

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

par

Rim-Estelle MAALOUM

Née le 18/10/1990 à Narbonne (11)

Présentée et soutenue publiquement le mardi 6 avril 2021

Évaluation du traitement par thermoablation pulmonaire des patients traités pour une
néoplasie primitive pulmonaire

Président : Monsieur le Professeur Éric FRAMPAS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Renan Liberge

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Monsieur le Docteur François THILLAYS

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Éric FRAMPAS, président du jury, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir su apporter de la bienveillance dans mon internat.

Monsieur le Docteur Renan LIBERGE, directeur de thèse, merci d'avoir encadré mon travail de thèse et de ta disponibilité. Merci d'avoir participé grandement à ce que mon internat soit aussi formateur qu'agréable. Tes qualités en tant que médecin et humaines sont un vrai modèle.

Messieurs les Professeurs Jaafar BENNOUNA et François-Xavier BLANC, avec qui je n'ai pas eu l'occasion de travailler, merci de siéger dans mon jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur François THILLAYS, merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse et d'avoir initié le projet initial avec Ingrid.

Mais également :

Merci à toute l'équipe de radiologie du CHU de Nantes,

Arthur, merci pour tout et ton aide précieuse notamment ces derniers mois, merci pour nos discussions autant professionnelles que personnelles que j'ai beaucoup de plaisir à partager avec toi et qui me manqueront.

Fred, travailler avec toi était un vrai plaisir, pour ton dynamisme, tes qualités de médecin, ta disponibilité et bien sur ton humour.

Christophe, merci pour ces années ainsi que de m'avoir soutenu dans mes projets professionnels, je suis extrêmement reconnaissante.

Jérémy pour ta disponibilité et bonne humeur constante. Emmanuelle, même si n'avons que peu travaillé ensemble, merci ta sympathie quotidienne si agréable. Mais aussi Olivier, Valérie, Pierre-Paul, Franck, Sylvain, Alina, Jésus, Elisabeth et bien d'autres qui auront contribué à un internat enrichissant et agréable.

Tous mes remerciements et mes marques d'amitiés aux manipulateurs avec qui j'ai pu travailler dans ces sites et nouer des liens d'amitiés ; également ceux de Bordeaux qui m'ont tant épaulé lors de mon semestre. Pensées à Mamie que j'ai hâte de retrouver bien que la

retraite soit proche.

Egalement à Germain, Jéré et Paul, et qui auront rendu mon semestre Angevins si plaisant.

A tous les internes de radiologie avec lesquels j'ai eu le plaisir de partager d'excellents moments en stage et en dehors ; une pensée particulière à ma promotion, Alizé merci de m'avoir formé en pelvis et pour toutes ses discussions sans tabou, Djerem toujours là pour rigoler, Raynaud pour ta passion pour Star Realms et la vinaigrette, Marine pour ton goût prononcé des bonnes choses , Charlotte et Lucie, mais aussi Romain (vive le mardi après-midi), Tessier pour ce super semestre, Valentin (ouiiii), William, Antoine L (pour être à la fois si passionné de sport, de radiologie et de techno à la fois, merci pour tous ces bons moments), Antoine D, Alexis (RDV dans le BAB), Bruce, Théophile.

A mes amis Nantais,

Esther, mon véritable rayon de soleil et amie, sans qui ma vie à Nantes n'aurait pas été si incroyable et drôle.

Coline, joie de vivre ambulante, véritable tsunami d'énergie et de bonne humeur, ma coéquipière idéale de swimrun (S, S and S).

Pierre et Baptiste pour toutes ces années d'amitié depuis Saint-Naz à refaire le monde, à se disputer à la coinche, Max et sa mèche folle, Maité, Cess et Inès.

A tous les Naz du premier semestre, en particulier Oli, Alex, Juliette, Yvan, Amélie, Vincent, Benoit, Adriaan, Robin et Clémence, Gaetan qui me font adorer Noël. A Ivana qui m'a quitté trop tôt et toutes ces années à Nantes et à venir. Clara également, avec qui le clan des gougères a été si parfait. Mais aussi Claire, Adeline et Clémence pour tous ces beaux moments. Evidemment, une grosse pensée à toute l'équipe du *Swim And Beer* notamment Maud la présidente et les Landrins.

A mes amis de la fac,

Audrey, merci d'illuminer et animer ma vie grâce à ton amitié sans faille depuis toutes ces années, de permettre ces discussions que je n'ai avec personne d'autres. A Matthieu, ta bonne humeur et ton sens de l'humour qui rien que d'y penser me fait sourire, ta passion pour le sport, vite qu'on se refasse des sessions au Lac. Hâte de vous retrouver.

Célia depuis le tout début, on aura partagé toutes ces années et passé toutes ces étapes, qui font que même loin des yeux tu es si près du cœur, avec Serena vous formez ce noyau indivisible. Il me tarde qu'on se retrouve.

Julie heureusement qu'on a su changer d'avis depuis le lycée, merci tout particulièrement à ton aide si précieuse à tous les niveaux ces derniers mois qui ont beaucoup compté. Des bisous à Justine avec qui vous faites la paire.

Dridri, pour tous ces moments géniaux passés et à venir, malgré nos caractères si adorables. Pensées évidemment pour Namal.

Simon (pour ces années de rigolade, ta passion du sport et la montagne mais aussi d'être si bon vivant), Chloé pour ces nombreuses discussions et ton calme qui équilibre tout ça. Les

Manus pour tous ces moments joyeux, Jules (contente de t'avoir plus près de nous), Max et Marianne, Romain et Floriane, Thibaut et Marine, Flo (d'essayer de me voler Guigui), Guitou et Auré une belle découverte des dernières années. Contentes de tous vous retrouver.

Alex mon acolyte depuis et pour toujours, toutes ces années si précieuses et particulières, t'es qualités en tant qu'ami mais aussi en tant que médecin et scientifique passionné, ta rigueur, ton franc parlé (en off).

Andréa pour cette belle amitié depuis tout ce temps.

Juliette et Romane, le plan B qui j'espère reprendra une activité plus régulière dans les mois à venir.

A mes amis du trail, avec qui chaque projet me fait rêver, Fabien pour ces belles années à Bordeaux (on aura connu le meilleur d'Aircub), Dadidounet, Olive et Coach, hâte de vous retrouver pour le sport ou autre.

A mes autres amis,

Marion, depuis le centre aéré, jusqu'au fin fond des piscines, l'ensemble de tes remerciements pourraient être plus long que la thèse elle-même. Jojo évidemment, qui aura fait le meilleur pot de thèse de l'histoire des thèses. Matthieu et Fanny et toutes ces folles années.

Inès et Ismaël où j'ai l'impression que le temps ne passe pas et surtout rien n'a changé.

Ari, pour tous ces moments depuis les colo en passant par nos voyages et autres, cette passion pour la bonne bouffe qui nous rassemble, où Nantes sans toi a perdu de sa saveur.

Denis qui occupe une place si chère dans mon cœur, pour tous ces beaux moments, ces discussions sur le monde et la vie interminables, ton énergie débordante, ton sens de la fête, ta passion pour le monde et les personnes. Arnaud évidemment une belle découverte, ton côté mauvais joueur m'a immédiatement séduit.

Marion à la ferme, pour ton énergie positive et tes supers projets, convictions, ces nombreuses discussions et rires.

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien sans faille dans mes choix de vie professionnels, personnels, sportifs qui m'ont permis de me réaliser.

A ma sœur Lyna, ce petit brin de folie, avec une énergie et une joie de vivre impressionnantes (et même fatigantes), tes qualités humaines, ton intérêt pour le monde et ton ouverture d'esprit font de toi une personne si chère et précieuse à mes côtés.

A la famille Farno que j'aime tant, nos multiples réunions et moments ensembles depuis toujours, nos spectacles mémorables et cette folie si attachante. A la famille Maaloum, avec qui nos réunions sont trop peu fréquentes. A Mamie Mina dans mon cœur tous les jours.

A Guillaume, avec qui la vie est une évidence et la rend si belle et agréable, en même temps si simple et naturelle.

Table des matières

I.	INTRODUCTION	8
A.	Epidémiologie	8
B.	Moyens thérapeutiques actuels des CBNPC de stade I et II non opérables	8
1.	La chirurgie infra-lobaire	9
2.	La radiothérapie stéréotaxique	10
3.	L'ablathermie.....	11
C.	L'ablathermie dans le poumon.....	11
1.	Principes techniques	11
2.	Avantages et inconvénients de chaque technique	17
3.	Complications	20
4.	Résultats de la thermoablation pulmonaire dans la littérature.....	25
5.	Modalités de suivi.....	31
D.	Objectifs de l'étude	34
II.	MATERIEL ET METHODE	35
A.	Population	35
B.	Réalisation du traitement.....	35
C.	Suivi des patients.....	37
1.	Suivi clinique.....	37
2.	Suivi scanographique et tomodensitométrie.....	37
D.	Recueil de données et paramètres étudiés.....	38
1.	Données avant le traitement.....	38
2.	Données du traitement	39
3.	Données après le traitement.....	39
4.	Données concernant les complications.....	40
E.	Analyse	42
1.	Définition des critères de jugement.....	42
F.	Analyse statistique	43
III.	RESULTATS.....	44
A.	Caractéristiques de la population	44
B.	Objectif principal : contrôle local à 6 mois.....	48
C.	Objectifs secondaires	49
1.	Contrôle local de toutes les lésions confondues.....	49
2.	Contrôle local en fonction de la taille de la lésion	50

3.	Contrôle local en fonction de la technique utilisée.....	51
4.	Contrôle local en fonction des marges utilisées.....	52
D.	Survie globale	53
E.	Complications graves.....	54
1.	Pneumothorax.....	54
2.	Pleurésies symptomatiques	54
3.	Douleurs	55
4.	Complications graves et rares	55
5.	Réadmission dans les 30 jours.....	56
IV.	DISCUSSION	58
A.	Contrôle local et survie globale	58
1.	Contrôle local dans la radiofréquence et la cryoablation	58
2.	En fonction de la taille de la lésion.....	59
3.	En fonction des marges utilisées.....	60
4.	Survie globale	60
B.	Complications	62
1.	Pneumothorax.....	62
2.	Pleurésies	62
3.	Douleurs	63
4.	Autres complications.....	63
C.	Place du suivi	64
1.	Place du scanner et critères d'évolutivité	64
2.	Place de l'injection et scanner double énergie	65
3.	Place de la TEP au ¹⁸ F-FDG.....	66
4.	Place de l'histologie.....	67
D.	Perspectives.....	68
E.	Limites de l'étude	69
V.	Conclusion	70

ABBREVIATIONS

ACCP: *American College of Chest Physicians*

CBCT: *Cone Beam Computed Tomography*

CBNPC: carcinome bronchique non à petites cellules

CBPC: carcinome bronchique à petites cellules

CT: contrôle tomodensitométrie

CTCAE 4: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

DLCO: diffusion du monoxyde de carbone

EVA: Echelle Visuelle Analogique

Gy: Gray (Joule /kg)

IMC: indice de masse corporelle

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LCGS: *Lung Cancer Study Group*

PACS: *Picture Archiving and Communication System*

PTV: *Previsionnal volume target*

RCP: réunion de concertation pluridisciplinaire

RFA: radiofréquence ablatrice

RTC: radiothérapie conventionnelle ou externe

SBRT: *stereotactic body radiation therapy* = radiothérapie stéréotaxique

SIR: *Society of Interventional Radiology*

SUV: *Standardized Uptake Value*)

VEMS: volume expiratoire maximal en 1 seconde

VO2max: consommation maximale d'oxygène (mL/kg/min)

I. INTRODUCTION

A. Epidémiologie

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent dans le monde avec plus de 2 millions de nouveaux cas dans le monde (11.6 %) et le plus mortel (1.7 millions environ soit 18 %) en 2018 ¹. Dans l'Hexagone, 46 363 cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués en 2018. Il se place au 2^e rang des cancers chez l'homme et au 3^e rang chez la femme. Le cancer du poumon survient en moyenne à l'âge de 66 ans².

Il existe deux grandes familles de cancers broncho-pulmonaires primitifs :

- Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) : représentent 85 % de l'ensemble des cancers pulmonaires primitifs. Ils englobent notamment : l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules.
- Les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC) représentent les 15 % restants.

En raison du caractère longtemps asymptomatique des cancers broncho-pulmonaires primitifs et de l'absence de dépistage organisé, seulement 25 % à 30 % de ces tumeurs sont diagnostiquées précocement.

La survie globale, tout stade confondu, est mauvaise : 17 % à 5 ans (16 % chez l'homme, 20 % chez la femme), 10 % à 10 ans (9 % chez l'homme, 13 % chez la femme) avec un âge médian de décès à 69 ans chez l'homme et 68 ans chez la femme ².

