronchique
- Carcinomes *in situ*

Concernant les patients

- Patients inopérables par insuffisance respiratoire (post pneumonectomie ou lobectomie, post radiothérapie médiastinale, sur BPCO)
- Patients ayant une contre-indication anesthésique (insuffisance cardiaque sévère)

C. COMPLICATIONS

Le taux de complications de la CEB varie entre 15 et 18%. On distingue les complications précoces et les complications tardives, survenant 2 mois ou plus après la fin de la procédure.

L'étude des complications tardives se heurte à de nombreux problèmes. En effet les populations étudiées sont généralement très hétérogènes, les tumeurs traitées de pronostic très différents (tumeur de stades T1 à T4, N0 à N3, parfois métastatiques, récidives après traitement initial), les indications variables (but curatif ou palliatif) et les schémas thérapeutiques variés. De plus il est souvent difficile de différencier une complication directement liée au traitement de celles liées à l'évolution tumorale.

1. Les Complications précoces

Les complications immédiates observées sont essentiellement une toux lors de la pose du cathéter et des infections bronchiques ou pulmonaires. De rares pneumothorax ont été décrits. Ils sont secondaires à un placement trop distal du cathéter dans l'arbre bronchique. En cas de douleur thoracique lors de l'application, il faut donc retirer le cathéter de quelques cm.

Au total Speiser [37] rapporte un taux de complications lors du traitement inférieur à **0,5%**, ce qui correspond aux complications liées à l'acte fibroscopique.

2. Les Complications tardives

Nous rappelons que l'évaluation de ces complications est difficile. Elles sont en effet probablement minimisées dans les indications palliatives du fait de la faible espérance de vie des patients traités. De plus la distinction entre ce qui est lié à l'évolution tumorale et au traitement, est délicate.

Dans les indications curatives, le recul est encore insuffisant pour les évaluer et les données sont hétérogènes.

Les principales complications sont les suivantes :

a) Les hémoptysies

Le taux d'incidence des hémoptysies varie de **3 à 32%** (cf. tableau 6 page 43) selon les séries. L'intervalle moyen de survenue est de 10 semaines. Les facteurs prédisposant ont été analysés par plusieurs équipes. Elles s'observent majoritairement chez les patients traités à but palliatif. Leur mécanisme reste discuté car il est difficile de faire la part de l'évolution tumorale et des conséquences du traitement dans la survenue d'une hémoptysie. En effet la curiethérapie palliative s'adresse à des patients porteurs de lésions endobronchiques massives

avec envahissement médiastinal et destruction de la paroi bronchique, pouvant expliquer à eux seuls les hémorragies. Par ailleurs l'hémoptyisie constitue dans 10% des cas la cause de décès des patients ayant un cancer bronchique dans leur évolution spontanée.

Certains facteurs sont mis en cause :

- **Le traitement antérieur** : irradiation externe ou traitement désobstructif par laser préalables pourraient être en cause selon Sudjeta et al. [24] et Mehta et al.[45], mais cela n'a pas été montré dans d'autres études [35] [16].

- **La localisation tumorale** : Les hémoptyisies surviendraient préférentiellement dans les localisations aux bronches principales et du lobe supérieur droit du fait de la proximité de l'artère du lobe supérieur droit, qui est en rapport direct avec le conduit bronchique droit [41] [43].

- **Le schéma de traitement** : des doses par fraction > 10 Gy seraient un facteur prédictif positif de complications selon Langendijk et al. [17] mais cela est contredit dans l'essai de Muto et al [14].

Trois hypothèses sont possibles pour expliquer ces hémoptyisies massives d'après Bedwinek et al. [41] :

- La progression tumorale en érodant les vaisseaux.
- La régression tumorale secondaire à la CEB démasquant une fistule vasculaire induite au préalable par la tumeur.
- La toxicité directe de la curiethérapie à haut débit sur la paroi bronchique avec risque de nécrose d'autant plus important qu'elle est soumise à une irradiation externe préalable.

Tableau 6 : Incidence des hémoptysies dans les séries palliatives et curatives

AUTEUR	N	Schéma de TT	TT antérieur	Hémoptysies	Décès
Séries palliatives					
Aygun 1992[43]	62	5 Gy 4F	RTE 60 Gy	14,5%	9 dont 1 lié au tt
Bedwinek 1992 [41]	38	6 Gy 3F	RTE 50 Gy	32%	12
Mehta 1992[49]	52	LDR		13%	4
	31	HDR 4 Gy à 2 cm en 4F			
Speiser 1993[37]	342	5 à 10 Gy 3F		7,3%	25
Gollins 1994[38]	406	15 ou 20 Gy 1F	RTE 50 Gy	7,9%	32
Séries curatives					
Tredaniel 1994[22]	51	7 Gy 2 jours de suite tous les 15 jours en 6 fois		10%	5
Muto 2000[14]	280	10 Gy 1F	RTE 60 Gy	2,5%	10 (3,6%)
		7 Gy 2F		6,5%	
		5 Gy 3F		3,2%	
Perol 1997[8]	19	7 Gy 3 à 5F		10,5%	2
Taulelle 1998[4]	189	8 à 10 Gy 3 à 4F		6,8%	13
Marsiglia 2000[12]	34	5 Gy 6F		1	1
Peiffert 2000[3]	33	5 Gy 6F		3%	1
Hennequin 1998[10]	149	7 Gy 2 jours de suite tous les 15 jours en 3F	RTE	7,4%	10

F : Fraction

RTE : radiothérapie externe

TT : traitement

b) La bronchite et les sténoses radiques

La bronchite radique est souvent décrite mais n'est considérée comme complication que si elle est symptomatique. Sa fréquence est variable dans la littérature et dépend probablement du diamètre de la bronche traitée, de la dose appliquée et d'une éventuelle irradiation externe avant le traitement.

Son incidence est comprise entre 9 et 12% dans la série de Speiser et al. [11] portant sur 342 patients dont 47 traités par curiethérapie à débit moyen, 144 par HDR en 3 fractions de 10 Gy à 10 mm, 151 par 3 fractions de 7,5 Gy à 10 mm. La fréquence de bronchite radique est comparable quelque soit le protocole de traitement utilisé. Si l'incidence globale est similaire, la bronchite radique apparaît plus rapidement, d'après l'étude de Speiser et Spratling [37], si la dose appliquée par fraction est plus importante.

Ils ont d'ailleurs défini dans cette étude parue en 1993 [37], quatre stades endoscopiques de la bronchite radique (cf. tableau 7 page 44). La cotation proposée est fonction de l'importance et du type anatomique des lésions observées endoscopiquement mais ne tient pas compte du retentissement symptomatique.

Tableau 7 : Echelle endoscopique de Speiser et Spratling graduant la bronchite radique

Grade 1	Réaction inflammatoire muqueuse modérée : membranes fibrinoïdes sans diminution significative du calibre bronchique et sans symptômes
Grade 2	Membranes fibrinoïdes blanchâtres épaisses occasionnant une toux ou des phénomènes obstructifs nécessitant une intervention locale comme un simple débridement
Grade 3	Réaction inflammatoire sévère : fausses membranes épaisses et fibrose pariétale nécessitant multiples gestes de désobstruction endoscopiques
Grade 4	Sténose circonférentielle justifiant un acte de désobstruction par laser ou une recalibration au tube rigide ou une pose d'endoprothèse

On remarque que ce score ne différencie pas les obstructions aisément réversibles par accumulation de pseudomembranes, des sténoses vraies, liées à une réduction du calibre bronchique par rétraction cicatricielle de la paroi.

Ces auteurs ont observé un taux de 12% dans leur série.

Selon Speiser et al. [11], les sténoses tendent à s'aggraver avec le temps. Les anomalies de grade 1 sont en moyenne retrouvées dans un délai de 16 semaines et celles de grade 4 dans un délai de 54 semaines. Les débridements répétés, indiqués dans les sténoses de grade 2, sont souvent un facteur de progression vers des grades 3 ou 4.

D'après Speiser et al., le facteur prédictif majeur d'une bronchite radique est la durée de survie. Ce facteur est retrouvé d'ailleurs dans d'autres études [48].

D'après Hennequin et al. [35], sur 149 patients traités, les facteurs prédictifs de toxicité tardive après curiethérapie en analyse univariée sont les suivants : un bon état OMS, et une localisation tumorale trachéale ou au niveau des bronches souches.

En analyse multivariée, seule la localisation tumorale est impliquée statistiquement dans la survenue de cette complication.

Les facteurs techniques du traitement (dose, dose par fraction, volume traité) influent aussi sur la survenue d'une bronchite radique. Dans l'étude de Muto et al. [14] sur 320 patients, le pourcentage de bronchite radique est beaucoup plus important dans le groupe traité par une fraction unique de 10 Gy à 1 cm que celui traité par 3 fractions de 5 Gy à 0,5 cm (14% vs 7%). La diminution de la dose par fraction semble diminuer la survenue du taux de cette complication sans impact sur la sévérité de la bronchite radique. En effet selon Speiser et al.[37], la bronchite de grade 4 est observée à taux similaires selon le protocole de traitement appliqué (1, 2 ou 3 fractions).

c) Les fistules

Elles sont rares, le plus souvent observées entre l'arbre bronchique et l'œsophage ou les vaisseaux pulmonaires.

Les fistules sont secondaires à une nécrose pariétale ponctiforme ou bien massive. Quand elle survient précocement, il s'agit le plus souvent d'une fistule par fonte tumorale massive. Quand elle est tardive, il s'agit de l'évolution ultime de la bronchite radique.

Tableau 8 : Complications tardives (bronchite radique, nécrose et fistule)

Auteur	N	Schéma de Traitement	Traitement antérieur par RTE	Bronchite radique et sténose	Nécrose	Fistule
Speiser 1993[37]	342	5 à 10 Gy 3F		11%		
Zajac 1993[44]	82	7 Gy 2 à 3F	Oui n= 21	10%		2,4%
Tredaniel 1994[22]	51	7 Gy 2 jours de suite 6F	Oui n= 32	14% dont 1 symptomatique		
Perol 1997[8]	19	7 Gy 3 à 5F	Non	66,6%	2 dont 1 dcd	
Hennequin 1998[10]	149	4 à 7 Gy 2 à 6F	Oui n= 29	8,7%	0	0
Taulelle 1998[4]	189	8 à 10 Gy 3 à 4F	Oui	6,3%	8	3 (1 dcd)
Muto 2000[14]	320	10 Gy 1F 7 Gy 2F 5 Gy 3F		80% 48% 17,3%		3
Marsiglia 2000[12]	34	5 Gy 6F	Non	0	0	0
Peiffert 2000[3]	33	6 Gy 5F	Oui n= 12	36,6% mais asymptomatique		0

Dcd : Patient décédé

2^{ème} PARTIE : Etude rétrospective multicentrique de 199 patients

A. PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique sur **199 patients** traités par curiethérapie endobronchique à haut débit de dose à visée curative pour des carcinomes bronchiques non à petites cellules à développement endobronchique et inaccessibles à une autre thérapeutique curative.

Les centres de la FNCLCC ayant participé à cette étude sont les suivants :

- Centre René Gauducheau, **Nantes**
- Centre Alexis Vautrin, **Nancy**
- Institut Bergonié, **Bordeaux**
- Centre Oscar Lambret, **Lille**
- Centre Georges-François Leclerc, **Dijon**
- Centre Eugène marquis **Rennes**
- Centre Léon Bérard **Lyon**
- Centre Claudius Régaud **Toulouse**

1. Critères de sélection

▪ *Pour la tumeur à traiter :*

- Cancer bronchique non à petites cellules de petite taille à développement uniquement endobronchique c'est à dire selon la classification TNM [63], les stades *Tis* (Carcinome bronchique *in situ*), T1 ou T2 N0M0 (Annexe n°2 page 84)

- Tumeur non visible au scanner thoracique.