Ce taux varie considérablement selon le stade au moment du diagnostic : entre 40 % et 80 % pour les stades localisés ³, 24 % à 52 % pour des maladies à un stade localement avancé pouvant bénéficier d'une chirurgie, et moins de 4 % pour les stades évolués (Annexes 1 et 2).

Sans traitement adéquat, la survie à 5 ans est entre 6 % et 14 %⁴.

Si le traitement du CBNPC à un stade avancé demeure un défi, les résultats pour les CBNPC au stade précoce sont encourageants avec des survies globales à 5 ans entre 60 % et 80% pour les stades I opérés et entre 40 % et 50 % pour les stades II opérés ³.

B. Moyens thérapeutiques actuels des CBNPC de stade I et II non opérables

La chirurgie conventionnelle (lobectomie ou pneumonectomie associée à un curage ganglionnaire) reste le gold standard en terme de traitement curatif des CBNPC localisés.

Pourtant, moins de 25 % des patients sont candidats à une intervention chirurgicale, le plus souvent en raison de contre-indications opératoires, fonctionnelles respiratoires et/ou anesthésiques ⁵.

Ces dernières années, les progrès ont permis de développer des traitements locaux efficaces offrant une alternative aux patients non-candidats aux techniques dites conventionnelles.

Ces traitements locaux comprennent : la résection chirurgicale atypique ou chirurgie infra-lobaire, la radiothérapie stéréotaxique et l'ablathermie.

Le rôle des options thérapeutiques non chirurgicales a fait l'objet également de plusieurs études qui ont montré l'efficacité et la sécurité de ces traitements sur les lésions pulmonaires à un stade localisé ⁶.

1. La chirurgie infra-lobaire

La chirurgie infra-lobaire est proposée comme une alternative à la chirurgie conventionnelle (pneumonectomie, bilobectomie ou lobectomie) chez des patients non opérables du fait de comorbidités fonctionnelles respiratoires ou chez des sujets fragiles. Elle comporte : la segmentectomie anatomique, la résection atypique (ou *wedge resection*), associée à un curage ganglionnaire médiastino-hilaire. La chirurgie infra-lobaire doit répondre au même critère de résecabilité R0 que la chirurgie conventionnelle.

Il a été démontré chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie infra-lobaire, bien que plus âgés et plus fragiles, que la mortalité opératoire et la durée moyenne d'hospitalisation étaient plus faibles⁷, avec des résultats à 1 an sur la survie similaires, mais moins bons à 5 ans, en raison d'une morbi-mortalité plus importante, non liée au cancer chez ceux ayant bénéficié d'une chirurgie infra-lobaire ⁷. Cependant, des études plus récentes tendraient à montrer une différence significative entre la lobectomie et la chirurgie infra-lobaire notamment sur la récurrence locale dans l'étude randomisée Lung Cancer Study Groupe (LCSG) ⁸, moins bonne dans les résections limitées.

Une méta-analyse a repris 14 séries comparant des résections limitées (wedges et segmentectomies) et des lobectomies pour des tumeurs de stade T1 ou T2N0 publiées entre 1980 et 2004 ⁹. À cinq ans, un gain de 3,6 % (non significatif) de taux de survie a été observé

après lobectomie. Toutefois, il s'agit d'études non randomisées sauf celle du LCSG ¹⁰.

Dans une revue de la littérature, les auteurs ne retrouvent pas de différence significative pour les patients traité par lobectomie ou par segmentectomie en terme de survie globale et de survie sans progression (respectivement ($p= 0.106$ et $p = 0.2778$)¹⁰.

2. La radiothérapie stéréotaxique

Dans les années 2000 est apparue la radiothérapie stéréotaxique ou SBRT (stereotactic body radiation therapy). Elle consiste à délivrer une dose très importante selon un mode hypofractionné, en plusieurs séances. Elle a l'avantage d'améliorer le taux de contrôle local avec un taux très limité d'effets secondaires dans les tissus sains environnants.

La technique de stéréotaxie permet d'irradier de petits volumes, habituellement d'un diamètre ≤ 3 cm, plus rarement ≤ 5 cm ¹¹. Le gradient de dose entre tissus cibles et tissus sains est élevé. Cela permet de délivrer une dose biologique équivalente supérieure à 100 Gy à la cible tumorale tout en minimisant les effets toxiques sur les tissus normaux ¹², avec des marges saines comme objectif (R0).

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est donc indiquée dans le cadre de CBNPC, de stade I ou II, de taille inférieure ou égale à 5 cm, et dans le cadre de métastases pulmonaires si la maladie est oligométastatique et la tumeur primitive contrôlée ¹².

Les taux de contrôle local dans la littérature sont très encourageants : entre 91 % et 94 % à un an, entre 80 et 97% à 3 ans ¹³.

Tous ces résultats convergent en faveur de la radiothérapie stéréotaxique et elle est devenue la référence lorsqu'une irradiation est indiquée dans la prise en charge des CBNPC à un stade localisé.

3. L'ablathermie

Décrite dans le poumon depuis les années 2000 par **Dupuy et al.** ¹⁴, l'ablathermie des lésions pulmonaires est actuellement de plus en plus proposée comme alternative pour le traitement local des lésions pulmonaires non opérables, primitives ou secondaires ^{15,16}.

Trois techniques de destruction thermique se sont principalement développées dans la prise en charge des tumeurs bronchiques : la radiofréquence (RF), la cryothérapie, et la micro-onde (qui est peu utilisée dans le poumon).

C. L'ablathermie dans le poumon

1. Principes techniques

a) Radiofréquence

L'objectif de la radiofréquence est de délivrer une énergie de manière focale à l'aide d'un courant de radiofréquence via une aiguille positionnée au sein de la lésion tumorale pulmonaire, sous guidage tomodensitométrique ou *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT). On utilise soit des aiguilles droites (refroidies ou non) soit des aiguilles à déploiement.

On utilise un courant alternatif de 460–480 kHz et on applique une puissance de sortie de 10 W à 200 W à une électrode. Un circuit électrique se forme entre l'électrode et deux à quatre plaques qui sont appliquées aux cuisses du patient.

L'application de ce courant agite les ions dans les tissus entourant l'électrode, les faisant fluctuer à grande vitesse, en fonction de la direction du courant alternatif. La fluctuation des ions est proportionnelle à l'intensité du champ électrique ; le champ électrique est atténué de manière exponentielle en fonction de la distance de l'électrode. La fluctuation d'ions à grande vitesse génère de la chaleur de friction et la chaleur générée coagule les tissus.

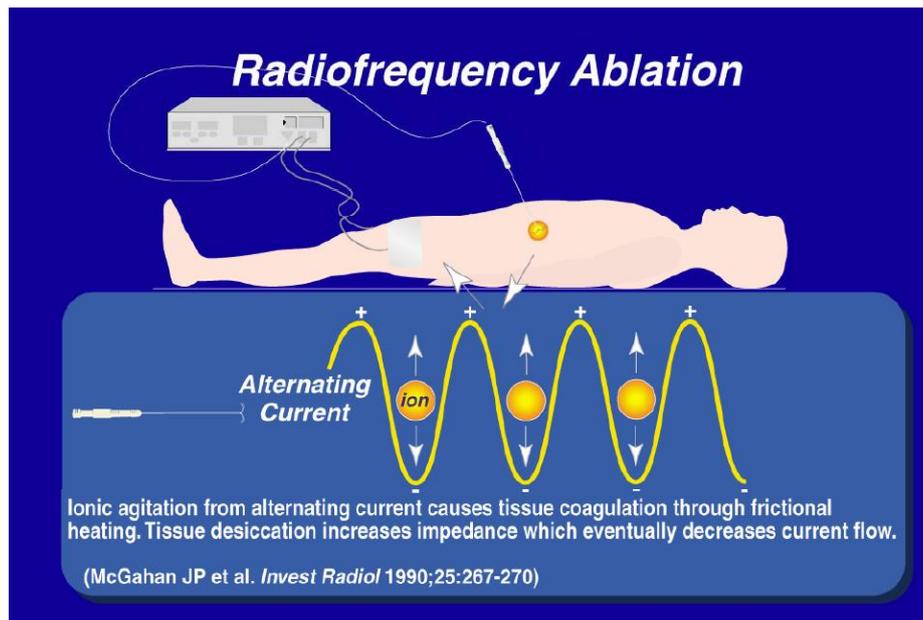


Figure 1. Schématisation du principe de la radiofréquence¹⁷.

Les tissus biologiques chauffés à 50 ° C ou plus pendant plus de 5 min subissent une nécrose de coagulation. Néanmoins, les tissus chauffés à plus de 105 ° C à 115 ° C sont carbonisés et produisent du gaz. En radiofréquence, on cherche à obtenir une température tissulaire entre 60 ° C et 105 ° C qui amène à une dénaturation protéique cellulaire rapide et irréversible et donc une coagulation thermique.

La zone de coagulation dépend de la forme de l'électrode, la force de l'énergie RF, du courant appliqué et la composition des tissus environnants ¹⁸.

Quand la distribution d'énergie est démarrée à un débit élevé, les tissus immédiatement adjacents à l'électrode sont carbonisés et donc le courant électrique ne circule plus. Cela provoque une zone de coagulation plus petite ou une plage de coagulation irrégulière. Pour obtenir une coagulation régulière, il est souhaitable de commencer avec un rendement relativement faible et d'augmenter progressivement le rendement pour répartir entièrement la chaleur aux tissus cibles.

Le contrôle du processus de radiofréquence ablatif (RFA) est obtenu soit par suivi de la température de la zone traitée (dans ce cas, les thermocouples incorporés dans l'extrémité des électrodes permettent un contrôle continu de la température tissulaire), soit par la mesure du niveau d'impédance, c'est-à-dire de résistance à la conductivité (réalisé le plus

fréquemment). Lorsque le courant est transmis dans la lésion tumorale, la zone d'ablation commence au niveau des extrémités des électrodes. Cette zone d'ablation progresse ensuite de l'extérieur vers le centre de la tumeur. Pendant les phénomènes de nécrose tumorale, la conductivité des tissus se modifie et augmente progressivement jusqu'à l'obtention du niveau maximal. À ce stade, la nécrose est obtenue, l'impédance, exprimée en ohms, atteint alors son maximum et le courant ne passe plus dans les tissus. Le générateur de radiofréquence indique l'impédance spontanée de la lésion, puis sa progression au décours de l'augmentation de température locale et de l'apparition de la nécrose thermo-induite. À l'impédance maximale, le courant n'est plus délivré par le générateur ¹⁹ (phénomène appelé « Roll off »).

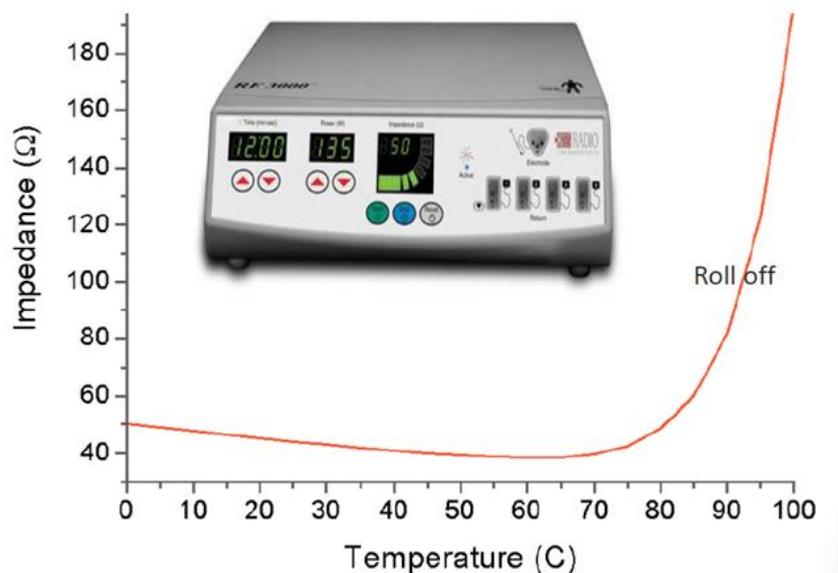


Figure 2. Schématisation du Roll-Off.

La RFA effectuée dans le parenchyme pulmonaire n'a pas les mêmes caractéristiques que celle réalisée dans le parenchyme hépatique par exemple, en raison de l'architecture du tissu pulmonaire : les sacs alvéolaires remplis d'air et l'arbre broncho-vasculaire pourraient apparaître comme un obstacle à cette technique. La présence d'air en grande quantité modifie la distribution du courant de radiofréquence. Les échanges gazeux ainsi que les mouvements de flux qui l'accompagnent sont autant de pertes potentielles de chaleur.

Cependant, l'inertie thermique de l'air est beaucoup plus faible que celle des liquides ou des solides, et l'augmentation de la température pendant la RFA sera plus rapide dans le tissu pulmonaire rempli d'air que dans un autre environnement. Les sacs alvéolaires péri-tumoraux chauffent plus vite que la tumeur, créant un gradient thermique et jouant le rôle d'un écran limitant la diffusion de la chaleur autour de la tumeur : ce phénomène est nommé « effet four »¹⁹.

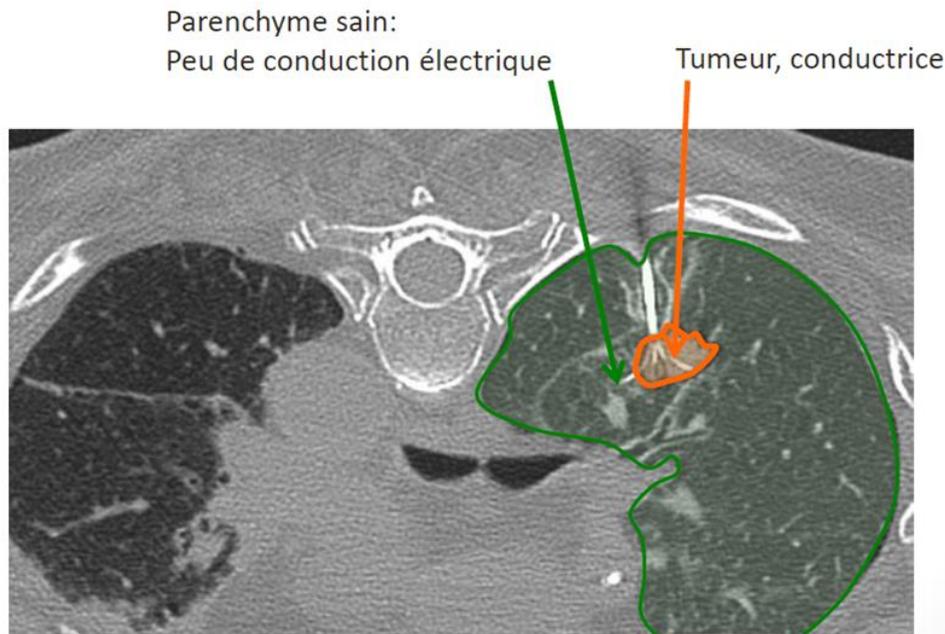
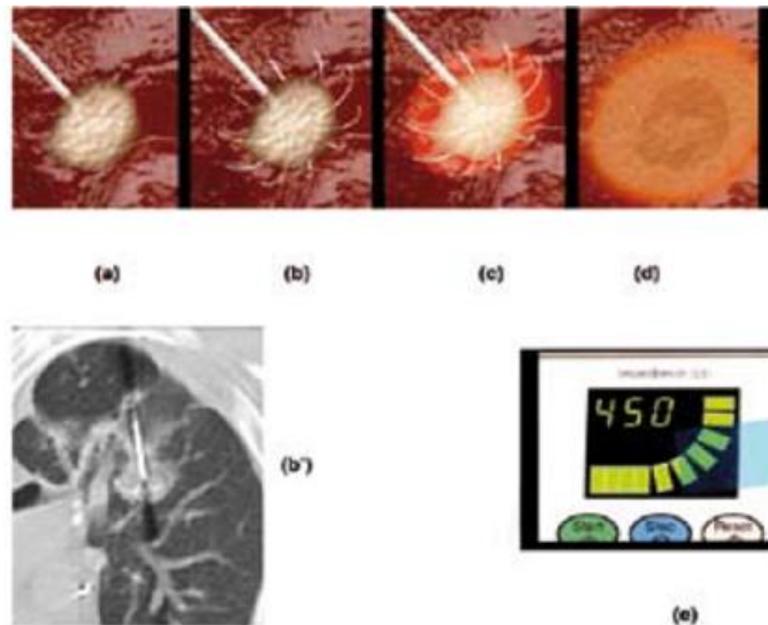


Figure 3. Schématisation de l'effet four²⁰.

Ces conditions expliquent que la puissance du courant et l'énergie délivrée sont moindres dans le poumon que dans d'autres organes²¹. Cette concentration d'énergie délivrée au centre de la tumeur permet de traiter celle-ci sans crainte d'une lésion du parenchyme pulmonaire adjacent²². En revanche, pour les tumeurs en large contact avec la plèvre, du fait de la diminution de l'environnement gazeux, les conditions ablatives pourraient s'apparenter au tissu hépatique¹⁹.



- a. Mise en place de l'aiguille-électrode au sein de la lésion tumorale.
- b. Déploiement de l'aiguille-électrode (recherche de marges de sécurité par déploiement exotumoral des électrodes).
- b'. Coupe scanner d'une aiguille-électrode déployée dans un carcinome bronchique.
- c. Processus de RFA (destruction thermique centripète progressive).
- d. Zone de nécrose thermo-induite par la RFA.
- e. Indicateur d'impédance (ohms) ; l'impédance maximale témoigne de l'obtention d'une nécrose tissulaire.

Les différentes étapes de la RFA.

Figure 4. Exemple ici d'une procédure classique de RFA dans le poumon ²⁸.

b) Cryoablation

La cryoablation percutanée est apparue à la fin des années 90 comme une nouvelle technique de thermoablation en cancérologie. Le principe de cette technique est basé sur le phénomène de Thompson-Joule, qui décrit les changements de température résultants de la compression ou décompression des gaz : la décompression brutale d'un gaz entraîne une chute de température.

Une unité de cryoablation permet de gérer la pression et de faire circuler l'argon dans l'applicateur pour provoquer la congélation des tissus environnants au contact de la sonde en formant une boule de glace. La propagation de la boule de glace aux tissus environnants

s'effectue par conduction thermique. Un dégradé de température se produit entre la cryosonde (-186°C) et le patient (37°C), dans lequel les effets sont différents :

- **Le premier effet est cellulaire, immédiat** : lorsque la température chute sous 0°C, l'eau cristallise. Cette cristallisation débute dans l'espace extracellulaire entraînant un défaut d'eau et une hyperosmolarité de cet espace. Un transfert d'eau se crée de l'espace intracellulaire vers l'espace extracellulaire. Il en résulte une augmentation des concentrations intracellulaires d'électrolytes, conduisant souvent à la mort cellulaire. Ce phénomène est principalement observable entre 0°C et -20°C mais peut ne pas être létal pour toutes les cellules.

À partir de -15°C, des cristaux de glace vont diffuser au travers des micropores membranaires et vont venir endommager les membranes cellulaires et les structures intra-cellulaires. Ces destructions sont mécaniques et se font par effet de cisaillement sur les membranes et les organes intracellulaires entraînant la mort cellulaire. Afin d'obtenir une nécrose cellulaire systématique, une température cible à -40°C est nécessaire. La formation de cristaux de glace intracellulaires est d'autant plus efficace que la chute de température est rapide.

Durant le réchauffement, au-dessus de -40°C, apparaît un processus de recristallisation durant lequel les cristaux de glace intracellulaires fusionnent en cristaux de plus grande taille, ce qui détruit les membranes cellulaires et augmente la taille de nécrose. Lorsque la congélation est répétée, les tissus endommagés conduisent le froid plus efficacement, accroissant la zone de nécrose au-delà de celle créée par le premier cycle.

De ce fait, pour augmenter la masse de cristaux intracellulaires, deux cycles de congélation sont systématiquement appliqués, séparés par une phase de décongélation. Cette décongélation ou réchauffement doit s'effectuer passivement (c'est-à-dire sans gaz ou électricité) pour trois raisons principales : d'abord optimiser le processus de recristallisation (homogénéisation de la glace), ensuite provoquer un déséquilibre osmotique avec diffusion intracellulaire d'eau, enfin limiter les risques

de craquement de la glace (et donc de la tumeur). Cette phase de décongélation passive potentialise donc le deuxième cycle de congélation.

- **Le deuxième effet, vasculaire, est retardé** : durant la phase initiale de congélation, les tissus répondent par une vasoconstriction qui entraîne une chute du débit sanguin local. Durant la décongélation, la circulation sanguine reprend avec une vasodilatation compensatrice. Cependant des lésions endothéliales induites par la congélation entraînent une augmentation de la perméabilité des capillaires, un œdème, des agrégations plaquettaires et la formation de micro-thrombus. Ces effets cumulés à une stagnation de la circulation sanguine locale provoquent des thromboses des petits vaisseaux 3 h à 4 h heures après la congélation, ce délai pouvant atteindre 24 heures pour des vaisseaux plus larges. Cumulés, ces effets vasculaires entraînent une anoxie cellulaire et une hypoxie qui majorent la taille de l'ablation.

2. Avantages et inconvénients de chaque technique

a) Radiofréquence

➤ Avantages

C'est la technique la plus décrite dans les études et largement utilisée depuis de nombreuses années. Elle est également économique (une aiguille utilisée d'un coût d'environ 800 euros à 900 euros) et accessible dans la plupart des centres. Enfin, la radiofréquence est une technique rapide.

➤ Limites

Les patients ayant un défibrillateur ou étant pacemaker-dépendant sont contre-indiqués à la radiofréquence. La présence d'un pacemaker n'est cependant pas une contre-indication formelle ; il devra être réglé avant et après le geste.

Le traitement par radiofréquence des lésions préalablement irradiées peut accroître de manière inadaptée la zone d'ablation et provoquer des lésions vasculaires ; cet effet serait

secondaire à une vascularite radio-induite.

C'est un geste devant être réalisé sous anesthésie générale.

b) Cryoablation

➤ *Avantages*

La cryoablation permet de réaliser de très gros volumes d'ablation en mettant plusieurs aiguilles autour de la lésion. Elle permet donc de traiter des lésions plus volumineuses qu'en radiofréquence.

Elle n'utilise pas d'électricité ce qui permet son utilisation en IRM, avec un pacemaker ou des prothèses métalliques. Elle peut être réalisée sous anesthésie locale ou sédation car peu douloureuse.

De plus, les structures à risques comme le diaphragme, la plèvre ou les vaisseaux sont moins sensibles au froid qu'à la chaleur : cette technique est plus volontiers proposée pour des lésions à proximité de ces structures ; elle respecte également les structures cutanées et le collagène ce qui peut être intéressant pour les lésions centrales proches des bronches²³.

Également, la cryothérapie induit un état post-ablatif immunitaire plus important que la RFA. Des études montrent que dans les cas avancés de CBNPC, l'association avec une thérapie ciblée (anti-VEGF) augmente la survie versus une thérapie ciblée seule²⁴.

Enfin, la cryoablation crée l'apoptose par destruction des membranes cellulaires et entraîne un relargage d'antigènes membranaires et intracellulaires. À la périphérie de la zone d'ablation apparaissent des phénomènes de cicatrisation où de nouveaux vaisseaux sanguins se développent et vont mettre en contact des cellules en apoptose, du tissu sain et des cellules inflammatoires. Cela stimulerait la réponse immunitaire anti-tumorale en donnant accès aux cellules immunitaires à des débris cellulaires riches en néo-antigènes non dénaturés et favoriserait le relargage de cytokines et molécules pro-inflammatoires et immunogènes (effet cytotoxique anti-CD8²⁵).

Selon plusieurs auteurs ²⁵⁻²⁷, ces éléments seraient favorables à l'induction d'une réponse immunitaire anti-tumorale, phénomène appelé « effet abscopal ». Décrit initialement en radiothérapie, il serait plus important que lors de l'ablation par radiofréquence ²⁸, la cryothérapie préservant la dénaturation protéique et l'ultrastructure cellulaire.

L'effet synergique de l'association cryoablation/immunothérapie sur la réponse immunitaire anti-tumorale représente donc un espoir potentiel pour le traitement des tumeurs métastatiques. Il existe quelques études émergentes et notables démontrant qu'une immunothérapie associée à un traitement par cryothérapie peut réduire les métastases à distance et prolonger la survie globale chez les patients atteints d'un cancer de stade IV ²⁹. Cependant, elles ne concernent que certains types de cancers (pancréas, rein, CHC).

➤ Limites

Bien que de plus en plus disponible, l'accessibilité de la cryoablation est limitée, notamment due au coût élevé des cryosondes (environ 1200 euros par sonde avec généralement plusieurs sondes posées au cours d'une même procédure) et du gaz.

La durée du geste est plus longue que la radiofréquence notamment avec les 3 cycles congélation – décongélation – congélation (souvent 3-7-10 min dans le poumon).

La technique requiert souvent l'utilisation de plusieurs cryosondes, ce qui serait pourvoyeur entre autres de davantage de pneumothorax, pleurésie et hémoptysie³⁰. Des taux plus élevés d'hémorragies ont été rapportées dans la littérature sur la cryoablation, devant limiter ce geste pour les patients à risque hémorragique ²³. La cryothérapie n'ayant pas d'effet cautérisant, ce phénomène survient à la fonte du glaçon.