- Preuve histologique d'un carcinome bronchique non à petites cellules lors d'une biopsie au cours d'une endoscopie bronchique préalable

- Premières ou n^{ièmes} localisations bronchiques.

▪ *Pour les patients :*

- Etat clinique autorisant le geste sous anesthésie locale après diazanalgésie (consultation anesthésique obligatoire).

- Patients présentant une contre-indication à un traitement chirurgical curateur comme le plus souvent des antécédents de chirurgie pulmonaire (lobectomie ou pneumonectomie), une insuffisance respiratoire chronique sur BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive), une insuffisance cardiaque sévère.

Ne sont pas exclus les patient ayant bénéficié antérieurement d'une radiothérapie externe pulmonaire optimale à 60 Gy.

▪ **Exclusions :**

- Curiethérapie endobronchique à visée palliative comme traitement de désobstruction bronchique

- Tumeur avec effraction de la paroi bronchique c'est-à-dire visible sur TDM thoracique

- Traitement avec radiothérapie externe associée c'est-à-dire CEB utilisée comme boost

- Récidive sur moignon bronchique (6 patients exclus)

2. Méthode de sélection

Un courrier a été envoyé aux médecins de chaque centre de la FNCLCC effectuant de la curiethérapie endobronchique HDR à visée curative pour leur demander de participer à cette étude rétrospective et de nous communiquer leur données. Un exemplaire de notre fiche de saisie était systématiquement joint au courrier.

La plupart des centres pour qui les données étaient déjà informatisées nous ont adressé leur tableau correspondant. Certains ont directement rempli les fiches de saisie.

Centres	Nb patients	Période de Traitement
Nancy	34	1994 à 1999
Lille	46	1993 à 2002
Bordeaux	13	1996 à 2002
Dijon	14	1994 à 2000
Lyon	39	1991 à 2002
Rennes	5	2001 à 2004
Toulouse	12	1993 à 2003
Nantes	36	1994 à 2003
Total	199	1991 à 2004

SUIVI

- **Contrôle local à 2-3 mois** : ___/___/___

Macroscopique : RC, RP, Progression, récurrence

Réponse microscopique : RC oui / non

Biopsie réalisée : oui / non

- **Complications tardives**

Type : bronchite, sténose, hémoptysie, fistule

Grade (I à IV)

Date de survenue

Symptomatique oui non

- **Dernière date de fibroscopie** (survie sans récurrence)

Réponse locale : RC, RP, Progression, Récurrence, Nouvelle localisation

- **Dernière date de suivi** (survie globale)

Si en vie : Rémission complète, RP, Progression locale ou à distance

Si DCD : - Date du Décès

- Evolution locale, métastatique, locale et métastatique, autre cancer, autre cause

4. Analyse statistique

a) Critères d'évaluation

- **Suivi moyen**, défini comme le temps entre le début du traitement et les dernières nouvelles

- **Taux de contrôle local macroscopique et microscopique**

Une fibroscopie de contrôle est réalisée dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement afin d'évaluer la réponse locale. Une biopsie de la muqueuse bronchique sur le site traité est effectuée afin d'évaluer en plus de la réponse macroscopique, la réponse microscopique.

Le suivi endoscopique ultérieur est organisé dans tous les centres à l'appréciation du pneumologue du patient. L'analyse de la réponse microscopique par biopsie de la muqueuse n'est pas faite systématiquement à chaque endoscopie de contrôle mais en fonction des constatations perendoscopiques et si apparition de nouvelles lésions suspectes.

- **Survie globale** à 1, 2 et 5 ans

- **Survie sans récurrence** locale (sans détails sur la notion de récurrence dans le champ ou hors champ d'irradiation car les informations n'étaient pas disponibles)
- **Survie spécifique** (patients décédés de la localisation bronchique traitée ou d'un autre cancer bronchique, sont exclus les décès par causes intercurrentes, liés à un autre cancer ou les complications du traitement)
- **Complications tardives** (au moins 3 mois après le traitement)

b) Variables analysées

Une influence statistique des variables suivantes avec les critères d'évaluation préalablement choisis est recherchée, en analyse univariée et multivariée (cf. tableau 9 page 53).

- Situation pré-thérapeutique :

- Carcinome infiltrant ou *in situ*
- Localisation anatomique de la tumeur
- Traitement pour une première localisation ou n^{ième} localisation
- Antécédents d'un traitement par chirurgie ou radiothérapie externe ou chimiothérapie pour un carcinome bronchique

- Modalités du traitement

- Dose totale \geq ou $<$ à 30 Gy
- Nombre de cathéters (1 ou $>$ 1)
- Fractionnement (nombre de séances $>$ 5 ou \leq 5)
- Utilisation d'un manchon de protection
- Dose par fraction $>$ 5 ou \leq 5 Gy

- Existence de complications tardives

c) Tests statistiques utilisés

Les variables qualitatives en classes sont analysées grâce au test du Chi² de Pearson (ou au test exact de Fisher si nécessaire). Les variables quantitatives sont analysées grâce au test de Student (2 groupes) ou par l'analyse de la variance (ANOVA) (plus de 2 groupes) ; en cas d'écart à la normalité ou de petits effectifs, les tests de Mann-Whitney (2 groupes) ou de Kruskal-Wallis (plus de 2 groupes) sont utilisés. Les courbes de survie sont calculées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du logrank. L'analyse des variables est réalisée selon le modèle de Cox. Toutes les analyses sont testées en bilatéral (two-sided) et le seuil de significativité statistique est fixée à 5%.

Tableau 9 : Effectifs des sous groupes selon la variable statistique analysée

Variables	Nombre
Carcinome <i>in situ</i> +	53 / 199
Localisation lobaire	179 / 199
Indication pour 1 ^{ère} localisation	112 / 199
ATCD chirurgie	70 / 167
ATCD radiothérapie	42 / 167
Dose \geq 30 Gy	135 / 199
Dose par fraction \leq 5 Gy	128 / 199
Cathéter > 1	105 / 187
Nb de Fractions \leq 5 Gy	167 / 199
Présence de manchon	47 / 126

B. RÉSULTATS

1. Description de la population

Au total notre série rétrospective comporte **199 patients de 1991 à 2004**.

a) Caractéristiques des patients au diagnostic

- Age et sexe

Il y a 1,5% de femmes pour 98,5% d'hommes, soit respectivement 3 femmes et 196 hommes

L'âge moyen tout sexe confondu est de **64,9 ans** [40-84 ans].

- Traitement antérieur

En excluant 32 patients pour qui nous n'avions pas les renseignements suffisants au sujet du traitement antérieur, **42% patients** ont eu un traitement chirurgical antérieur pour un carcinome bronchique (70/167), **25%** une radiothérapie thoracique (42/167) et **18,5%** ont reçu les deux traitements.

La chimiothérapie, pour la majorité à base de sels de platine a été prescrite chez **8,5%** des patients.

- Contre-Indications au traitement chirurgical d'exérèse

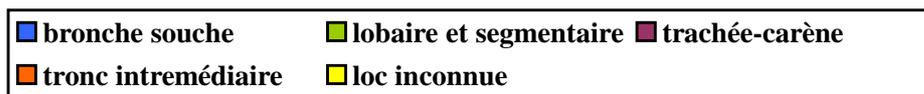
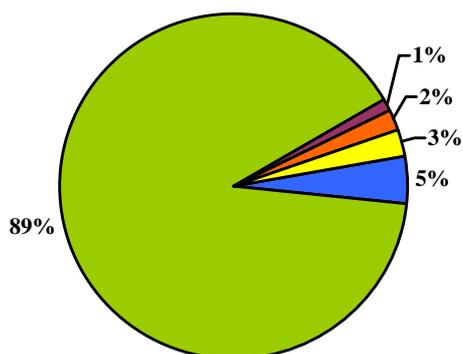
L'indication principale de la curiethérapie endobronchique d'après les critères d'inclusion est la contre-indication à un traitement curatif par chirurgie d'exérèse.

Les principales contre-indications au traitement chirurgical retrouvées sont l'insuffisance respiratoire post chirurgie pulmonaire (lobectomie, bilobectomie, pneumonectomie) ou radiothérapie thoracique antérieure pour un CBNPC, l'insuffisance respiratoire chronique sur BPCO, l'insuffisance cardiaque sévère ou l'altération générale du patient.

b) Caractéristiques de la Tumeur

- Localisation initiale

Localisation initiale	Nombre	Pourcentage
Bronche-Souche	9	5%
Lobaire - Segmentaire	179	89%
Trachée Carène	2	1%
Tronc intermédiaire	4	2%
Localisation inconnue	5	3%



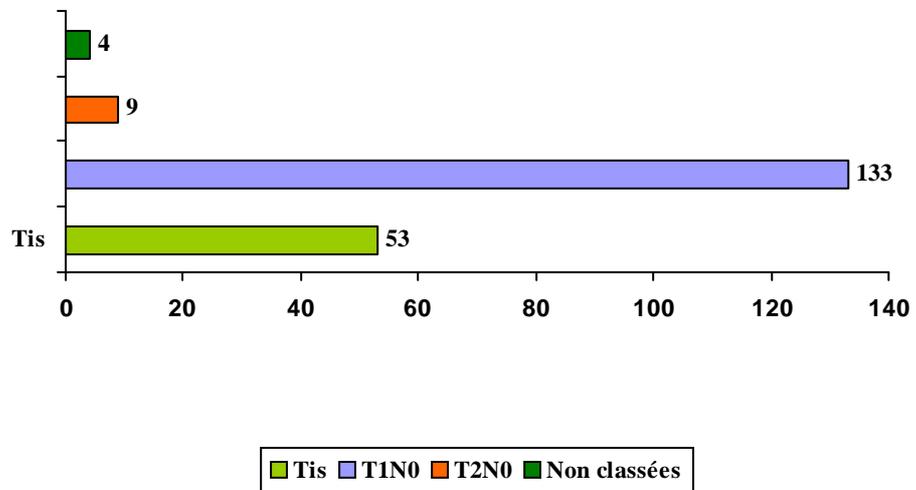
- Indication de la curiethérapie

Indication de la CEB	N	Pourcentage
1 ^{ère} localisation bronchique	112	56,3%
2 ^{ème} ou n ^{ième} localisation	87	43,7%
TOTAL	199	100%

- Classification TNM

Les différents stades carcinologiques des tumeurs traitées :

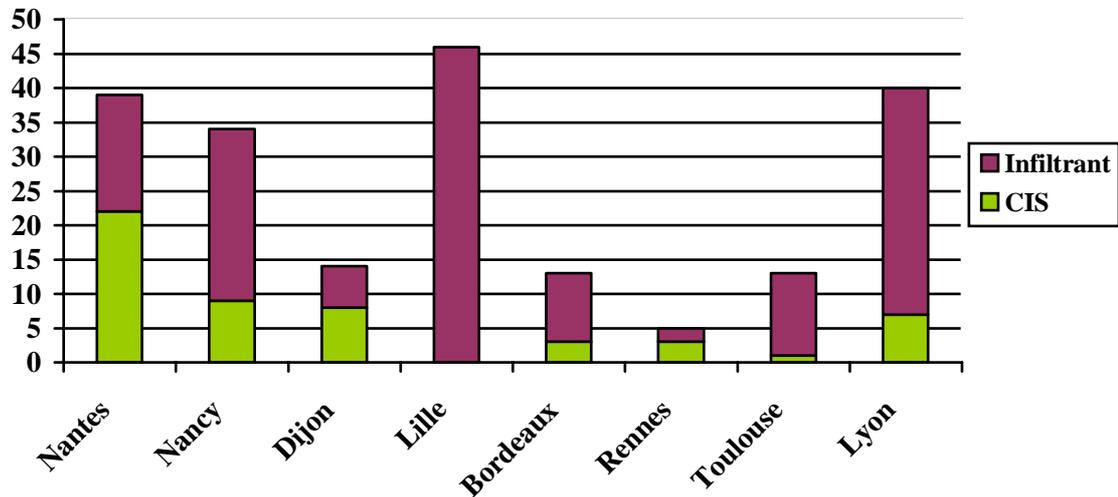
TNM	N
Tis	53
T1N0	133
T2N0	9
Non classées	4



- Différents types d'histologie

Sur l'ensemble des tumeurs traitées, **26,6% sont de carcinomes *in situ***.