Enfin, les structures nerveuses sont plus sensibles au froid qu'à la chaleur nécessitant une prudence accrue lors de l'utilisation de cette technique notamment à proximité du nerf phrénique ou pour les lésions apicales (plexus brachial).

3. Complications

a) *Pneumothorax*

Le pneumothorax est la complication la plus courante : son incidence varie entre 11 % et 52% dans la littérature ^{66-69 31,32}. Dans 6 % à 29% des cas de pneumothorax, il est nécessaire de poser un drain thoracique.

Dans une étude de *Baere et al* ³³ portant sur 1037 métastases pulmonaires traitées chez 566 patients en RFA, on retrouvait 67 % de pneumothorax, dont 58 % qui nécessitaient un drain thoracique.

Les facteurs de risque de pneumothorax sont : le sexe masculin, l'absence d'antécédents de chirurgie pulmonaire, le nombre de lésion à traiter, les traitements dans la partie inférieure du poumon, la longueur de parenchyme pulmonaire aéré traversé par l'électrode, l'emphysème pulmonaire, l'âge avancé, les tumeurs de petite taille ³⁴. Les facteurs de risque d'avoir un pneumothorax nécessitant un drain thoracique sont : l'absence d'antécédent de chirurgie pulmonaire, l'utilisation d'une électrode déployable, et l'atteinte du lobe supérieur.

Le pneumothorax est la cause la plus fréquente responsable du rallongement de la durée d'hospitalisation ³⁵. Le taux de mortalité dans les suites d'une RFA est d'environ 0.5 % mais 50% des décès sont attribuables au pneumothorax⁷⁰.

Un pneumothorax peut se développer secondairement, les pneumothorax retardés surviennent après 10 % des procédures ^{36,37}.

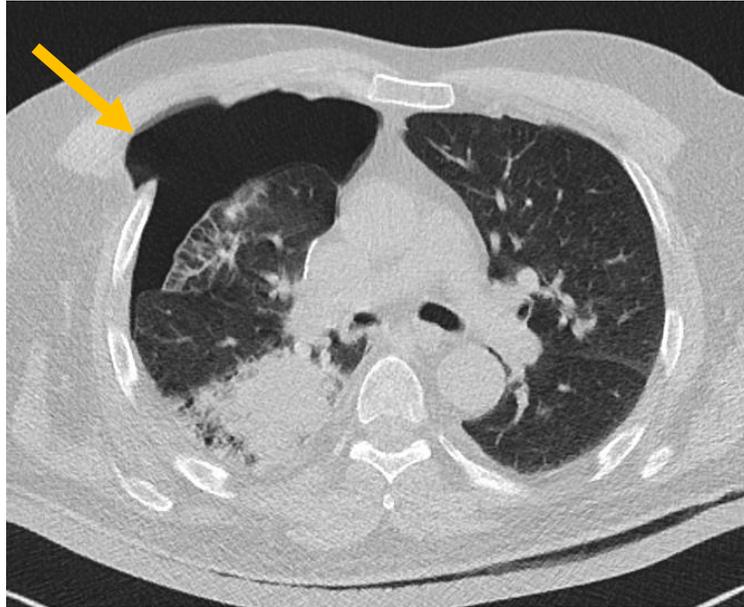


Figure 5. Pneumothorax antérieur droit de moyenne abondance dans les suites immédiates d'une radiofréquence

b) Fistule broncho-pleurale

Bien que la plupart des cas de pneumothorax sont généralement traités de façon symptomatique ou par la pose d'un drain thoracique, certains pneumothorax sont intarissables à cause du développement d'une fistule broncho-pleurale.

La radiofréquence induit une nécrose du tissu pulmonaire entre l'espace pleural et une bronche. Cette fistule se constitue après la mue du tissu nécrotique. On retrouve une incidence d'environ 0,6%³⁸.

La gestion des fistules broncho-pleurale est difficile, nécessitant un drainage prolongé de plusieurs semaines ainsi qu'une antibiothérapie prolongée. Lorsque cela ne suffit pas, cela exige diverses techniques telles que la pleurodèse, la mise en place de plugs endo-bronchiques voire un geste chirurgical.

Pour les lésions à contact pleural ou à proximité de structures riches en collagènes comme les bronches, la cryoablation est le traitement de première intention à proposer pour limiter l'apparition d'une fistule broncho-pleurale.

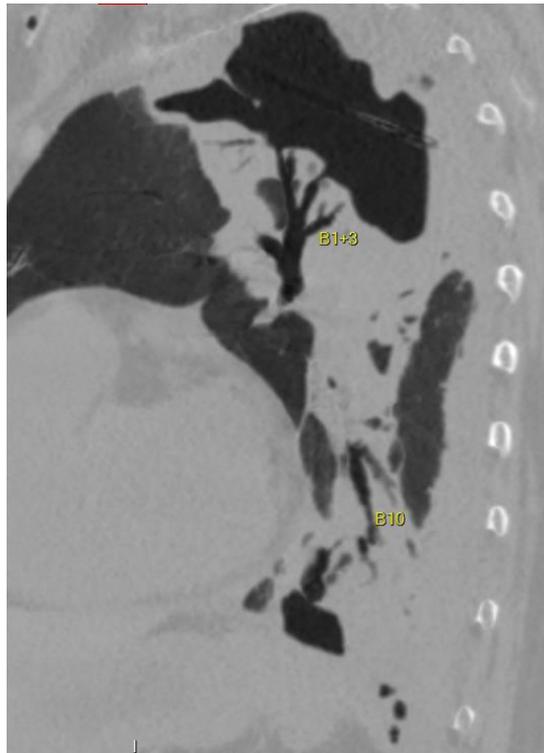


Figure 6. Cas d'une cavité apicale droite, alimentée par une fistule broncho-pleurale au dépend des bronches segmentaires B1 + B3.

c) Complications hémorragiques

➤ Hémoptysie

L'incidence de l'hémoptysie après une RFA est de 3 % à 9 %, mais l'incidence de toutes les formes d'hémorragie est probablement double ^{21,39,40}. *Steinke et al* ont signalé que l'incidence des hémorragies pulmonaires au cours de la RF était de 6 %⁴¹. *Nour-Eldin et al* ⁴² ont démontré une incidence de 18 % (44 sur 248 procédures).

Les facteurs de risque d'hémorragie intra-parenchymateuse sont : le traitement des lésions <1,5 cm de diamètre, des lésions localisées dans les régions basales et moyennes, une longueur de parenchyme traversé > 2,5 cm, le passage à travers des vaisseaux pulmonaires dans la zone d'ablation et l'utilisation d'électrodes à déploiement.

Bien que la grande majorité des hémorragies parenchymateuses sont spontanément résolutive, les hémorragies sont parfois massives et même fatale ⁴²⁻⁴⁴. Il existe également

des cas décrits d'hémothorax secondaires à une lésion d'une artère intercostale, ayant nécessité une embolisation secondaire.

Enfin, des taux plus élevés d'hémorragies ont été rapportés dans la littérature sur la cryoablation, devant limiter ce geste pour les patients à risque hémorragique²³.

➤ Cas particulier du faux anévrisme artériel pulmonaire

Le faux anévrisme de l'artère pulmonaire est une complication grave et potentiellement fatale. Plusieurs études ^{45,46,47} ont signalé un cas de pseudo-anévrisme de l'artère pulmonaire secondaire à une radiofréquence d'une lésion adjacente à une branche de l'artère pulmonaire, traité par embolisation +/- lobectomie. L'expérience de ces cas suggère que lorsqu'un patient présente un événement hémorragique important, cela doit faire rechercher l'existence d'un pseudo-anévrisme qui doit être traité aussitôt détecté, au risque d'entraîner une issue fatale sinon.



Figure 7. Exemple d'un faux anévrisme artériel pulmonaire développé sur une zone de radiofréquence à trois jours du geste.

d) *Pleurésie*

La fréquence des épanchements pleuraux serait comprise entre 6 % et 19 %^{31,39,48}.

Les facteurs de risque connus sont l'utilisation d'une électrode à déploiement, la proximité avec la plèvre, une longueur de poumon traversé faible³¹. Également, une augmentation de la température pleurale au cours de la procédure est associée à la survenue d'un épanchement pleural, ce qui indique que l'épanchement pleural est lié à la pleurite induite par lésion thermique⁴⁹.

Cependant ces épanchements sont réactionnels et aseptiques, souvent traités de manière symptomatique.



Figure 8. Exemple d'une pleurésie de faible à moyenne abondance droite, symptomatique (douleurs, syndrome inflammatoire, fébricule).

e) *Complications nerveuses*

Les nerfs périphériques sont sensibles à la chaleur. Ainsi, la radiofréquence peut blesser les nerfs périphériques situés près du site d'ablation. Ces complications sont rares : environ 0.5 % pour les lésions du plexus brachial⁵⁰ (lors du traitement des tumeurs de l'apex), 1.3 % pour les atteintes du nerf phrénique⁵¹ (lorsque la tumeur se situe à moins de 10 mm du nerf phrénique).

Les nerfs intercostaux peuvent également être endommagés créant ainsi des douleurs intercostales intenses et réfractaires.

f) Embolie gazeuse

L'embolie gazeuse est une complication bien connue de la biopsie pulmonaire percutanée ; cette complication est potentiellement fatale et peut être également causée par une thermoablation pulmonaire. De multiples auteurs ont décrit cette complication, pouvant être asymptomatique⁵², ou entraîner des symptômes pouvant aller d'une toux jusqu'à la détresse respiratoire, des troubles de la conscience voire un accident vasculaire cérébral^{53,54}.

g) Autres complications

On retrouve également des complications infectieuses (10 %), douloureuses (10 %) et rarement d'ensemencement tumoral.

4. Résultats de la thermoablation pulmonaire dans la littérature

La RFA est la technique la plus largement évaluée dans les études car utilisée depuis de nombreuses années^{55-57 58-60}.

Toutefois, il existe peu de séries dans la littérature qui individualisent spécifiquement la performance de la radiofréquence dans le carcinome bronchique primitif. La plupart des séries sont rétrospectives et englobent métastases et lésions primitives.

a) Sur la survie

➤ Radiofréquence

Les études montrent en moyenne :

- Une survie globale d'environ 68-95 % à un an et 20-27 % à 5 ans
- Une survie sans récurrence locale à 1 an entre 82 % et 92 %.

L'une des premières études de 75 patients suivis pour un CBNPC (75 % stade IA et 25 % stade

IB) a démontré une survie médiane de 29 mois avec une survie globale à un, deux, trois, quatre et à cinq ans respectivement de 78 %, 57 %, 36 %, 27 % et 27 %⁶⁰. La survie médiane pour le stade IA était de 30 mois contre 25 mois pour le stade IB (2-3 cm). Une meilleure survie a été rapportée pour les tumeurs de 3 cm ou moins avec un taux de survie proche de 50 % à cinq ans⁶⁰.

En reprenant deux études prospectives sur la radiofréquence des CBNPC de stade IA^{61,62}, on retrouve des taux de survie globale comparables à savoir une survie globale : 86.3 % à un an, 69,8 % à deux ans pour la première étude⁶¹ et à 91.7 % à un an, 58.3 % à trois ans pour la seconde⁶².

Les résultats de ces deux études (plus récentes) sont meilleurs probablement du fait des dernières innovations techniques, de patients mieux sélectionnés et d'une meilleure technicité des opérateurs⁶³.

➤ Cryoablation

Les taux de survie sans progression à deux et trois ans étaient respectivement de 78 % et 67 % : les taux de survie globale à 88 % à deux ans et à 88 % à trois ans⁶⁴.

b) Sur le contrôle local

➤ Définition du contrôle local

Le contrôle local est défini par l'absence de résidu tumoral à la phase précoce c'est-à-dire dans les deux premiers mois du traitement.

Par la suite, il est défini par une absence de récurrence sur le nodule traité ou dans le lobe pulmonaire du nodule traité.

La récurrence locale se définit : d'une part par une augmentation de la zone d'ablation à 3 mois, l'apparition et/ou l'augmentation d'une portion nodulaire en regard du nodule traité ; d'autre part par *l'absence de nouvelle lésion dans le lobe traité* notamment sur le trajet de l'aiguille au cours du suivi.

➤ Résultats de chaque technique sur le contrôle local

Radiofréquence

La plupart des études rapportent un taux de récurrence locale entre 24 % et 43 %.

Une méta-analyse de *Zhu et al*⁶⁵ sur 17 études avant 2006 a rapporté un taux médian d'ablation complète de 90 % avec toutefois une large fourchette entre 38 % et 97%.

Beland et Al montrent 10 % de récurrence locale à un an et 28 % à deux ans⁶⁶. Dans une autre étude également rétrospective, on obtient 11.5 % de récurrence locale par patient à un an, 18.3 % à deux ans et 21.1 % à 3 ans⁶⁷, ces études uniquement sur le CBNPC.

La première étude prospective arrive en 2015 avec *Dupuy et al*⁶¹, qui montrent un contrôle local à 68.9 % à un an et 59.8 % à deux ans pour les tumeurs de moins de 2 cm.

Dans une étude prospective récente, les auteurs ont montré un contrôle local de 85 % à un an, 81 % à 3 ans pour le stade Ia de CBNPC⁶², comparable aux études rétrospectives⁶⁷.

La différence entre ces deux études prospectives réside dans la définition du contrôle local : la deuxième étude se limite seulement au nodule traité alors que dans la première étude, la récurrence locale concerne l'ensemble du lobe traité et les ganglions hilaires.

Cryoablation

Zhang et al. ont rapporté les résultats de la cryoablation chez 46 patients atteints de CBNPC : la réponse complète a été obtenue chez 83,7% des patients (36/46), incluant des lésions jusqu'à 5 cm⁶⁸.

Dans une autre série, 22 patients atteints de CBNPC de stade I ont été traités par cryothérapie. Une progression locale a été observée dans une seule tumeur (3 %) ⁶⁴, avec plus de 5 ans de suivi.

Dans cette série, la majorité des tumeurs étaient T1a (soit inférieure ou égale à 2 cm), ce qui pourrait expliquer un meilleur contrôle local par rapport à d'autres techniques d'ablation

thermique.

➤ Facteurs influençant le contrôle local

La taille de la lésion

La plupart des études s'accordent à ne pas traiter des lésions supérieures à 3 cm ^{21,60,61}, ce qui est d'ailleurs recommandé par l'ACCP ⁶⁹. Dans l'article de *Simon et al* ⁶⁰, les taux de survie sans récurrence locale étaient à 1, 2, 3, 4, et 5 ans de 83%, 64%, 57%, 47%, et 47% pour les tumeurs de taille inférieure ou égale à 3 cm et de 45 %, 25 %, 25 %, 25 % et 25 % pour celles de plus de 3 cm. D'autres études recommandent de ne pas traiter les lésions supérieures à 2.5 cm. Cependant, ces études sont réalisées à la fois sur des lésions primitives et secondaires⁷⁰.

Les études récentes et concentrées sur le CBNPC tendent à montrer que les résultats sont meilleurs pour les lésions ≤ 2 cm ^{55,61,67 57,63,71}.

Histologie, micro-invasion locale et marges de traitement

Des marges d'ablation adéquates conditionnent la bonne réponse au traitement et notamment le contrôle local. Or, les lésions primitives pulmonaires notamment l'adénocarcinome sont souvent de contours spiculés et/ou lobulés, mal limités en imagerie. L'aspect en "corona radiata" ou spiculation autour de la tumeur, secondaire à l'infiltration tumorale le long des septas interlobulaires, lymphatiques, vaisseaux sanguins, bronchioles est mal évalué par le scanner ⁷².

Il existe 3 types d'invasion microscopique, classé par *Colby et al* :

* pariéto-alvéolaire directe, c'est-à-dire le long des parois alvéolaires ou des structures préexistantes, sans modification des membranes basales ; ou interstitielle, avec la présence de cellules tumorales dans l'interstitium pulmonaire ;

* la dissémination aérogène, définie par la présence de cellules tumorales libres dans la

lumière alvéolaire ;

* l'extension vasculaire, hématogène ou lymphatique.

Cet aspect histologique des lésions primitives s'oppose aux nodules secondaires souvent ronds, bien limités et de contours réguliers.

Une étude portant spécifiquement sur le CBNPC a également démontré le bénéfice de surdimensionner la zone d'ablation en englobant la tumeur; des marges <5 mm ont été observées chez les patients ayant eu une ablation incomplète alors qu'une marge moyenne de 8 mm était notée dans des ablations complètes ⁷³. Une autre étude confirme la nécessité d'avoir des marges supérieures à 5 mm ⁷⁴.

Une autre étude a montré que traiter une marge circonférentielle de 10 mm de tissu sain autour de la lésion augmentait le taux de succès du traitement ⁷⁶, avec moins de 10 % de récurrence locale pour les marges supérieures à 10 mm et environ 30 % de récurrence locale lorsque les marges de la zone d'ablation étaient inférieures à 10 mm de la tumeur cible. Cela permet de traiter la lésion en marge saine et de détruire d'éventuels foyers tumoraux microscopiques périphériques.

La plupart des auteurs suggèrent donc une zone d'ablation comprenant la tumeur plus 8 à 10 mm supplémentaires d'ablation au-delà de la marge visible de la tumeur dans toutes les directions ^{66,73,75}.

Les résultats susmentionnés montrent clairement la nécessité de surdimensionner la zone d'ablation par rapport au volume tumoral afin d'obtenir des marges de sécurité garantissant le contrôle local, du fait de cette micro-invasion locale mal appréhendée en imagerie.

La plage en verre dépoli péri-lésionnelle

Après un traitement par thermoablation, par radiofréquence, on observe une plage en verre dépoli autour du nodule traité, qui correspond à la nécrose de coagulation, l'hémorragie alvéolaire et l'œdème à la partie externe de cette plage.

Ce phénomène s'observe dans les 24-48h suivant le traitement. Ces opacités correspondent à une congestion, un œdème et une hémorragie alvéolaire.

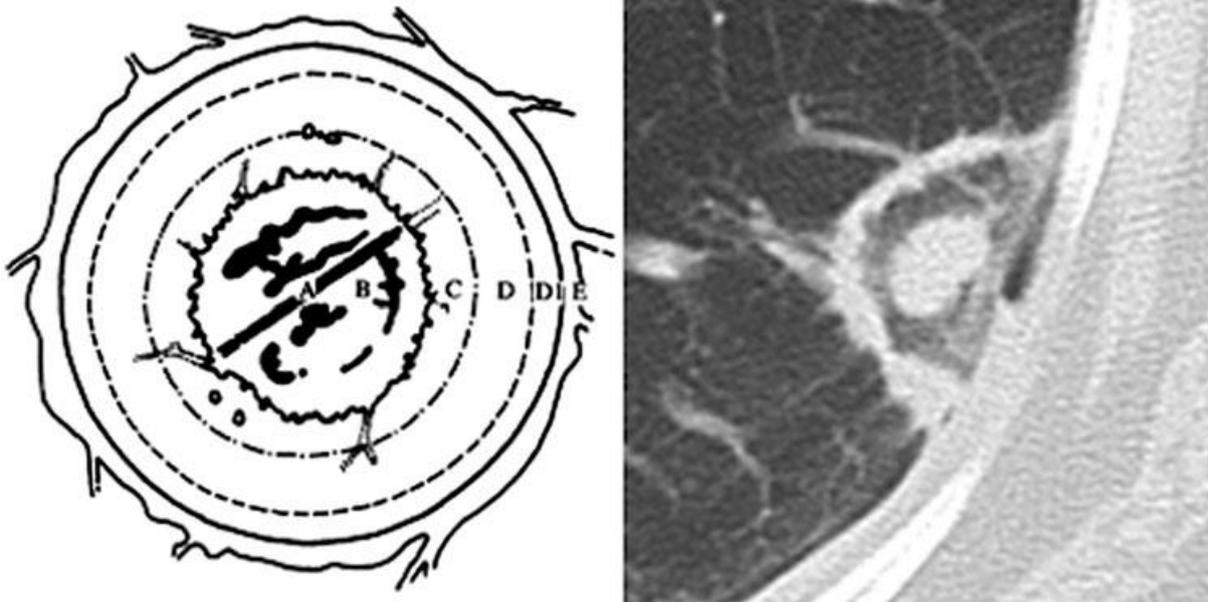


Figure 9. Couronne de verre dépoli autour du nodule traité (schématisé à gauche ; lors d'un scanner à 24h d'une radiofréquence à droite)⁷⁷.

(A) Zone centrale : électrode de radiofréquence ; (B) lésion fantôme (tissu apparemment intact) ; (C, D) Verre dépoli corrélé à la nécrose histologique ;

(D1, E) nécrose enzymatique, réaction inflammatoire et hyperhémie périphérique.

Cette plage induite par la RFA serait un facteur prédictif d'ablation complète et donc de bonne réponse : une surface supérieure ou égale de 4 fois celle de la tumeur est corrélée à un taux significativement plus élevé de 96 % d'ablation complète contre 81 % lorsque ce rapport est inférieur à 4⁷⁸.

« heat sink effect » ou effet dissipateur de chaleur

C'est un phénomène qui limite l'efficacité de l'ablation par thermoablation lorsque la lésion cible est à proximité (à moins de 1 cm) d'un gros vaisseau sanguin (≥ 3 mm de diamètre); le sang qui circule provoque un effet de refroidissement par convection, réduisant ainsi le volume d'ablation et l'efficacité au contact de ce vaisseau⁷⁹. Cet effet participe à la persistance de résidus tumoraux à proximité de ce vaisseau⁸⁰.

5. Modalités de suivi

Comme mentionné ci-dessus, les récurrences locales sont rares. Leur diagnostic précoce est indispensable afin de permettre une prise en charge optimale et rapide.

Cependant, l'interprétation de l'imagerie post thérapeutique est difficile et demeure un défi majeur. En effet, la tumeur ablatée reste en place au sein du parenchyme pulmonaire, en opposition à la chirurgie. De plus, l'anatomopathologie après une chirurgie permet de s'assurer des marges de résection saine, tandis qu'en thermoablation les marges sont hypothétiques. Cette surveillance doit donc être idéalement réalisée par des radiologues ou médecins nucléaires avertis.

a) Suivi tomодensitométrique (TDM)

Actuellement, il n'existe pas de recommandation sur le schéma de surveillance radiologique à réaliser après une thermoablation pulmonaire. Diverses publications ont confirmé l'utilité clinique d'un suivi scanographique, souvent organisé par l'oncologue référent du patient. Dans la plupart des cas, un scanner thoraco-abdomino-pelvien est réalisé tous les 3 mois pendant 2 ans, ce qui est le plus souvent proposé par les auteurs⁵⁹.

Un premier scanner est généralement réalisé à 24h du geste, pour s'assurer de l'absence de pneumothorax et permettre la sortie du patient d'hospitalisation mais également d'évaluer l'efficacité immédiate par le halo de verre dépoli.

Un scanner précoce à un mois du traitement est conseillé, à la recherche notamment d'une insuffisance de traitement précoce ainsi que de complications tardives.

Dans la thermoablation comme la SBRT, la tumeur reste en place au sein du parenchyme pulmonaire ; les critères classiques RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) ne sont pas applicables à la surveillance ⁸¹. On ne surveille donc plus la tumeur en elle-même mais la zone d'ablation. En raison de l'ablation des marges pour assurer un traitement total de la tumeur, les tissus environnants subissent également une nécrose de coagulation ce qui conduit à une augmentation de taille de la lésion initiale. Ce phénomène est majoré par l'hémorragie alvéolaire intra-tumorale. Après une augmentation initiale, la zone d'ablation diminue généralement à partir du deuxième ou troisième mois post-ablation.

Par la suite, l'évaluation de l'efficacité sur des critères morphologiques peut être délicate car l'aspect de la zone traitée est très variable : stabilité de volume, atélectasie résiduelle, aspect nodulaire, excavation, fibrose, diminution de volume, voire disparition pour les lésions les plus petites (inférieures à 2 cm). La forme nodulaire est plus souvent associée aux récurrences, bien que le principal facteur prédictif de l'évolution soit la taille initiale de la tumeur ⁸¹.

Une augmentation importante de volume après 3 mois de traitement est considérée comme un signe d'évolutivité tumorale.

Pennarthur et al ⁵⁹ ont proposé des critères de *RECIST modifiés* pour la radiofréquence sur lesquelles de nombreuses équipes s'appuient (annexe 4).

L'aspect post-thérapeutique des lésions pulmonaires traitées a également été décrit par l'équipe *d'Abtin et al* ⁸². L'article décrit un algorithme de surveillance par TDM (mais également TEP-TDM), ainsi que l'aspect radiologique de la zone d'ablation en fonction de la phase de suivi (annexe n°5).

b) Suivi par tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP-TDM serait plus sensible que la TDM pour détecter les insuffisances de traitement précoces après une thermoablation ^{83,84}, mais elle est peu spécifique, pouvant fixer pour un reliquat ou cicatrisation inflammatoire en périphérie du nodule traité.

Elle a également une résolution spatiale mauvaise : sa sensibilité est bonne pour les nodules ou reliquats tumoraux supérieurs à 1 cm⁸⁵.