Répartition des CIS



97% des tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes (193/199). Dans les 3% restant, se distinguent 3 adénocarcinomes, un carcinome à grandes cellules et 2 histologies inconnues autres qu'épidermoïde.

2. Description du Traitement

Le traitement se déroule selon la technique décrite précédemment avec un temps endoscopique en présence de l'anesthésiste et du pneumologue pour le positionnement du cathéter, un temps de centrage à l'aide de 2 clichés orthogonaux sur lesquels la longueur à traiter est définie, un temps de dosimétrie effectué par les radiophysiciens et le temps du traitement avec le cathéter relié au projecteur de sources à haut débit qui à Nantes est de type microsélectron.

a) Durée du traitement

La durée moyenne du traitement est de **34,5 jours** soit environ 5 semaines

Pour tous les centres l'étalement consiste en une séance par semaine excepté pour un centre qui a traité 21 patients sur 35 par deux séances hebdomadaires.

b) le schéma thérapeutique de curiethérapie :

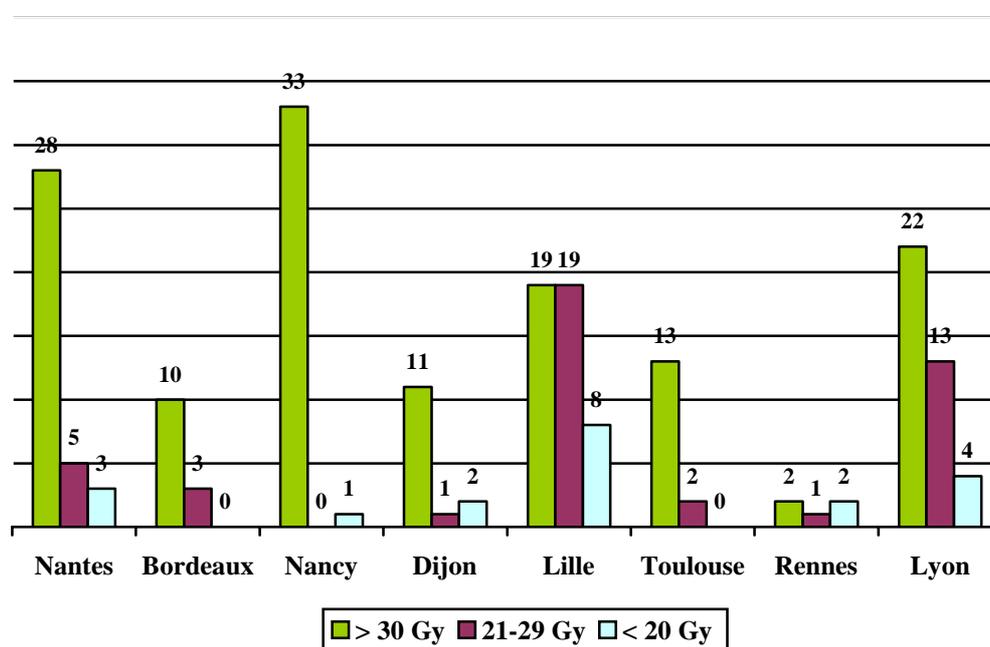
La dose totale moyenne est de **28,7 Gy**.

Le nombre moyen de fraction est de 5,3 et la dose moyenne par fraction est de 5,4 Gy.

64% ont reçu une dose par fraction ≤ 5 Gy et 52% sont traités par 6 fractions hebdomadaires.

Le protocole le plus fréquemment utilisé (dans 40% des cas) est **30 Gy en 6 fractions de 5 Gy**. 68% des patients ont reçu une dose supérieure ou égale à 30 Gy (cf. tableau 10 page 59).

Dose totale



c) la technique de curiethérapie

- *Le nombre moyen de cathéter*

Il est de **1,6** et 105 soit 56,1% patients ont été traités avec plus d'un cathéter.

- *Point de prescription*

Pour chaque séance de curiethérapie, le 100% de la dose est prescrit à **10 mm** de l'axe du cathéter excepté pour 1 patient où le 100% est prescrit à 5 mm.

- *Longueur traitée*

Seuls quelques centres précisent la longueur traitée à chaque séance. Pour les traitements réalisés avec plusieurs cathéters la longueur traitée correspond à la somme des longueurs traitées sur chaque cathéter. La longueur moyenne de traitement (soit chez 89 patients) est de **49,3mm**.

- *Manchon de protection de la muqueuse bronchique*

Il est utilisé dans **37,3% des cas**.

Tableau 10 : Résumé des différents protocoles thérapeutiques selon les centres

Centres	Protocole	Dose totale moyenne
Nantes	6 Gy × 5 F ou 5 Gy × 6 F	28,7 Gy
Nancy	5 Gy × 6 F	29,7 Gy
Lille	4 Gy × 6 F ou 5 Gy × 6 F ou 7 Gy × 5 F	27,4 Gy
Bordeaux	5 Gy × 6 F	29,1 Gy
Rennes	5 Gy × 6 F	24 Gy
Lyon	7 Gy × 5 F ou 5 Gy × 6 F ou 7 Gy × 4 F	28,9 Gy
Toulouse	7 Gy × 5 F	32 Gy
Dijon	5 Gy × 6 F	28,2 Gy

3. Evolution

a) Suivi

Le suivi moyen est de **30,5 mois** [9-116 mois].

b) Taux de réponse locale au traitement (à 3 mois)

Le taux de réponse locale complète macroscopique est de 96,1% et de réponse microscopique de 94% (sur les 118 patients ayant eu une biopsie perendoscopique de la muqueuse bronchique). A l'exception de 16 patients, une fibroscopie de contrôle a été réalisée dans les 3 mois qui suivent la fin du traitement.

A 3 mois, 7 patients ne sont pas en réponse complète macroscopique : 4 sont en progression tumorale locale, 2 en réponse partielle et 1 est stable.

c) Facteurs influençant la réponse locale

- **La localisation tumorale initiale** a un impact en analyse univariée sur la réponse locale macroscopique ($p=0,004$) et microscopique ($p=0,06$).

Les localisations proximales (carène, bronches souches, tronc intermédiaire, trachée) sont de moins bon pronostic en termes de contrôle tumoral qu'une localisation plus distale lobaire ou segmentaire.

- **Une dose totale** supérieure ou égale à 30 Gy est un **facteur prédictif positif** en analyse univariée **de la réponse locale macroscopique et microscopique** ($p= 0,005$ et $p= 0,02$).

d) Les survies globale, sans récurrence et spécifique

- La survie globale (cf. figure 7 page 61) :

Elle est de **75% à 1 an** et respectivement de **58% et 31%** à 2 et 5 ans. La **médiane de survie est de 28,6 mois**.

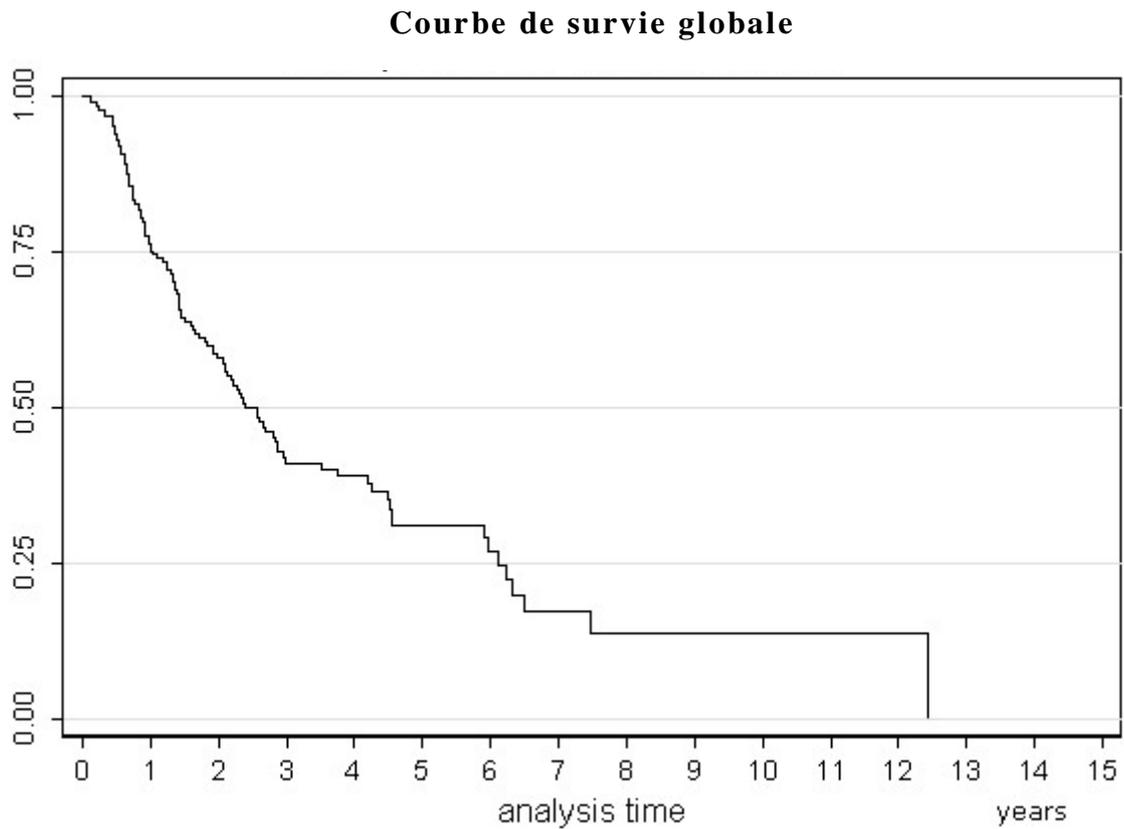


Figure 7

- **La survie spécifique** (cf. figure 8 page 62) : Elle est de **91%** à **1 an**, de **85%** et **68%** à 2 et 5 ans.