Une majorité d'études s'accordent à dire que la TEP ne doit pas être réalisée avant 6 mois si on veut en tirer des critères fiables ^{59,85-87}, mais là encore il n'existe pas de consensus. En effet, dès le premier jour, la zone traitée est le siège d'une réaction inflammatoire et de phénomènes nécrotico-hémorragiques, qui peuvent durer plusieurs semaines voire mois et qui doivent être pris en compte dans l'interprétation de l'imagerie faite lors de la surveillance. De ce fait, la spécificité du TEP-scanner est faible avant 3 mois en raison d'une fixation souvent persistante du traceur sur le site traité. L'intensité de la fixation n'étant pas un critère suffisant pour distinguer la nature inflammatoire ou tumorale de la fixation, il faudra alors associer les critères morphologiques de la lésion afin de préjuger de son caractère évolutif. La disparition de la fixation du 18-FDG dans la zone traitée est signe d'un contrôle local satisfaisant. Avant trois mois, le TEP scanner est donc plus utile pour sa valeur prédictive négative.

A 6 mois, elle est donc utile pour évaluer le contrôle local précoce ⁸⁶.

Un TEP scanner peut être également proposé en cas de doute sur une possible évolution tumorale. En cas de doute sur une récurrence tumorale au TDM et au TEP-TDM, une confirmation histologique sera nécessaire avant de décider d'un nouveau traitement⁸¹.

D. Objectifs de l'étude

La thermoablation est une technique thérapeutique majeure dans l'arsenal de l'oncologie, notamment du CBNPC. Sa place s'impose de façon croissante, notamment chez des patients inopérables ou multi-traités.

C'est une technique qui, lorsqu'elle est bien indiquée, comporte de faibles récurrences locales. Cependant, l'évaluation du contrôle local reste difficile notamment pour détecter les récurrences précoces et demeure un enjeu.

Nous rapportons ici l'expérience nantaise des patients traités par thermoablation pour des CBNPC.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le taux de contrôle local précoce à 6 mois d'une lésion de CBNPC traitée par thermoablation pulmonaire.

Les objectifs secondaires sont :

- De déterminer le contrôle local pour toutes les lésions à distance du traitement
- D'évaluer la présence de facteurs susceptibles d'influencer la survie sans progression : la taille de la lésion, les marges théoriques, la technique utilisée
- D'évaluer de la survie globale pour les patients de stade IA non opérables en thermoablation
- De mesurer le taux de complications dites « graves » de la thermoablation

II. MATERIEL ET METHODE

A. Population

Nous avons réalisé une rétrospective, observationnelle au sein de deux structures à Nantes (CHU de Nantes et l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau).

Nous avons inclus tous les patients traités par thermoablation pulmonaire (RF ou cryoablation) pour un CBNPC prouvé histologiquement ou suspecté entre mars 2012 et septembre 2019 et suivis durant au moins 6 mois.

En l'absence de preuve histologique, les arguments indirects de malignité associaient une progression volumétrique de la tumeur sur deux imageries scanographiques à au moins un mois d'intervalle et une hyperfixation au TEP-TDM (SUV maximale >3 (*standardized uptake value*)).

Les patients ayant bénéficié d'un traitement systémique dans les 6 mois suivant la thermoablation ont été exclus.

La liste des patients est issue du PACS (*Picture Archiving and Communication System*) du CHU de Nantes et de la base de données de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau répertoriant tous les patients traités par thermoablation pulmonaire dans ces établissements.

B. Réalisation du traitement

Toutes les procédures de thermoablation devaient avoir été effectuées après une décision multidisciplinaire impliquant des radiologues, des chirurgiens thoraciques, des oncologues, des pneumologues, des radiothérapeutes et des anatomo-pathologistes. Les patients éligibles étaient contre-indiqués pour la chirurgie (comorbidités, fonction respiratoire insuffisante) ou ayant refusé la chirurgie.

Avant chaque traitement, les patients ont été informés des bénéfices et risques attendus pour le geste.

Toutes les procédures ont été effectuées par une équipe de radiologues interventionnels avec l'équipe d'anesthésie, sous anesthésie générale, guidées par TDM ou CBCT après

installation du patient.

Tous les patients devaient avoir été traités par le protocole local à savoir :

- **Pour la radiofréquence** : mise en place d'une électrode de radiofréquence (*LeVeen ; Boston Scientific* ou *Amica ; Ablatech*) : 15 cm de long, calibre 14 Gauges, et électrodes expansibles avec un diamètre de 2.0, 3.0, 3.5, ou 4.0 cm d'expansion selon la taille de la tumeur. La taille de l'électrode était au moins de 5 à 10 mm plus grande que le plus grand diamètre de la tumeur quand cela était possible.

Un générateur d'onde de radiofréquence (*RF2000, Boston Scientific* ou *Amica*) a été utilisé pour augmenter progressivement la puissance selon le modèle suivant : début à 5 Watts puis augmentation de 5W *chaque minute* jusqu'à 30W. Par la suite, augmentation de 10 Watts par minute jusqu'à obtention du roll-off. Puis, une deuxième ablation a été pratiquée, en commençant à 70% de la puissance précédente, jusqu'à ce qu'un nouveau roll-off soit atteint.

- Pour la cryoablation : mise en place d'une ou plusieurs cryosondes de la marque *Boston Scientific (Ice Sphere, Ice Road* ou *Ice Seed)* en fonction de la taille et la forme de la lésion. S'en suit un cycle congélation-décongélation-congélation respectivement de 3, 7 et 10 min, grâce à un générateur qui utilise l'argon comme gaz.

Pour ces deux techniques, un scanner thoracique ou CBCT était systématiquement réalisé dans les minutes suivant le retrait de(s) l'aiguille(s) afin de s'assurer principalement de l'absence de pneumothorax. En cas de pneumothorax significatif, il était drainé dans le même temps opératoire.

C. Suivi des patients

Le suivi du patient a été réalisé jusqu'au décès du patient ou la fin de l'étude, au minimum pendant 6 mois après leur traitement.

1. Suivi clinique

Après le traitement, le patient était suivi par son oncologue référent.

L'efficacité et la tolérance clinique étaient évaluées par l'état général du patient (classification OMS), la présence de signes fonctionnels pulmonaires (toux, dyspnée, douleur thoracique, saturation...), l'auscultation pulmonaire et les signes d'évolutivité extra pulmonaire.

Les complications en thermoablation sont souvent aiguës ou subaiguës survenant dans la majorité des cas au cours de l'hospitalisation ou dans les jours qui suivent le traitement ; elles ne sont classiquement pas découvertes au cours du suivi par l'oncologue.

Une consultation avec le radiologue interventionnel était systématiquement réalisée à 3 mois.

2. Suivi scanographique et tomodensitométrie

Une imagerie thoracique de contrôle (radiographie ou tomodensitométrie) devait être réalisée au cours de l'hospitalisation dans les 24h avant la sortie, afin d'évaluer la zone d'ablation et de vérifier l'absence de complication précoce, essentiellement le pneumothorax mais aussi la pleurésie.

Ensuite, un scanner à 3 mois était réalisé afin de rechercher une insuffisance de traitement précoce.

Enfin le rythme de surveillance scanographique était organisé par l'oncologue référent. Une TEP-TDM était réalisée à 6 mois ou lors d'un doute sur une éventuelle récurrence.

D. Recueil de données et paramètres étudiés

1. Données avant le traitement

Pour chaque patient, ont été recueillies plusieurs caractéristiques :

- **Données cliniques** : âge, sexe, antécédents carcinologiques, antécédents cardiovasculaires (principalement les antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, d'infarctus du myocarde)
- **Données en rapport avec le terrain pulmonaire sous-jacent** : intoxication tabagique (active/passive, quantification en paquets-année (PA)), antécédents médicaux (asthme, BPCO), oxygène-dépendance, existence d'une hypertension artérielle pulmonaire, antécédents néoplasiques pulmonaires et chirurgicaux.
- **Données en rapport avec la néoplasie pulmonaire** : date du diagnostic, le stade, l'histologie (si la biopsie a été réalisée), les thérapeutiques (traitements systémiques, radiothérapie, chirurgie pulmonaire) antérieures ou en cours.
- **Données paracliniques de la lésion traitée** : taille, forme, localisation, proximité avec des structures à risque d'échec ou de complication (vaisseaux > 3 mm, hile, existence d'un contact pleural) valeur de la SUV du nodule si TEP-TDM réalisée.

Nous avons distingué trois groupes distincts de patients :

- Le premier groupe concerne les patients **T1a ou T1b NOMO**, ayant une contre-indication médicale ou un refus de la chirurgie ;
- Le second groupe concerne les patients suivis pour une néoplasie pulmonaire traitée (chirurgie, radio-chimiothérapie), traités par thermoablation pour une récurrence ou forte suspicion de **récurrence nodulaire** ;
- Le dernier groupe concerne les patients **métastatiques** dont le reste de la maladie systémique est contrôlée.

2. Données du traitement

Les données suivantes relatives au traitement ont été recueillies : date de réalisation du traitement, technique utilisée (radiofréquence ou cryothérapie), type de machine utilisée pour le guidage radiologique (scanner ou CBCT), caractéristiques des aiguilles (nombre, taille, type).

Lorsqu'une radiofréquence a été utilisée : temps total de traitement et puissance du Roll-off.

Lorsqu'une cryoablation a été utilisée, le protocole était standardisé : trois cycles de congélation de 3 minutes puis de 7 minutes et de 10 minutes, entrecoupés de phase de réchauffement (actif et passif).

Enfin, le respect ou le non-respect des marges théoriques d'ablation de plus de 10 mm au-delà de la tumeur dans les trois plans a été recueillis.

3. Données après le traitement

Nous avons recueilli pour chaque patient ayant bénéficié d'une thermoablation pulmonaire :

- **Les données cliniques** : durée d'hospitalisation, réadmission dans les 30 jours, survenue de complications précoces ou retardées (ainsi que leur date de survenue), date des dernières nouvelles ou date et cause du décès.
- **Les données paracliniques** :
 - TDM à 24h du geste (si réalisé, taille de la plage en verre dépoli péri-lésionnelle, marges de traitement, existence de complications)
 - Examens paracliniques réalisés à distance (TDM et/ou TEP-TDM, date des examens) ainsi que leurs résultats carcinologiques locaux et à distance.
 - Aspect de la zone d'ablation à 3 mois

4. Données concernant les complications

L'ensemble des complications ont été recueillies avec leur date de survenue, le grade de gravité selon la classification de la SIR (annexe n°6), les éventuels traitements entrepris ainsi que les séquelles éventuelles.

a) Pneumothorax

Nous avons distingué au sein de l'ensemble des pneumothorax :

- Les pneumothorax non drainés : ce sont les pneumothorax de faible abondance, radiologiques, asymptomatiques (classés A ou B) ;
- Les pneumothorax drainés, sans augmenter la durée d'hospitalisation : concernent les pneumothorax drainés, le plus souvent per-procédure ou dans les heures qui suivent, mais pour qui la durée d'hospitalisation n'a pas été majorée (classés C) ;
- Les pneumothorax drainés, ayant augmenté la durée d'hospitalisation (classés D)

b) Pleurésie symptomatique

Nous avons colligé uniquement des pleurésies symptomatiques. En effet, une lame d'épanchement pleural survient souvent sur une grande majorité de traitement sans conséquence ou symptôme.

c) Complications rares et graves

Elles concernent la survenue d'une fistule broncho-pleurale, les complications hémorragiques et les complications infectieuses attribuables au geste.

d) Douleur

Souvent peu décrite dans la littérature, la survenue d'une douleur après une procédure a été collectée : douleurs dans les suites immédiates ou à distance de l'intervention, leur cotation sur l'échelle visuelle analogique (EVA) si connue, leur type (neuropathique ou par excès de nociception), ainsi que leur grade SIR et les traitements entrepris.

E. Analyse

1. Définition des critères de jugement

Définition du critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est le taux de contrôle local précoce de la lésion traitée 6 mois.

Le scanner à 3 mois du geste était considéré comme le scanner de référence ou scanner *baseline*. Toute diminution en taille ou stabilité de l'imagerie a été considérée comme traitement complet, tandis que le contrôle local a été jugé incomplet en cas d'augmentation > 20% de la taille de l'ablation zone de plus grand diamètre entre deux TDM de suivi, ou apparition de foyers irréguliers et nodulaires sur les bords de la zone d'ablation ainsi que dans le lobe traité.

Définition des objectifs secondaires :

- De déterminer le taux de contrôle local pour l'ensemble des patients traités au cours du suivi
- D'évaluer la survie globale pour les patients du groupe 1 c'est-à-dire de stade IA (T1N0M0, annexe n°3) non opérables traités par thermoablation : date d'arrêt de suivi au moment du décès du patient ou patient perdu de vue.
- De mesurer le taux de complications dites « graves » de la thermoablation (stade supérieur ou égal à C dans la classification de la SIR, annexe n°6) : complication nécessitant une hospitalisation prolongée, des traitements thérapeutiques comme les antibiotiques, nutrition parentérale ou transfusion, une chirurgie ou un geste technique, des séquelles irréversibles ou le décès.
- D'évaluer la présence de facteurs susceptibles d'influencer le contrôle local : la taille de la lésion (supérieure ou inférieure à 15 mm), les marges théoriques d'ablation utilisées (supérieures ou inférieures à 10 mm), la technique utilisée (RFA ou cryoablation).