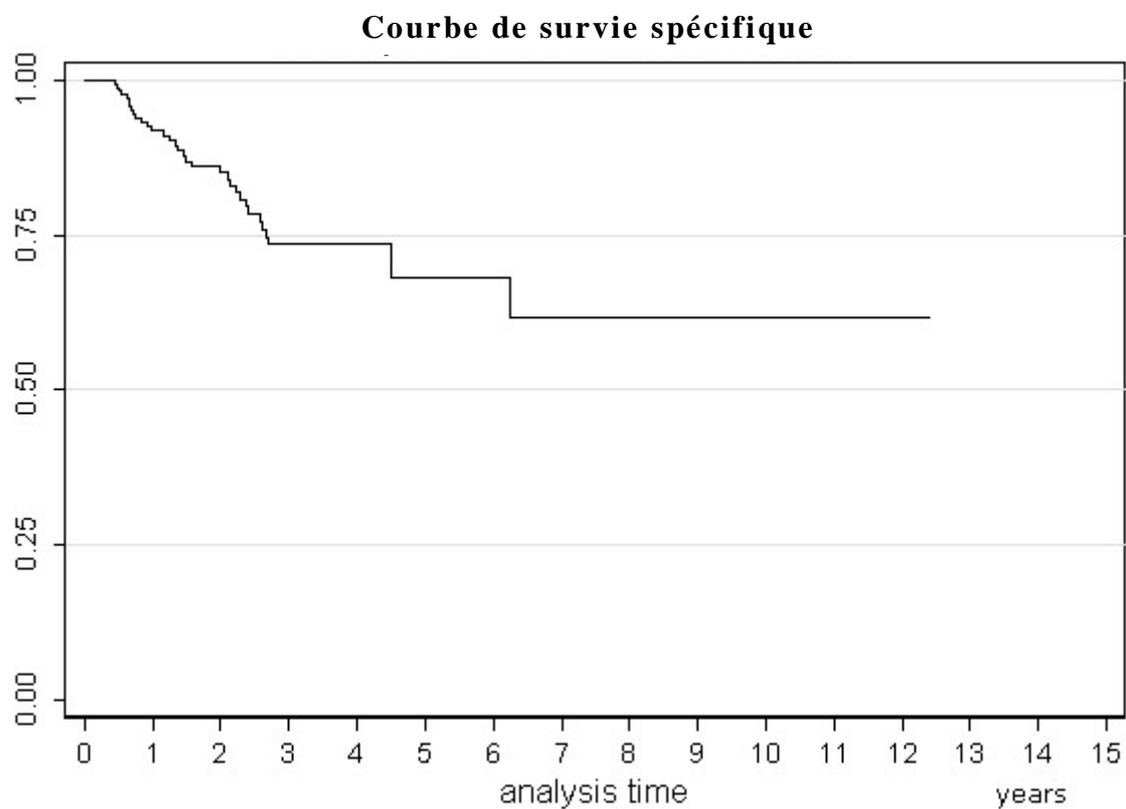


Figure 8

- **La survie sans récurrence locale** (cf. figure 9 page 63)

Elle est de **84% à 1 an**, de **74% à 2 ans** et de **63% à 5 ans**.

Dans cette étude multicentrique, nous ne possédons pas les détails sur la notion de récurrence pulmonaire dans le champ ou hors champ d'irradiation.

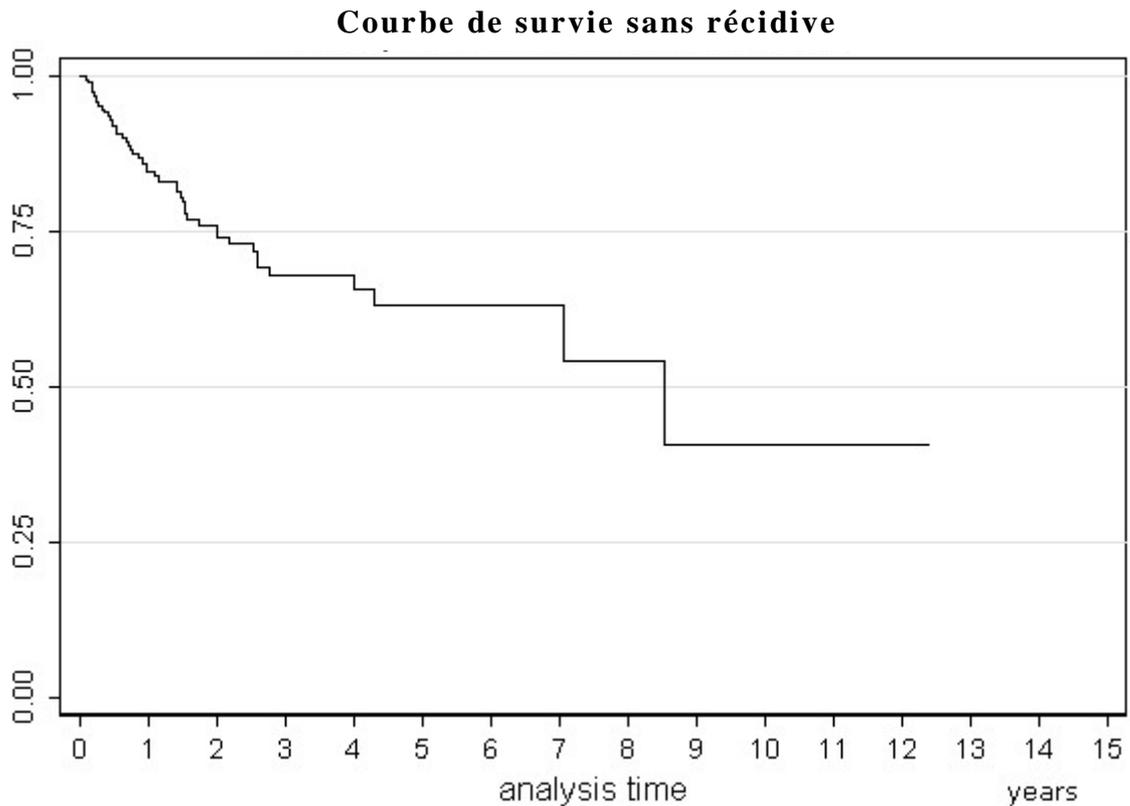


Figure 9

e) Résultats de l'analyse univariée

Les facteurs influençant la survie globale, sans récurrence et spécifique sont (cf. tableau 11 page 64) :

- **la localisation bronchique** ($p < 0,00001$), avec un meilleur pronostic des tumeurs localisées au niveau d'une bronche lobaire ou segmentaire que les tumeurs localisées aux troncs souches ou à la trachée (cf. tableau 11 page 64).

- **une dose par fraction supérieure à 5 Gy** statistiquement de moins bon pronostic en terme de survie globale qu'une dose inférieure ou égale à 5 Gy ($p=0,01$).

- **Les antécédents de radiothérapie externe** au niveau thoracique avec une influence statistique péjorative sur la survie globale ($p = 0,04$).

- **Une dose totale supérieure ou égale à 30 Gy** avec une influence statistique positive sur la survie spécifique ($p = 0,04$).

- **Le nombre de cathéter** avec un impact sur la survie sans récurrence ($p = 0,01$). L'utilisation de plus d'un cathéter pour la CEB garantirait moins de rechute locale.

f) Résultats de l'analyse multivariée

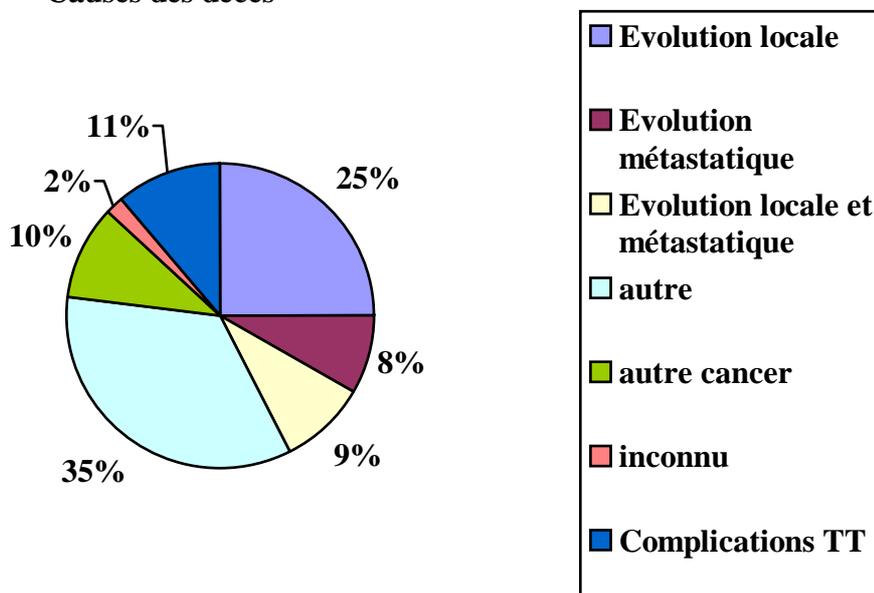
- **La localisation anatomique** est la seule variable statistiquement significative sur les trois types de survies (globale, sans récurrence et spécifique) ($p = 0,001$).

- **Le nombre de cathéter** (quand >1) a aussi une influence positive sur la survie sans récurrence ($p = 0,02$) (cf. tableau 11 page 64).

Tableau 11 : Résultats des différentes survies et variables statistiquement significatives

	Survie globale	Survie spécifique	Survie sans récurrence
Résultats	1 an : 75%	1 an : 91%	1 an : 84%
	2 ans : 58%	2 ans : 85%	2 ans : 74%
	5 ans : 31%	5 ans : 68%	5 ans : 63%
Variables significatives (en analyse univariée)			
Localisation bronchique	$p = 0,00001$	$p = 0,00001$	$p = 0,0005$
Dose par fraction ≤ 5 Gy	$p = 0,02$	<i>ns</i>	<i>ns</i>
ATCD radiothérapie externe thoracique	$p = 0,04$	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Nb de cathéters > 1	<i>ns</i>	<i>ns</i>	$p = 0,01$
Dose totale ≥ 30 Gy	<i>ns</i>	$p = 0,04$	<i>ns</i>
Variables significatives (en analyse multivariée)			
Localisation bronchique	$p = 0,001$	$p = 0,0001$	$p = 0,001$
Nb de cathéters > 1	ns	ns	$p = 0,02$

Causes des décès



On considère comme évolution locale, un décès consécutif à l'évolution thoracique de la néoplasie bronchique.

4. Complications

a) Complications précoces

Il s'agit des complications survenues pendant la réalisation du traitement ou dans les 2 mois qui suivent la fin de la CEB.

Pour 7 patients soit 3,5% de la population, le traitement a été interrompu précocement, en raison d'une mauvaise tolérance : une insuffisance respiratoire aiguë perendoscopique (2), une ulcération bronchique (2), une mucite de grade III (2), ou une poursuite évolutive (1). Un patient a refusé sa dernière séance de traitement.

Trois pneumothorax sont décrits sur toute la série (1,5%).

Le pourcentage de mucite pendant le traitement tout grade confondu est de 10% dont 6% de grade I.

b) Complications tardives

L'évaluation des complications est très différente selon les centres et pour certains, nous n'avons pu obtenir de renseignements précis concernant le grading des complications et le délai de survenue par rapport au traitement.

Dans chaque centre, la surveillance endoscopique (après celle des 3 mois évaluant la réponse locale) est organisée par le pneumologue du patient. Dans cette étude, seuls certains centres ont précisé l'existence de complications tardives soit pour une population de 160 patients. Cependant pour certains patients traités, nous n'avons pas de précision sur le délai de survenue et le grading des complications.

- Bronchite radique et sténose

On retrouve une bronchite radique dans **21,6% des cas** avec 37% de grade III et IV et 63% de grade I et II. Le délai moyen d'apparition est **de 10 mois**. Le grading est défini selon la classification de Speiser et Spratling [37] (cf. tableau 6 page 24).

Il existe **10,5% de sténoses bronchiques** et le délai moyen de survenue est de **10,5 mois**. Elles sont le plus souvent asymptomatiques sur le plan respiratoire.

- Hémoptysies

Dans cette série, 14 hémoptysies sont survenues soit dans **7%** des cas. 10 ont été fatales (5%).

Toutes les hémoptysies fatales survenues ont été interprétées, dans cette étude, par défaut, comme une complication du traitement par CEB. Cependant, dans certains cas elles ont pu être secondaires à une évolution tumorale non diagnostiquée.

Le délai moyen de survenue est de **10,6 mois**.

- Nécroses

On note l'existence de 7 nécroses de la paroi bronchique à distance du traitement soit **3,5%**.

Sur toutes les variables analysées, concernant les paramètres préthérapeutiques (radiothérapie externe, chirurgie antérieures, localisation bronchique, indication thérapeutique) ou le protocole de traitement (nombre de cathéters, dose totale, dose par fraction, utilisation d'un manchon), **aucune ne semble avoir statistiquement une influence en analyse univariée ou multivariée sur la survenue des complications tardives**. A noter cependant, que la notion de chirurgie antérieure pour un carcinome bronchique et l'indication de la CEB pour une deuxième ou une nième lésion sont deux variables à la limite de la significativité sur la survenue plus fréquente d'hémoptysies (**p= 0,06 et p= 0,08**).

C. DISCUSSION

Si la curiethérapie endobronchique à haut débit de dose a incontestablement fait ses preuves comme traitement palliatif des obstructions bronchiques tumorales, depuis quelques années compte tenu des bons résultats de quelques études [3], [8], [12], cette technique a aussi sa place comme traitement curatif des petites tumeurs endobronchiques (T1 ou T2N0M0) chez des patients inopérables (insuffisance respiratoire chronique sévère, coexistence d'une autre pathologie contre-indiquant une anesthésie générale prolongée, deuxième tumeur bronchique après une chirurgie première au niveau du poumon controlatéral).

- Une population ciblée

La sélection des patients doit donc être rigoureuse et n'inclure que des patients inopérables dont le volume tumoral est accessible à la curiethérapie.

Dans toutes les séries de la littérature concernant la curiethérapie endobronchique à visée curative, les tumeurs traitées sont T1s, T1N0M0 ou T2N0M0 et les patients présentent tous une contre-indication à un traitement chirurgical.

La population choisie dans notre étude correspond bien à ces critères de sélection et est sensiblement comparable aux autres séries de la littérature (cf. tableau 12 page 69).

Tableau 12 : Description des populations des différentes séries de la littérature

	Age moyen	% carcinome épidermoïde	% CIS	Localisation tumorale	ATCD Chirurgie	ATCD RTE	% hommes
Notre étude	64,6	97%	26%	90% lobaires ou segmentaires	42%	25%	98,5%
Peiffert [3]	62	94%	26%	23% segmentaires 57% lobaires	52%	18%	97%
Perol [8]	61,6	84%	21%	100% lobaires	53%	26%	100%
Marsiglia [12]	64	97%	18%	88% lobaires ou segmentaires	32%		94%

RTE : radiothérapie externe CIS : carcinome in situ ATCD : antécédents

- Les avancées sur la technique d'application et le traitement

Concernant les protocoles thérapeutiques de CEB, ils diffèrent beaucoup d'une série à l'autre même si la technique d'application est à peu près identique dans chaque étude publiée.

Tableau 13 : Différents types de traitement par CEB dans la littérature

Auteur	N	Protocole de TT	KT	Etalement	Pt prescription	Manchon	KT centré	RTE associée	L traitée
Marsiglia [12]	34	5 Gy × 6F	1	1F / s	Selon TDM - 10 mm (17) - 9 mm (1) - 7 mm (8) - 6 mm (2) - 5 mm (3)	Nsp	68%	Non	Nsp
Peiffert [3]	33	5 Gy × 6F	2	1F / s	10 mm	Non	Non	12 cas à 50 Gy	Nsp
Perol [8]	19	7 Gy × 3F 7 Gy × 4F 7 Gy × 5F	2	1F / s	10 mm	Non	Non	non	6,1cm
Tredaniel [22]	29	7 Gy × 6	Nsp	2F 2j de suite tous les 15j	10 mm	Non	Non	Non	4,4 cm
Taulelle [4]	22	8 Gy × 3-4F	Nsp	1F/s	10mm	Non	Non	Non	Nsp
Notre étude	199	5 Gy × 6F	1 à 4	1F / s	10 mm	37%	Non	Non	4,9 cm
Saito [21]	71	5 Gy × 5 LDR	Nsp	TT continu LDR	- 9 mm Trachée - 7 mm Bronche souche - 5 mm Lobaire -2mm Segmentaire	Non	Oui	Oui	Nsp

TDM : tomодensitométrie Nsp : ne sait pas KT : cathéter F : fraction

- **La dose totale** est le plus souvent supérieure ou égale à 30 Gy dans la littérature.

Dans notre étude, en analyse univariée, la dose totale quand elle est supérieure à 30 Gy a un impact positif sur la survie spécifique et la réponse locale à 3 mois. Cela confirme la nécessité **d'une dose totale minimale de 30 Gy**.

- **Le fractionnement** diffère selon les séries.

Concernant la curiethérapie à haut débit, deux paramètres vont caractériser son effet biologique sur les tissus : **le débit de dose et la dose par fraction**. Comme nous l'avons précisé précédemment, l'augmentation du débit de dose ou de la dose par fraction conduit à un accroissement plus important de l'effet biologique sur les tissus sains à renouvellement lent que sur les tissus tumoraux, ce qui est source de complications tardives.

Pour diminuer les effets tardifs délétères de la CEB tout en maintenant un effet tumoricide, il faudrait :

- Diminuer la dose par fraction
- Augmenter le nombre total de fractions (pour compenser l'effet différentiel entre tissus sains et tumoraux)

Toute la problématique réside donc dans le fait de trouver le juste équilibre entre le nombre adéquat de fractions et l'obtention d'une tolérance tardive acceptable.

Pérol et al.[8] dans sa série d'escalade de dose de 7 Gy × 3F à 7 Gy × 5F montrent que l'augmentation de la dose (par augmentation du nombre de fraction) n'entraîne pas une moins bonne tolérance immédiate. Par contre il conclut qu'une meilleure tolérance tardive de la CEB est obtenue en augmentant le nombre de fraction tout en diminuant la dose par fraction.

Dans la plupart des dernières études publiées et dans la majorité des centres, le fractionnement le plus fréquent est de 6 fractions hebdomadaires de 5 Gy. Peiffert et al. montre par ailleurs qu'une intensification thérapeutique avec deux fractions hebdomadaires n'améliore pas la réponse locale mais au contraire semble augmenter le nombre de sténoses bronchiques à distance.

Dans notre étude, le fractionnement et la dose par fraction n'ont pas d'influence statistique en analyse multivariée sur les complications à distance et sur la survie. **Par contre nous mettons en évidence en analyse univariée un impact positif de la dose par fraction si elle est ≤ 5 Gy sur la survie globale.**

Cela s'explique peut-être par le fait qu'une dose par fraction > 5 Gy entraînerait des complications tardives plus importantes, qui engendreraient alors une surmortalité.

- **La spécification de la dose** et la définition du volume-cible à l'aide du TDM ont été étudiés par l'équipe de l'IGR [12]. L'objectif était d'évaluer au mieux l'épaisseur tumorale à traiter et de permettre grâce au TDM, une prescription plus adaptée au diamètre de la bronche, afin de limiter la toxicité.

Le taux de survie à 2 ans de 78%, dans cette étude est encourageant et montre que ces améliorations techniques peuvent avoir un influence significative sur les survies. D'autres auteurs ont aussi évoqué la possibilité d'utiliser des distances de prescription de dose différentes en fonction de la réduction du calibre bronchique.

Comme nous l'avons déjà précisé, il a été montré [32] [31] [39] que si les temps d'arrêt de la source tout au long du cathéter sont identiques, la dose délivrée à la muqueuse bronchique dans la partie distale du volume traité, est supérieure à la dose délivrée en proximal. Une dosimétrie adaptée à la réduction séquentielle du diamètre bronchique permet de limiter les zones de sur et sous dosages et donc de diminuer les complications tardives.

Dans notre étude, le point de prescription était à 10 mm de l'axe du cathéter.

- **Des cathéters centrés**, c'est à dire positionnables au centre de la lumière trachéobronchique grâce à un système d'ailettes, sont utilisés par certains auteurs pour éviter le contact du cathéter avec la paroi bronchique et donc diminuer le risque de surdosage à la muqueuse bronchique et par là même les complications à long terme de type sténoses bronchiques ou hémoptysies [27] [57]. (cf. figure 2 page 21)

Nomoto et al. [5] ont traité en 1997, 42 lésions avec un cathéter centré et en prescrivant des doses à des distance différentes selon le calibre bronchique. Les résultats en terme de complications tardives étaient satisfaisants avec 1 cas de bronchite radique, 1 cas de sténose et 3 hémoptysies (mais survenues chez des patients traités à visée palliative).

Dans notre étude était utilisé dans **37% des cas, un manchon siliconé autour du cathéter** pour limiter également les risques de surdosage à la muqueuse bronchique, mais l'étude statistique **ne montre pas une diminution significative des hémoptysies et des bronchites radiques** quand ce manchon de protection est utilisé.

- Le **nombre de cathéter** a une influence statistique positive sur la survie sans récurrence quand il est supérieur à 1. L'utilisation de plusieurs cathéters permet en effet que l'isodose de référence couvre mieux le volume cible. Nous manquons cependant de renseignements détaillés sur les complications tardives. Bien que nous n'ayons pu mettre en évidence de facteurs prédictifs de complications tardives, d'après notre expérience au centre René Gauducheau à Nantes, l'utilisation de plusieurs cathéters induirait plus de bronchites radiques et de sténoses.

Les avancées sur la technique d'application et la définition systématique du volume à l'aide du TDM devraient permettre dans l'avenir un traitement adapté pour chaque tumeur et donc améliorer la réponse locale et diminuer les complications tardives. La dose totale doit être supérieure ou égale à 30 Gy.

- Survie globale et contrôle local

Tableau 14 : Survie globale de la CEB exclusive à visée curative

Auteurs	N	Contrôle local	Survie globale	Médiane de survie
Taulelle 1996 [4]	22	95,5%	71% à 1 an 46% à 2 ans	17,4 mois
Pérol 1997 [8]	19	83%	78% à 1 an 58% à 2 ans	28 mois
Peiffert 2000 [3] [2]	35	94,3%	74,4% à 1 an 53,8% à 2 ans	23mois
Marsiglia 2000 [12]	34	85%	78% à 2 ans	
Hennequin 1997 [10]	73	78%	51% à 3 ans	14,4 mois
Tredaniel 1994 [22]	29	84%	55% à 2 ans	23 mois
Speiser 1993 [11]	69	80%		6,2 mois
Notre étude	199	97%	75% à 1 an 58% à 2 ans	28,6 mois

On note les très bon résultats de Marsiglia en terme de survie à 2 ans. Cette supériorité par rapport à notre étude et aux autres de la littérature est peut-être due à l'utilisation de l'imagerie TDM pour définir le volume-cible permettant une prescription plus précise du 100% de la dose en fonction de l'envahissement tumoral et de calibre bronchique.