F. Analyse statistique

L'analyse descriptive a été réalisée en terme de moyennes et d'écart-types pour les variables quantitatives et en terme de fréquences absolues et de pourcentages pour les variables qualitatives.

Les analyses comparatives ont été réalisées avec des tests de Student ou d'analyse de variance pour les variables quantitatives et des tests du Chi 2 ou des tests exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Un résultat était considéré statistiquement significatif lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

Les courbes de survie sont calculées puis tracées par la méthode de Kaplan-Meier ; elles sont comparées par le test du Logrank.

Les données des patients ont été collectées via le logiciel Excel[®] (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R ainsi que d'un biostatisticien.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

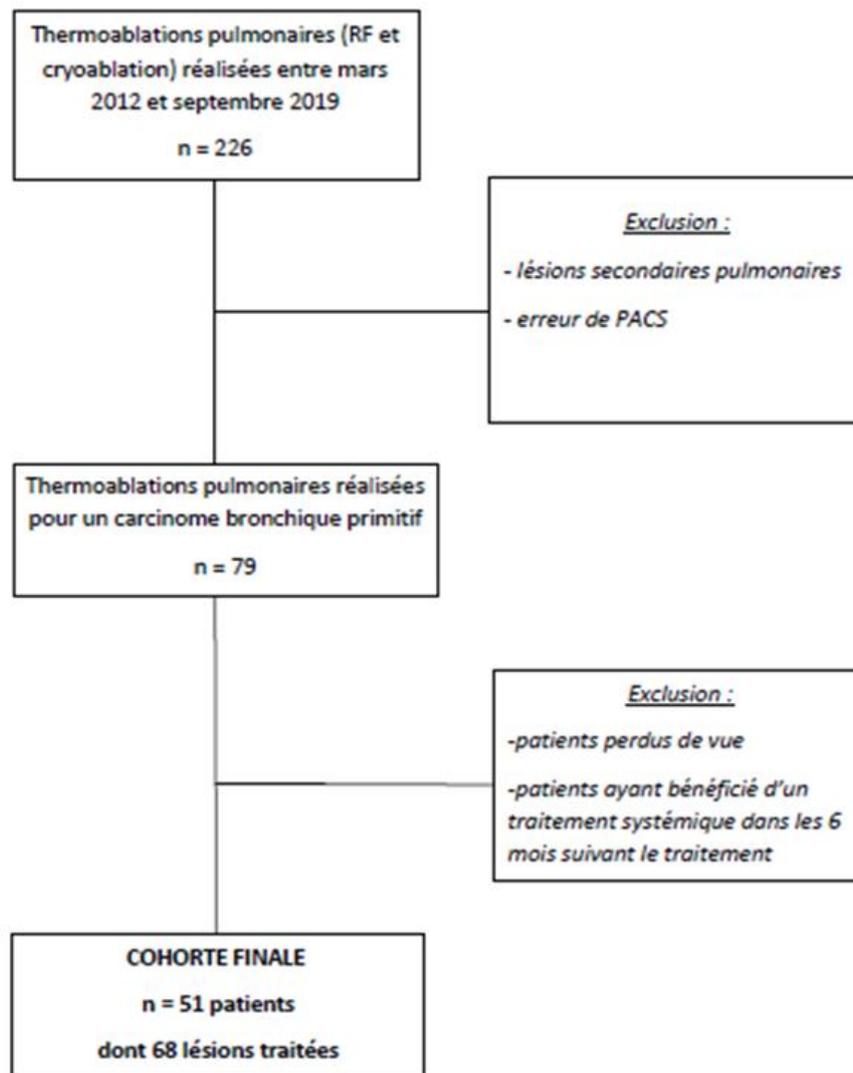


Figure 10. Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude.

Au total, 51 patients ont été inclus, entre mars 2012 et septembre 2019 dont 68 lésions traitées sur 62 procédures réalisées.

Tableau 1. Caractéristiques des lésions traitées

Caractéristiques	Nodules n = 68	
	n	(%)
Sexe		
Homme	40	(58,8)
Femme	28	(41,2)
Age au moment de la procédure (médiane, EC)	65 (\pm 10,6)	
Histologie		
Adénocarcinome	15	(22,1)
Carcinome épidermoïde	7	(10,3)
Autre (1)	5	(7,4)
Non connue ou supposée	41	(60,3)
Taille tumorale (plus grand diamètre en mm)		
Moyenne (EC)	13,9 (\pm 6,8)	
Minimale	5	
Maximale	34	
< 15 mm	41	(60,3)
\geq 15 mm	27	(39,7)
Contours des lésions traitées		
Réguliers	6	(7,7)
Irréguliers	62	(91,3)
Localisation		
Centrale	7	(10,3)
Périphérique	61	(89,7)

Contact pleural

Oui	23	(33,8)
Non	45	(66,2)

Technique utilisée

Radiofréquence	47	(69,1)
Cryoablation	21	(30,9)

Marges théoriques respectées

Oui	54	(79,4)
Non	14	(20,6)

(1) Parmi les autres histologies, on retrouve : un carcinome invasif, un carcinome indifférencié, un carcinome neuroendocrine et deux carcinomes à petites cellules.

Parmi les lésions traitées, 60 % l'ont été sans preuve histologique.

La taille des lésions variait de 5 mm à 34 mm de grand axe, pour une moyenne à 13.9 mm (+/-6.8).

Tableau 2. Caractéristiques des patients traités

<u>Caractéristiques</u>	<u>Patients n = 51</u>	
	n	(%)
Sexe		
Homme	32	(62,9 %)
Femme	19	(37,3 %)
Antécédents cardiovasculaires		
Oui	35	(68,6)
Non	16	(31,4)
Antécédents pulmonaires		
Oui	47	(92 ,1)
Non	4	(7,9)
Groupes de patients		
Groupe 1	15	
Groupe 2	28	
Groupe 3	8	

B. Objectif principal : contrôle local à 6 mois

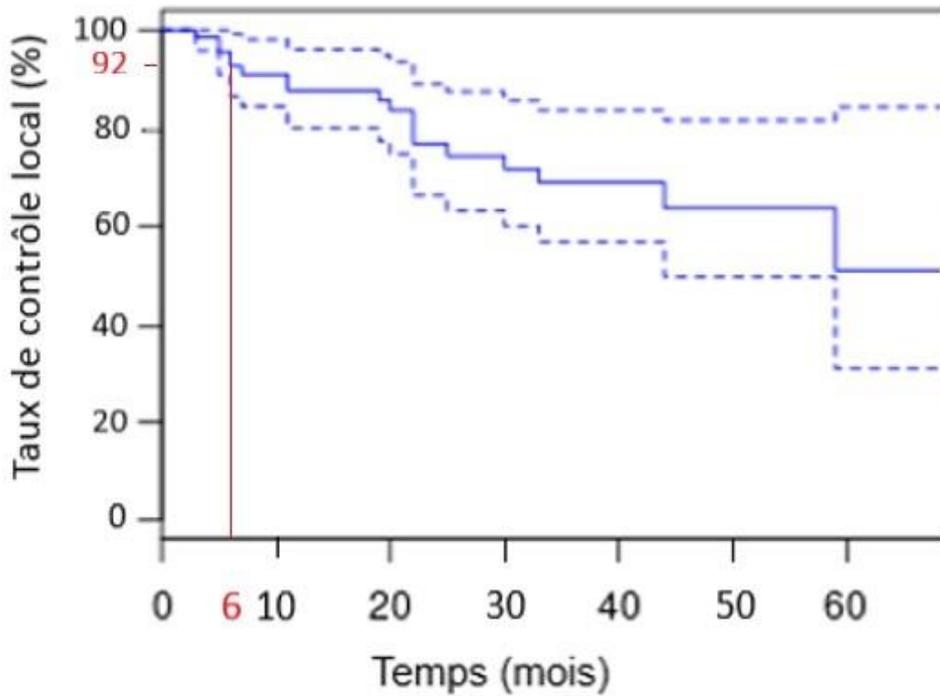


Figure 11. Courbe du taux de contrôle local en fonction du temps avec le taux de contrôle local précoce à 6 mois (les lignes en pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 95%).

Le taux de contrôle local précoce à 6 mois est représenté en rouge dans la figure 11.

Le taux de contrôle local à 6 mois était de 92 % (IC [0.86-0.99]).

C. Objectifs secondaires

1. Contrôle local de toutes les lésions confondues

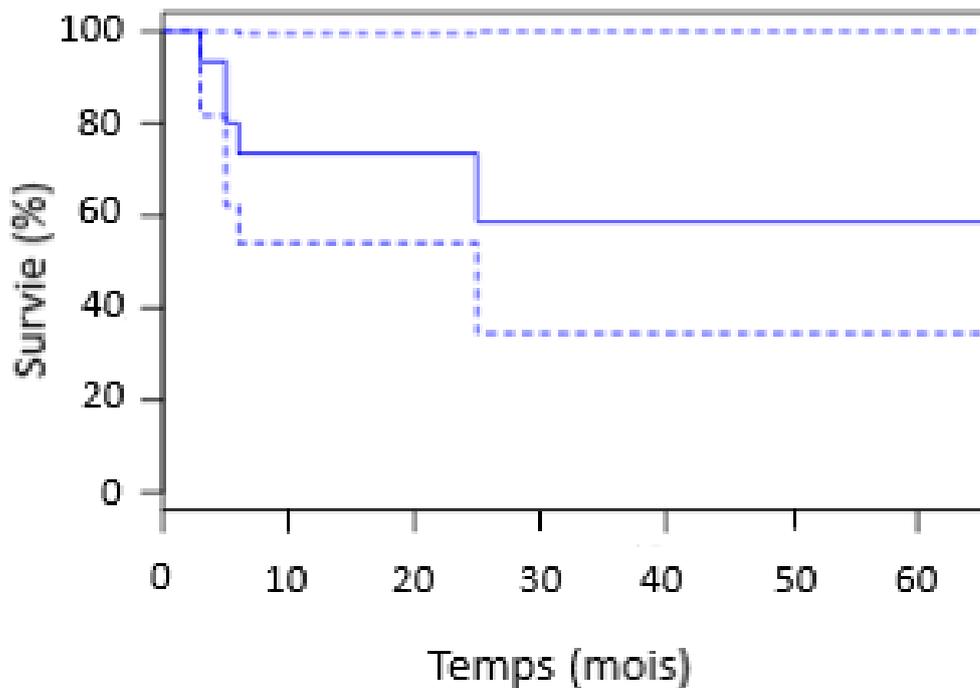


Figure 12. Courbe du taux de contrôle local en fonction du temps (en mois, les lignes en pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 95%).

La courbe du taux de contrôle local est représentée en figure 12.

Le taux de contrôle local après une thermoablation pulmonaire était respectivement :

- A trois mois, de 98% (IC 95% [0.95-1])
- A six mois, le taux de contrôle local était de 92 %, (IC [0.86-0.99])
- A un an, de 87% (IC [0.80-0.96])
- A deux ans, de 74.2% (IC [0.63-0.87])
- A trois ans, de 68.8 % (IC [0.57-0.83])

2. Contrôle local en fonction de la taille de la lésion

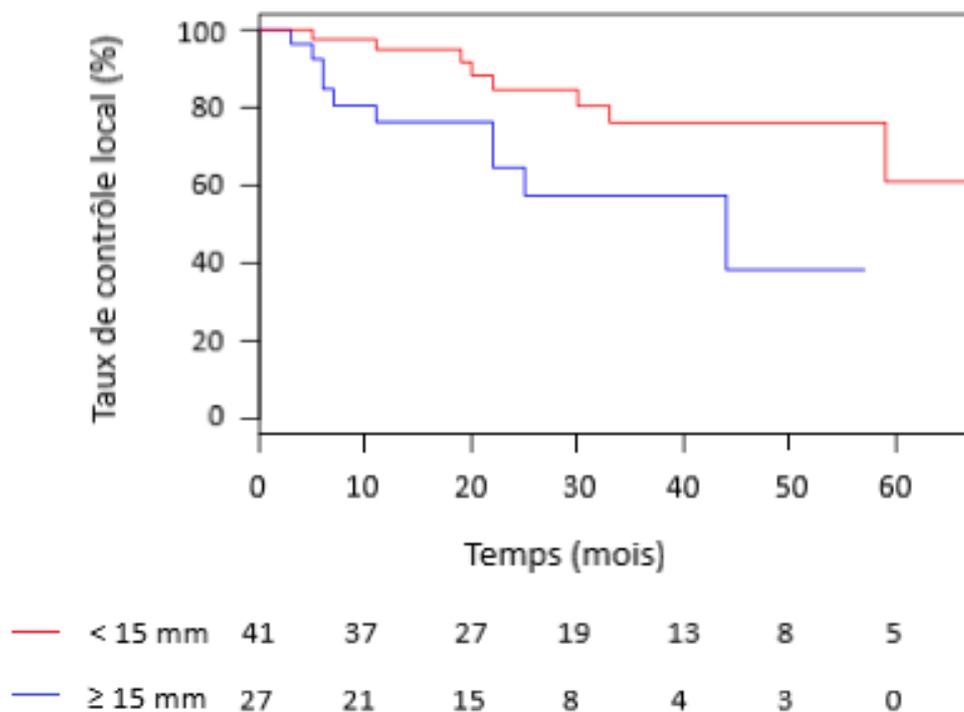


Figure 13. Courbe de survie sans progression locale en fonction de la taille de la lésion.