Les résultats de notre étude sont très encourageants et sont comparables en terme de contrôle local et de survie globale à ceux de la littérature (cf. tableau 14 page 73).

Malgré les très bons résultats sur le contrôle local à 3 mois, la survie globale à 5 ans est de 31%. Un tiers des patients décèdent de causes intercurrentes car ils présentent très souvent des comorbidités importantes liées à leur tabagisme.

- **Les résultats de l'étude statistique mettent clairement en évidence le rôle pronostic de la localisation tumorale initiale sur la survie ($p = 0,0001$) et la réponse locale.** Les localisations au niveau de l'arbre trachéo-bronchique supérieur sont de plus mauvais pronostic. La toxicité aiguë et tardive de la CEB est plus importante du fait de la proximité de la tumeur avec les gros vaisseaux du médiastin. De plus, il existe peut-être une extension tumorale médiastinale plus rapide que dans les localisations distales.

- **L'existence d'antécédents de radiothérapie pulmonaire est de mauvais pronostic** par la probable augmentation du nombre de bronchites radiques bien que cela n'est pas été mis en évidence dans cette étude. Il s'agit en effet d'une population plus fragile avec souvent une insuffisance respiratoire chronique associée.

- Les Complications (tableau 15 page 76)

Dans la série de Marsiglia et al. [12], les résultats en terme de complications tardives sont meilleurs que dans les autres séries et notre étude pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment pour la survie globale.

La tolérance du traitement dans notre étude est satisfaisante avec un très faible taux de complications immédiates. Le taux de complications tardives est similaire à celui de la littérature.

On note 5% d'hémoptysies fatales mais elles ne sont pas toujours liées à une toxicité du traitement mais parfois à la progression tumorale.

Dans la littérature les auteurs préconisent pour diminuer la survenue des bronchites radiques et des sténoses, d'augmenter le nombre de fractions et de diminuer la dose par fraction. Cela est illustré par l'étude de Muto et al. [14] qui retrouvent un taux beaucoup plus important de bronchites radiques quand le traitement est réalisé en une fraction à 10 Gy qu'en 3 fractions de 5 Gy.

Dans notre étude le taux de bronchite radique est de 21,6% dont 63% de grade I-II (donc souvent asymptomatique).

L'analyse des complications dans notre série et comme dans celles de la littérature est gênée par le manque de terminologie s'appliquant à décrire la toxicité de la CEB. Il faudrait un plus grand nombre de patients et une plus grande homogénéité entre les différentes données pour retrouver des facteurs prédictifs de complications tardives.

Tableau 15 : Complications tardives dans la littérature

Auteur	N	Hémoptysies	Bronchite radique et sténoses	Nécrose	Fistule
Speiser 1993 [37]	342	7,3%	11%		
Zajac 1993 [44]	82	1,2%	10%		2,4%
Tredaniel 1994 [22]	51	10%	14% dont 1 symptomatique		
Perol 1997 [8]	19	10,5%	56%	2 dont 1 dcd	
Hennequin 1998 [10]	149	7,4%	8,7%	0	0
Taulelle 1998 [4]	189	6,8%	6,3%	8	3 (1 dcd)
Muto 2000 [14]	320	2,5% (10 Gy 1F) 6,5% (7 Gy 2F) 3,2% (5 Gy 3F)	80% (10 Gy 1F) 48% (7 Gy 2F) 17,3% (5 Gy 3F)		3
Marsiglia 2000 [12]	34	3%	0	0	0
Peiffert 2000 [3]	33	3%	36,6% sténoses asymptomatiques		0
Notre étude	199	7% dont 5% fatales	21,6% dont 63% de grade I-II	3,5%	0

F : Fraction

Dcd : Décédé

- Comparaisons de la CEB aux autres thérapeutiques

• *La chirurgie*

La chirurgie reste le traitement de première intention des petites tumeurs endobronchiques. L'analyse des séries chirurgicales révèle des taux de survie variant de 82% à 5 ans pour les tumeurs T1N0 à 68% pour les T2N0 en excluant les décès opératoires et pour cause non néoplasique [56], ce qui reste supérieur à la CEB car les temps de suivi sont plus longs.

Néanmoins, les patients opérés sont en meilleur état général que ceux pour lesquels la chirurgie est récusée, notamment sur le plan fonctionnel respiratoire du fait des comorbidités liées à l'intoxication alcool-tabagique et des antécédents carcinologiques ce qui peut influencer les taux de survie et biaiser les comparaisons des deux techniques.

• *La radiothérapie externe*

L'irradiation externe exclusive à visée curative des cancers bronchiques non à petites cellules de stade I et II est une alternative au traitement chirurgical pour les patients présentant une contre-indication chirurgicale liée au terrain ou par refus du traitement. En effet les résultats de l'ensemble des études rétrospectives publiées sont inférieurs à ceux de la chirurgie avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 6 à 32% selon les séries.

Cependant la comparaison est délicate car les résultats observés après chirurgie sont rapportés avec classification basée sur l'observation anatomopathologique des pièces opératoires dont la précision est nettement supérieure à la classification clinique et radiologique utilisée en cas de radiothérapie externe exclusive [34]. De plus la mortalité liée à une pathologie intercurrente est plus élevée dans les séries avec radiothérapie exclusive ce qui altère la survie globale.

Pour les petites tumeurs T1N0M0, il semble qu'une dose supérieure à 65 Gy en 6,5 semaines dans le volume tumoral augmente le taux de réponse complète [40].

Les techniques d'irradiation conformationnelle tridimensionnelle avec un système d'asservissement respiratoire (gating) et les possibilités de la distribution volumique de la dose permettent d'augmenter la dose à la tumeur sans augmenter la toxicité aux tissus sains environnants et par conséquent d'augmenter la réponse locale.

• *Autres techniques endoscopiques : la photochimiothérapie*

Son principe consiste à détruire les cellules tumorales en deux temps. Un photosensibilisant est injecté par voie sanguine et se concentre dans les cellules malignes. L'illumination des lésions endobronchiques par une lumière laser de longueur d'onde correspondant au pic d'absorption du photosensibilisant, permet leur destruction sélective. Le traitement peut se faire sous fibroscopie souple. Compte tenu de la faible pénétration lumineuse sous l'épithélium bronchique, de 6 mm à 8 mm, l'indication est la destruction de

lésions minimales *in situ* ou micro invasives. Son indication est réservée à des lésions de très petites tailles. Ainsi pour des lésions < 1cm², les résultats sont aussi bons que la CEB avec des taux de réponse de 70% à 100% [9] [53] [40].

Le risque de récurrence apparaît cependant important par rapport à la CEB puisque seuls 50% des patients dans ces mêmes études n'ont pas rechuté après 2 ans. **Il serait intéressant de mettre en place des études prospectives randomisées comparant les deux techniques endoscopiques.**

- Perspectives d'avenir de la CEB

➤ Ses indications

Si la curiethérapie endobronchique reste actuellement proposée dans le traitement curatif des petites tumeurs chez des patients contre-indiqués à la chirurgie, elle pourrait être indiquée en première intention dans la prise en charge des carcinomes radio-occultes et des carcinomes *in situ* au vu de ses bons résultats en termes de contrôle local, de survie et de tolérance. Il s'agit dans la majorité des cas de tumeurs multifocales. De plus le risque d'une seconde localisation bronchique est très élevé (30% des cas). Chez ces patients tabagiques, ayant souvent une insuffisance respiratoire chronique, il est primordial de préserver la fonction respiratoire et **la CEB pourrait trouver sa place comme traitement curateur de première intention, dans cette population à risque.**

De plus, avec l'endoscopie par autofluorescence [51] [52], la sensibilité de détection des lésions préneoplasiques dans cette population a nettement augmenté. L'examen attentif des zones localisées en autofluorescence permet de retrouver de subtiles modifications de la muqueuse lors de l'examen endoscopique en lumière blanche (photos 17, 18, 19, 20, 21, 22 page 80). Celles-ci apparaissent le plus souvent comme un épaississement d'éperon, une hypervascularisation ou encore un accrochage lumineux traduisant une irrégularité de la surface bronchique [72] [52]. En autofluorescence, l'aspect des zones anormales est celui d'un défaut de fluorescence (cf. tableau 16 page 79).

Actuellement les indications de l'endoscopie par autofluorescence sont :

- bilan préchirurgical d'un cancer bronchique à la recherche de lésions multifocales
- bilan préthérapeutique ou suivi des cancers ORL et œsophagiens
- détection et suivi des lésions préneoplasiques chez des sujets à haut risque

La TEP pourrait aussi avoir un intérêt dans la sélection de notre population. En réalisant cet examen à titre systématique au cours du bilan préthérapeutique, nous pourrions peut-être diagnostiquer les carcinomes radioocultes avec envahissement ganglionnaire médiastinal, formes qui ne bénéficient pas d'un traitement par CEB mais d'un traitement par radiothérapie externe et chimiothérapie.

Notre étude met en évidence le très mauvais pronostic des patients porteurs d'une tumeur localisée à l'arbre trachéobronchique supérieur. **Ces formes proximales sont-elles une bonne indication à un traitement par CEB ?** Ne relèvent t'elles pas d'un traitement par radiothérapie externe conformationnelle associée éventuellement à une chimiothérapie ?

➤ *Sa réalisation*

Il faut tenir compte des progrès techniques comme nous le montre l'étude de l'IGR (institut Gustave Roussy)[2] et réaliser systématiquement à chaque CEB une simulation par TDM pour définir au mieux le volume à traiter. Compte tenu des mauvais résultats en terme de réponse locale des tumeurs très proximales, on pourrait envisager dans ces cas précis des protocoles d'escalade de dose. Il faudrait par contre augmenter le nombre de fractions pour ne pas majorer la toxicité tardive.

➤ *Son évaluation*

En raison du caractère multicentrique et rétrospectif de notre étude, les complications tardives ont été difficiles à évaluer.

A l'avenir, il conviendrait d'envisager au décours du traitement un suivi endoscopique rigoureux et rapproché par le pneumologue ayant réalisé la CEB ou un pneumologue habitué à évaluer les toxicités bronchiques de la radiothérapie. Le grading détaillé de chaque complication ainsi que la connaissance précise de leur délai d'apparition permettraient de mettre en évidence des facteurs prédictifs de toxicité tardive.

Tableau 16 : Classification endoscopique des lésions précancéreuses et cancéreuses

	Aspects en lumière blanche	Aspects en autofluorescence
Classe I	aspect endoscopique normal	fluorescence homogène, normale
Classe II	Epaississement d'éperon, Hypervascularisation, "Accrochage de lumière"	Diminution régulière Fluorescence, Irrégularité de Fluorescence
Classe III	Surélévation localisée, Irrégularité, bourgeonnement, Saignement au contact	Interruption Franche de Fluorescence Fluorescence Rouge



Photo 17 : carcinome microinvasif

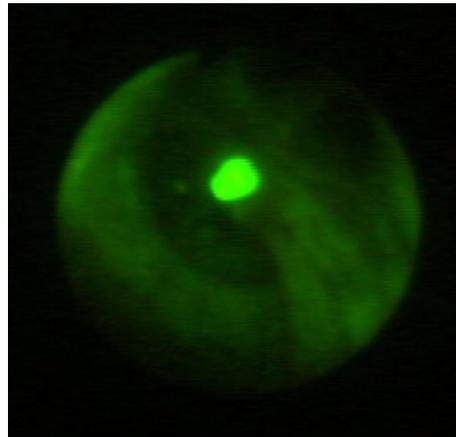


Photo 18 : même image en autofluorescence



Photo 19 : carcinome épidermoïde *in situ*

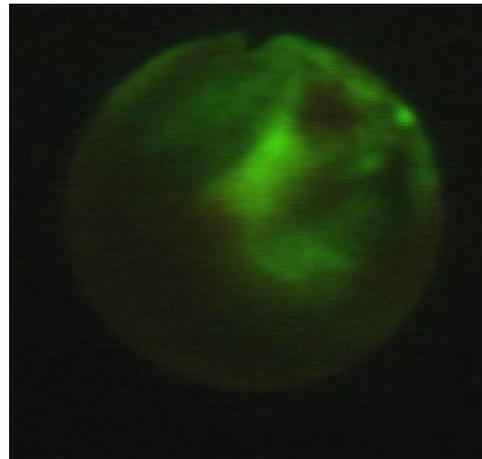


Photo 20 : même image en autofluorescence



Photo 21 : Dysplasie sévère avec métaplasie

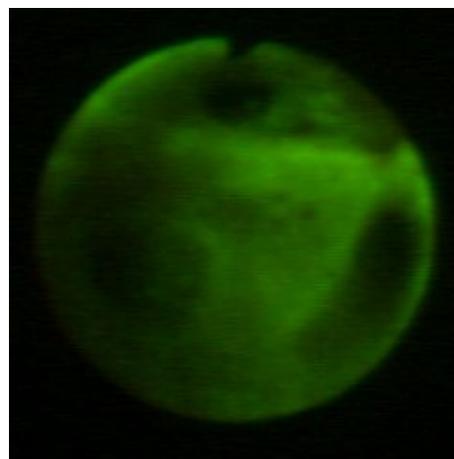


Photo 22 : même image en autofluorescence

CONCLUSION

Cette étude rétrospective multicentrique sur 199 patients confirme que la curiethérapie endobronchique à haut débit de dose donne de très bons résultats chez les patients présentant des tumeurs de petite taille à développement purement endobronchique et une contre-indication à un traitement d'exérèse chirurgicale. Le taux de réponse locale macroscopique à 3 mois est de 97%. La survie globale est de 75% à 1 an et de 58% à 2 ans, avec une médiane de survie de 28,6 mois. Deux tiers des patients sont contrôlés localement à 5 ans. La tolérance est très satisfaisante avec 7% d'hémoptysies (dont 5% fatales), 22% de bronchites radiques (dont 63% de grade I II) et 3,5% de nécroses bronchiques. Elle est donc une solution de traitement curatif dans des situations qui étaient auparavant des impasses thérapeutiques.

Ce traitement nécessite une prise en charge multidisciplinaire associant le radiothérapeute, le pneumologue, le radiophysicien et l'anesthésiste. Il offre une excellente faisabilité en ambulatoire.

Les techniques de traitement devront être affinées en utilisant le TDM pour la définition du volume-cible et les cathéters centré ou un manchon de protection pour l'application. Cela permettra de réaliser un traitement de plus en plus «tumeur et patient dépendant» et d'améliorer sa tolérance.

Si actuellement la curiethérapie endobronchique n'est indiquée qu'en cas de contre-indication chirurgicale, elle pourra devenir une option thérapeutique curative de première intention, grâce notamment à l'amélioration des techniques de dépistage des lésions préneoplasiques chez les patients à haut risque de cancer bronchique. En effet pour ces patients, la préservation de la fonction respiratoire est primordiale car ils présentent un risque très important de deuxième cancer bronchique et de lésions tumorales multifocales. Il convient donc d'envisager la réalisation d'essais prospectifs comparant les différentes techniques endoscopiques curatives pour le traitement en première intention, des carcinomes *in situ* et des petites tumeurs endobronchiques.

Concernant l'évaluation délicate des complications tardives, nous prévoyons d'élargir notre étude à un plus grand nombre de centres afin d'avoir une population plus importante pour mettre en évidence des facteurs prédictifs de toxicité tardive.

ANNEXES

Annexe n° 1 : Description de la classification TNM des cancers bronchiques [63]

TX	Tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou le lavage bronchique mais non visualisée à l'imagerie ou à l'endoscopie.
T0	Absence de tumeur primitive évidente
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans atteint plus proximale que la bronche lobaire
T2	Tumeur > 3 cm dans sa plus grande dimension, ou atteignant la bronche souche à < 2 cm de la carène, ou envahissant la plèvre viscérale, ou associée à une atélectasie de moins d'un poumon et sans épanchement pleural.
T3	Tumeur de toute taille avec extension directe aux structures adjacentes telles que la paroi thoracique, le diaphragme, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, ou tumeur de la bronche souche à moins de 2 cm de la carène (1), ou tumeur associée à une atélectasie du poumon entier.
T4	Tumeur quelle que soit la taille qui envahit le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, le corps vertébral ou accompagnée d'un épanchement pleural ou péricardique néoplasique ou d'un ou plusieurs nodules tumoraux satellites situé(s) dans le même lobe que la tumeur principale.
NX	Ganglions lymphatiques régionaux non évaluables
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire
N1	Métastases ganglionnaires homolatérales péribronchiques et / ou hilaires, et ganglions intrapulmonaires envahis par l'extension tumorale directe de contiguïté.
N2	Métastases ganglionnaires médiastinales homolatérales et /ou sous-carinaires.
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales, hilaires controlatérales, scaléniques homo ou controlatérales, ou sus-claviculaires.
MX	Statut métastatique non évaluable
M0	Absence de métastases à distance
M1	Métastase à distance, y compris les nodules pulmonaires homolatéraux situés dans un lobe différent de la tumeur principale.

(1) Tumeurs avec extension superficielle avec sa composante invasive limitée à la paroi bronchique et qui peuvent s'étendre par contiguïté à la bronche souche, sont également classés T1.

Annexe n°2 : Stades cliniques de la classification TNM [63]

Stades	TNM
0	<i>In situ</i>
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0 T3NN0M0
IIIA	T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0
IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
IV	M1

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Menegoz F, Black RJ, Arveux P**, Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev.* 1997 Oct ; 6(5) : 442-66
- [2] **Lorchel F, Spaeth D, Scheid P et al.** : High dose rate brachytherapy : a potentially curative treatment for small invasive T1N0 endobronchial carcinoma and carcinoma in situ. *Rev Mal Respir.* 2003 Sep ; 20(4) : 515-20.
- [3] **Peiffert D, Spaeth D, Menard O et al.** : High dose endobronchial brachytherapy : a curative treatment. *Cancer Radiothpr.* 2000 May-Jun ; 4(3) : 197-201.
- [4] **Taulelle M, Chauvet B, Vincent P et al.** : High dose endobronchial brachytherapy : results and complications in 189 patients. *Eur Respir J* 1998 ; 11/162-8
- [5] **Nomoto Y, Shouji K, Toyota S et al.** : High dose rate endobronchial brachytherapy using a new applicator. *Radiother Oncol.* 1997 Oct ; 45(1) : 33-7.
- [6] **Magne N, Porsin B, Marcy PY et al.** : Reappraisal of the role of endobronchial brachytherapy in the management of lung cancer : ten years' experience at the centre Antoine-Lacassagne. *Cancer Radiother.* 2003 Jun ; 7(3) : 160-5
- [7] **Nguyen TD, Picavet B, Mallet F et al.** : Non-metastatic advanced non-small cell lung carcinoma : systemic high-dose brachytherapy following curative external radiotherapy. *Cancer Radiother.* 1999 Nov-Dec ; 3(6) : 468-74
- [8] **Perol M, Caliandro R, Pommier P et al.** : Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose rate brachytherapy. Results of a pilot study. *Chest.* 1997 May ; 111(5) : 1417-23.
- [9] **Edell ES, Cortese DA et al.** : Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest.* 1992 Nov ; 102(5) : 1319-22.
- [10] **Hennequin C, Tredaniel J, Durdux C et al.** : Endobronchial brachytherapy : the Saint-Louis Hospital experience. *Cancer Radiother.* 1997 ; 1(2) : 159-64.
- [11] **Speiser BL, Spratling L et al.** : Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Mar 15 ; 25(4) : 579-87.

- [12] **Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E** et al. : High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jun 1 ; 47(3) : 665-72.
- [13] **Furuta M, Tsukiyama I, Ohno T** et al. : Radiation therapy for roentgenographically occult lung cancer by external beam irradiation and endobronchial high dose rate brachytherapy. *Lung Cancer.* 1999 Sep ; 25(3) : 183-9.
- [14] **Muto P, Ravo V, Panelli G** et al. : High-dose rate brachytherapy of bronchial cancer : treatment optimization using three schemes of therapy. *Oncologist.* 2000 ; 5(3) : 209-14.
- [15] **Sutedja G, Baris G, van Zandwijk N** et al. : High-dose rate brachytherapy has a curative potential in patients with intraluminal squamous cell lung cancer. *Respiration.* 1994 ; 61(3) : 167-8.
- [16] **Taulelle M, De Faucal H, Benezet O** et al. : Treatment of obstructive bronchial cancers with high dose, endobronchial curietherapy. Technical aspects and clinical results. *Rev Mal Respir.* 1993 ; 10(4) : 347-51.
- [17] **Langendijk JA, Tjwa MK, de Jong JM** et al. : Massive haemoptysis after radiotherapy in inoperable non-small cell lung carcinoma: is endobronchial brachytherapy really a risk factor? *Radiother Oncol.* 1998 Nov ; 49(2) : 175-83
- [18] **Hennequin C, Bleichner O, Tredaniel J** et al. : Endobronchial brachytherapy: technique and indications. *Cancer Radiother.* 2003 Feb ; 7(1) : 33-41.
- [19] **Anacak Y, Mogulkoc N, Ozkok S** et al. : High dose rate endobronchial brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2001 Nov ; 34(2) : 253-9.
- [20] **Macha HN, Wahlers B, Reichle C**, Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years' experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Mar 15 ; 34(5) : 1029-35.
- [21] **Saito M, Yokoyama A, Kurita** et al. : Treatment of roentgenographically occult endobronchial carcinoma with external beam radiotherapy and intraluminal low-dose-rate brachytherapy : second report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jun 1 ; 47(3) : 673-80.

- [22] **Tredaniel J, Hennequin C, Zalzman G** et al. : Prolonged survival after high-dose rate endobronchial radiation for malignant airway obstruction. *Chest*. 1994 Mar ; 105(3) : 767-72.
- [23] **Nori D, Allison R, Kaplan B** et al. : High dose-rate intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. Technique and results. *Chest*. 1993 Oct ; 104(4) : 1006-11.
- [24] **Sutedja G, Baris G, Schaake-Koning C** et al. : High dose rate brachytherapy in patients with local recurrences after radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992 ; 24(3) : 551-3.
- [25] **Fuwa N, Ito Y, Matsumoto A** et al. : The treatment results of 40 patients with localized endobronchial cancer with external beam irradiation and intraluminal irradiation using low dose rate (192) Ir thin wires with a new catheter. *Radiother Oncol*. 2000 Aug ; 56(2) : 189-95.
- [26] **Lo TC, Beamis JF Jr, Villanueva AG, et al.** : Intraluminal brachytherapy for malignant endobronchial tumors : an update on low-dose rate versus high-dose rate radiation therapy. *Clin Lung Cancer*. 2001 Aug ; 3(1) : 65-8 ; discussion 69-70.
- [27] **Hara R, Itami J, Aruga T** et al. : Risk factors for massive hemoptysis after endobronchial brachytherapy in patients with tracheobronchial malignancies. *Cancer*. 2001 Nov 15 ; 92(10) : 2623-7.
- [28] **Kelly JF, Delclos ME, Morice RC** et al. : High-dose-rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors : the 10-year M. D. Anderson cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Oct 1 ; 48(3) : 697-702.
- [29] **Kernan J. et al.** Carcinoma of the lung and bronchus treatment with radon implantations and diathermy. *Otolaryngology ; Arch* 1933 ; 17/457-75
- [30] **Langendijk H, de Jong J, Tjwa M** et al. : External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer : a prospective randomized study. *Radiother Oncol*. 2001 Mar ; 58(3) : 257-68.
- [31] **Senan S, Lagerwaard FJ, de Pan C** et al. : A CT-assisted method of dosimetry in brachytherapy of lung cancer. Rotterdam Oncological Thoracic Study Group. *Radiother Oncol*. 2000 Apr ; 55(1) : 75-80.
- [32] **Lagerwaard FJ, Murrer LH, de Pan C, Roos M** et al. : Mucosal dose prescription in endobronchial brachytherapy : a study based on CT-dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 1 ; 46(4) : 1051-9.

[33] **Gustafson G, Vicini F, Freedman L** et al. : High dose rate endobronchial brachytherapy in the management of primary and recurrent bronchogenic malignancies. *Cancer*. 1995 May 1 ; 75(9) : 2345-50.

[34] **Ginsberg RJ, Rubinstein LV** et al. : Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995 Sep ; 60(3) : 615-22 ; discussion 622-3.

[35] **Hennequin C, Tredaniel J, Chevret S** et al. : Predictive factors for late toxicity after endobronchial brachytherapy : a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Aug 1 ; 42(1) : 21-7.

[36] **Gollins SW, Burt PA, Barber PV** et al. : Long-term survival and symptom palliation in small primary bronchial carcinomas following treatment with intraluminal radiotherapy alone. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996 ; 8(4) : 239-46.

[37] **Speiser BL, Spratling L**. Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Mar 15 ; 25(4) : 589-97.

[38] **Gollins SW, Burt PA, Barber PV** et al. : High dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus : outcome of treatment of 406 patients. *Radiother Oncol*. 1994 Oct ; 33(1) : 31-40

[39] **Jones B, Bleasdale C, Tan LT** et al. : The achievement of isoeffective bronchial mucosal dose during endobronchial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Aug 30 ; 33(1) : 195-9.

[40] **Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH** et al. : Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung : results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992 ; 24(1) : 3-9.

[41] **Bedwinek J, Petty A, Bruton C** et al. : The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992 ; 22(1) : 23-30

[42] **Berrino F, Capocaccia R, Esteve J** et al. : Survival of cancers patients in Europe. The Eurocare 2 Study. Lyon : IARC, 1999. *Scientific Publications N°32*

- [43] **Aygun C, Weiner S, Scariato A** et al. : Treatment of non-small cell lung cancer with external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992 ; 23(1) : 127-32.
- [44] **Zajac AJ, Kohn ML, Heiser D**, High-dose-rate intraluminal brachytherapy in the treatment of endobronchial malignancy. Work in progress. *Radiology.* 1993 May ; 187(2) : 571-5
- [45] **Mehta M, Shahabi S, Jarjour** et al. : N Effect of endobronchial radiation therapy on malignant bronchial obstruction. *Chest.* 1990 Mar ; 97(3) : 662-5.
- [46] **Huber RM, Fischer R, Hautmann H** et al. : Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jun 1 ; 38(3) : 533-40.
- [47] **Huber RM, Fischer R, Hautmann H** et al.: Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionation schedules. *Chest.* 1995 Feb ; 107(2) : 463-70.
- [48] **Gollins SW, Ryder WD, Burt PA** et al. : Massive haemoptysis death and other morbidity associated with high dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus. *Radiother Oncol.* 1996 May ; 39(2) : 105-16.
- [49] **Mehta M, Petereit D, Chosy L** et al. : Sequential comparison of low dose rate and hyperfractionated high dose rate endobronchial radiation for malignant airway occlusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992 ; 23(1) : 133-9.
- [50] **Depierre A, Lagrange JL, Theobald S** et al. : Standards, Options and Recommendations for the management of non-small cell lung carcinoma patients. *Bull Cancer.* 2003 Feb ; 90(2) : 151-66.
- [51] **Sutedja TG, Codrington H, Risse EK** et al. : Autofluorescence bronchoscopy improves staging of radiographically occult lung cancer and has an impact on therapeutic strategy. *Chest.* 2001 Oct ; 120(4) : 1327-32.
- [52] **Thiberville L** et al. : Role of endobronchial endoscopic techniques in the detection of bronchial cancer. *Rev Mal Respir.* 1999 Dec ; 16(6 Pt 2) : 1263-9

- [53] **Furuse K, Fukuoka M, Kato H** A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol*. 1993 Oct ; 11(10) : 1852-7.
- [54] **Cortese DA, Edell ES, Kinsey JH** et al. : Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc*. 1997 Jul ; 72(7) : 595-602.
- [55] **Saito Y, Sato M, Sagawa M, Kanma** et al. : Multicentricity in resected occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1994 May ; 57(5) : 1200-5.
- [56] **Martini N, Bains MS, Burt ME** et al. : Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Jan ; 109(1) : 120-9.
- [57] **Fritz P, Schraube P, Becker HD** et al. : A new applicator, positionable to the center of tracheobronchial lumen for HDR-IR-192-afterloading of tracheobronchial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May ; 20(5) : 1061-6.
- [58] **Law MR, Henk JM, Goldstraw P** et al. : Bronchoscopic implantation of radioactive gold grains into endobronchial carcinomas. *Br J Dis Chest*. 1985 Apr ; 79(2) : 147-51.
- [60] **Roach M 3rd, Leidholdt EM Jr, Tatera BS** et al. : Endobronchial radiation therapy (EBRT) in the management of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Jun ; 18(6) : 1449-54.
- [61] **Mehta M, Shahabi S, Jarjour** et al. : N Effect of endobronchial radiation therapy on malignant bronchial obstruction. *Chest*. 1990 Mar ; 97(3) : 662-5.
- [62] **Sato.M, Sato.Y, Nagamoto N,** et al. : Diagnostic value of differential brushing of all branches of the bronchi in patients with sputum positive or suspected positive for lung cancer. *Acta cytologica* 1993 ; 37 (6) : 879-83
- [63] **Clifton F, Mountain MD** et al. : Revisions in the international staging system for staging lung cancer. *Chest/111/6 June 1997*
- [64] **ICRU International commission on radiation, units and measurement** 1985 Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. *ICRU Report 38*
- [65] **Vergnon JM, SchmittT, Alamartine E** et al. : Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. Preliminary results. *Chest* 1992; 102(5) : 1436-40

- [66] **Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jimenez JP** et al. : Seven years experience with the Dumon prosthesis. *Bronchiol* 1996 ; 3 : 6-10
- [67] **Hetzel M, Smith S** et al. : Endoscopic palliation of trachéobronchial malignancies. *Thorax* 1991 ; 46 : 325-33
- [68] **Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C** et al. : Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients. *Chest* 1996 ; 110 : 1536-42
- [69] **Rousseau H, Dahan M, Lauque D** et al. : Self-expendable prostheses in the trachéobronchial tree. *Radiology* 1993 ; 188 : 199-203
- [70] **Stephens K, Wood D** et al. : Bronchoscopic management of central airway obstruction. *J Thorax Cardiovasc Surg* 2000 ; 119 : 289-96
- [71] **Chella A, Ambrogi M.C, Ribechini A** et al. : Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement : a prospective randomized study. *Lung Cancer* 27 (2000) : 169-175
- [72] **Thiberville L, Calduk H, Métayer J** et al. : Autofluorescence Versus White Light Endoscopy : Improvement in Preinvasive Lesions Detection and False Positive Images. *Congrès annuel de l'European Respiratory Society, Stockholm sept. 1996. Abstract publié dans Eur. Resp. J., 9 : S23, 11s, 1996.*
- [73] **Winton T. L, Livingston R, Johnson D** et al. : A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage 1B and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup.JBR.10. *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 7018.*
- [74].**Strauss G M, Herndon J, Maddaus M.A** et al. : Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 7019.*
- [75] **Burt PA, O'Driscoll BR, Notley HM, Barber PV, Stout R** et al. : Intraluminal irradiation for the palliation of lung cancer with the high dose rate micro-Selectron. *Thorax. 1990 Oct;45(10):765-8.*

[76] Hernandez P, Gursahaney A, Roman T, Schwartzman K, Donath D, Cosio MG, Levy RD et al. : High dose rate brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma following external irradiation. *Thorax*. 1996 Apr;51(4):354-8.

[77] Ornadel D, Duchesne G, Wall P, Ng A, Hetzel M. et al. : Defining the roles of high dose rate endobronchial brachytherapy and laser resection for recurrent bronchial malignancy. *Lung Cancer*. 1997 Mar;16(2-3):203-13.

[78] Fowler J, Mount M. et al. : Pulsed brachytherapy: the conditions for no significant loss of therapeutic ratio compared with traditional low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol BiolPhys*. 1992;23(3):661-9

NOM : AUMONT

PRENOM : MAUD

Titre du mémoire : Curiethérapie endobronchique à haut débit de dose à visée curative : Résultats d'une étude rétrospective multicentrique de 199 patients.

RESUME

La curiethérapie endobronchique (CEB) à haut débit de dose est une option thérapeutique curative pour les tumeurs à développement uniquement endobronchique. Nous rapportons ici les résultats d'une étude rétrospective multicentrique de 199 patients traités par CEB pour des petites tumeurs bronchiques et présentant une contre-indication à une exérèse chirurgicale. Les lésions traitées étaient les suivantes selon la classification TNM : 53 Tis, 133 T1N0, 9 T2N0, 1 T4N0 et 4 non stadées. Les tumeurs étaient dans 97% des cas des carcinomes épidermoïdes et étaient localisées au niveau d'une bronche lobaire ou segmentaire dans 90% des cas. La population, dont l'âge moyen était de 64,9 ans, comportait 196 hommes et 3 femmes.. Le protocole thérapeutique le plus fréquent était 30 Gy 6 fractions hebdomadaires avec un point de prescription à 10 mm de l'axe du cathéter. Le suivi moyen était de 30,5 mois. Le taux de réponse locale macroscopique à 3 mois était de 96,1% et microscopique de 94%. La survie globale était de 58% à 2 ans et de 31% à 5 ans avec une médiane de survie de 30,5 mois. La survie spécifique et la survie sans récurrence étaient respectivement de 68% et de 63% à 5 ans. La tolérance était très satisfaisante avec 7% d'hémoptysies (dont 5% fatales), 22% de bronchites radiques (dont 61% de grade I II) et 3,5% de nécroses bronchiques. En analyse multivariée, seule la localisation anatomique de la tumeur avait une influence statistique sur les trois types de survies avec un meilleur pronostic des localisations lobaires et segmentaires.

Cette étude a confirmé que la CEB est une alternative thérapeutique de choix pour les patients porteurs de petites tumeurs endobronchiques et jugés inopérables. Les tolérances immédiate et tardive de ce traitement restent très satisfaisantes.

MOTS CLES : Curiethérapie endobronchique, Traitement curatif, Cancer bronchique