On observe une différence significative de survie sans progression locale entre les patients traités pour des lésions inférieures à 15 mm de grand axe ou pour les lésions supérieures ou égales à 15 mm de grand axe ($p = 0.02$).

Cependant, il y a moins de patients dans le groupe des lésions supérieures à 15 mm, avec la totalité des patients perdus de vue ou décédés à environ 50 mois de suivi.

3. Contrôle local en fonction de la technique utilisée

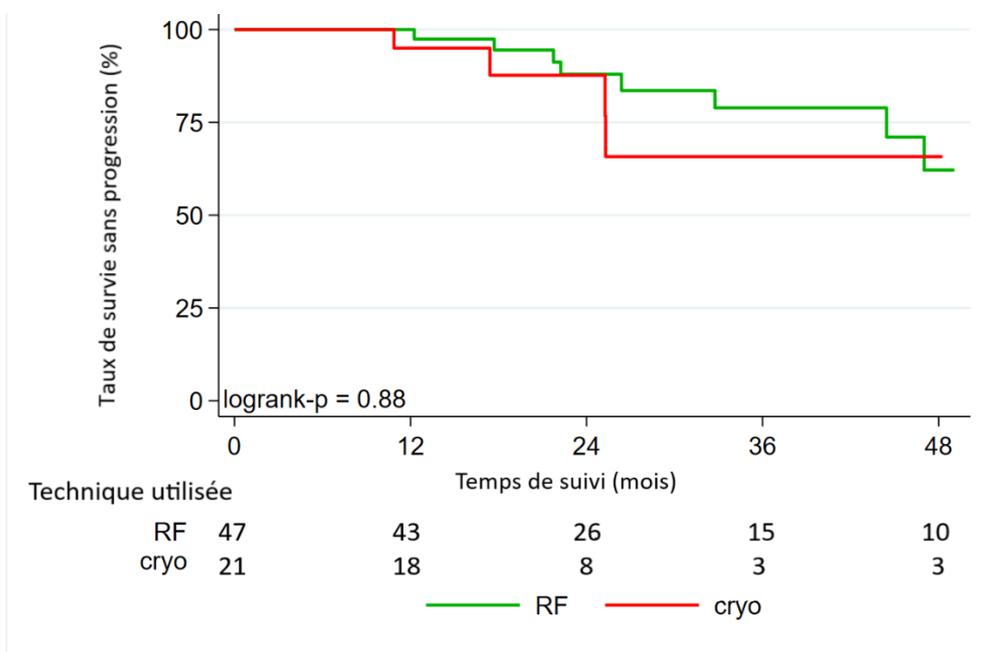


Figure 14. Courbes de survie sans progression suivant l'utilisation de la radiofréquence ou la cryoablation.

Il n'y a pas de différence significative pour le contrôle local à 1 an que les patients soient traités par cryothérapie ou par radiofréquence.

Il n'y a pas de différence significative de contrôle local entre les deux techniques utilisées ($p > 0.05$) lors du suivi ultérieur.

4. Contrôle local en fonction des marges utilisées

Les patients traités avec des marges théoriques inférieures à 10 mm avaient significativement plus de récurrences locales que les patients traités avec des marges théoriques supérieures ou égales à 10 mm ($p= 0.04$)

	Marges théoriques suffisantes (Marges +)	Marges théoriques insuffisantes (Marges -)
Récidive locale	11	7
Absence de récurrence locale	43	7

p-value : 0.04

Tableau 3. Comparaison statistique de la récurrence locale chez les patients ayant des marges théoriques suffisantes (≥ 10 mm) ou insuffisantes (< 10 mm).

D. Survie globale

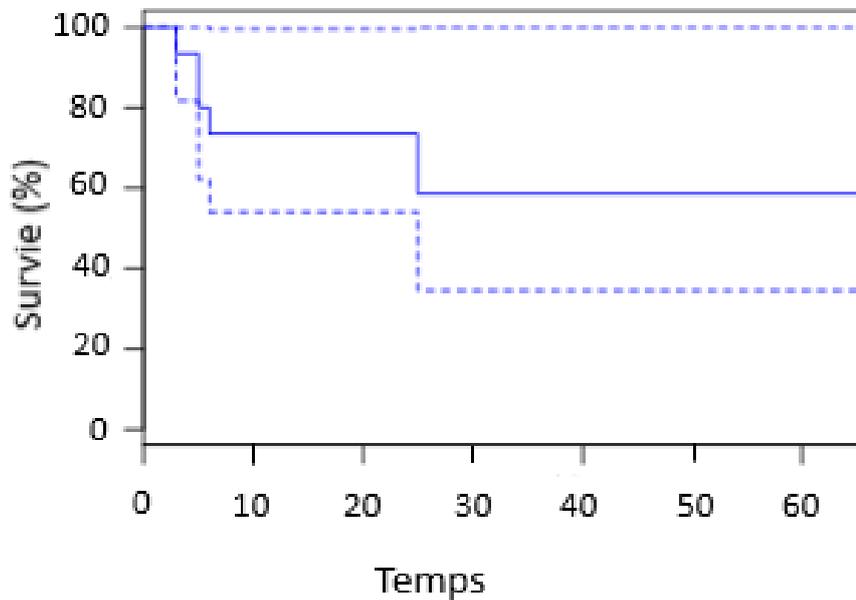


Figure 15. Courbe de survie globale pour les patients T1a ou T1b ayant bénéficié d'une thermoablation pulmonaire.

Pour toutes les lésions suivies, on obtient un taux de survie globale :

- A six mois, de 80 % (IC [62-100 %])
- A an, de 73 % (IC [54-99,5 %])
- A deux ans, de 58,6 % (IC [34-100%])

E. Complications graves

1. Pneumothorax

Tableau 4. Représentation des pneumothorax

<u>Pneumothorax</u>	<u>Procédures n = 62</u>	
	<u>N</u>	<u>(%)</u>
Pneumothorax	35	(56,4)
Pneumothorax non drainés	16	(25,8)
Pneumothorax drainés sans augmenter la durée d'hospitalisation	9	(14,5)
Pneumothorax drainés augmentant la durée d'hospitalisation	10	(16,1)

Sur 62 procédures et 68 nodules traités, 35 pneumothorax sont survenus soit dans 56% des procédures.

Parmi ces pneumothorax, 16 sur 35 (45.7 %) des pneumothorax étaient asymptomatiques et non drainés.

54,3 % des pneumothorax restant ont été drainés, la plupart pendant la procédure dont plus de la moitié d'entre eux (52 %) ont entraîné un allongement de la durée d'hospitalisation (passant d'environ 2 jours d'hospitalisation requis pour une procédure classique à une durée allant de 3 à 14 jours suivant les patients).

Enfin, on retrouve 61 % de pneumothorax dans le groupe radiofréquence contre 42 % dans le groupe cryoablation, sans différence significative ($p = 0.26$).

2. Pleurésies symptomatiques

Les pleurésies symptomatiques ont concerné 5 patients (5 procédures sur 62) soit 8 % des procédures.

Parmi ces 5 patients, un patient a eu des douleurs résolutive sous antalgiques ; un autre a

gardé des douleurs résiduelles séquellaires.

Un patient présentant une pleurésie purulente a été réhospitalisé à 15 jours avec un drainage prolongé de plusieurs semaines.

Un patient présentait une pleurésie cloisonnée, douloureuse avec altération de l'état général à un mois du traitement, régressive sur plusieurs semaines.

3. Douleurs

Sur 62 procédures, 9 patients (14,5 %) ont eu des douleurs, estimées comme des complications majeures selon la classification de la SIR (C ou plus) :

- Cinq patients ont eu des douleurs *par excès de nociception* (8 % des procédures), nécessitant des antalgiques de palier 3 dans les suites d'un pneumothorax ou d'une pleurésie
- Les quatre autres patients ont eu des *douleurs neuropathiques* (6.5 % des procédures) : un patient avec une durée d'hospitalisation prolongée, deux patients avec des douleurs pendant plusieurs semaines et enfin un patient avec des douleurs séquellaires résiduelles.

4. Complications graves et rares

Nous avons eu un cas de *complication hémorragique* (1.6 %) (hémoptysie de grande abondance per procédure nécessitant une fibroscopie en urgence au cours de la procédure), un cas de *fistule broncho-pleurale* (1.6 %) traitée par drainage, antibiothérapie prolongée et pose de plugs par voie endoscopique.

Enfin, il y a eu un cas de *complication infectieuse* (1.6 %) avec une toux, un important syndrome inflammatoire, traité par antibiothérapie large spectre 4 semaines au cours d'une hospitalisation prolongée.

5. Réadmission dans les 30 jours

Quatre patients (6.7 %) ont été réadmis en hospitalisation dans les 30 jours suivant leur thermoablation pulmonaire : deux pour des douleurs non soulagées par les antalgiques à domicile, un en détresse respiratoire à 48h de la sortie (pneumothorax reconstitué), un à quinze jour pour empyème pulmonaire secondaire à une fistule broncho-pleurale.

Tableau 5. Récapitulatif des complications selon la SIR au cours des procédures.

<u>Complications</u>	<u>Procédures n = 62</u>		<u>Grade selon la SIR</u>
	n	(%)	
Pneumothorax	35	(56,4)	
Pneumothorax non drainés	16	(25,8)	A
Pneumothorax drainés sans augmenter la durée d'hospitalisation	9	(14,5)	C (*)
Pneumothorax drainés augmentant la durée d'hospitalisation	10	(16,1)	D
Pleurésies symptomatiques	5	(8,1)	D
Douleurs	9	(14,5)	
Nociceptives	5	(8)	
Neuropathiques	4	(6,4)	
Nécessitant des antalgiques de paliers 3	5	(8)	C
Durant plusieurs semaines	2	(3,2)	D
Entrainant une réhospitalisation dans les 30 jours	1	(1,6)	D
Responsable de séquelles	1	(1,6)	E
Infectieuses	1	(1,6)	D
Hémorragiques	1	(1,6)	D
Fistule broncho-pleurale	1	(1,6)	D

(*) Complications « dites « graves » selon la SIR **en gras**

IV. DISCUSSION

Le traitement curatif des petits cancers broncho-pulmonaires non opérables est un véritable défi et la thermoablation occupe une place précieuse dans l'arsenal thérapeutique. Cependant, du fait de la micro-invasion locale des cancers primitifs pulmonaires, leur traitement doit comporter des marges d'ablation importantes pour limiter le risque de récurrence locale et augmenter la survie.

La tumeur restant en place au sein de la lésion, la difficulté reste à dépister les récurrences précoces afin de pouvoir proposer un nouveau traitement rapide.

A. Contrôle local et survie globale

1. Contrôle local dans la radiofréquence et la cryoablation

Le taux de contrôle local précoce à 6 mois dans notre étude était de 92 %, à un an de 87 %, à deux ans de 74.2 % et 68.8 % à 3 ans.

A notre connaissance, aucune étude n'a étudié le contrôle local précoce, qui est pourtant intéressant pour dépister les insuffisances de traitement.

Les résultats de la littérature sont comparables : une étude récente prospective multicentrique sur les CPNPC de stade IA retrouve un taux de contrôle local à un an de 84 % et de 68.9 % à trois ans ⁶².

Une étude rétrospective portant sur 87 patients suivis pour un CBNPC non opérables N0 retrouvait un taux de contrôle local de 88.5 % et 78.9 % à un an et trois ans respectivement ⁶⁷.

Cependant dans cette étude, le contrôle local est défini uniquement par l'absence de récurrence sur la zone d'ablation. Or, nous avons défini le taux de contrôle local comme l'absence de récurrence sur la zone d'ablation et dans le lobe traité.

Dans l'étude prospective de Dupuy et coll. ⁶¹, définissant le contrôle local comme le contrôle

sur la lésion ablatée ainsi que dans le lobe traité et les ganglions hilaires homolatéraux, le taux de contrôle local était de 68,9 % et 59,8 % à un et deux ans respectivement.

Par ailleurs, la cryoablation des CBNPC de stade I retrouve sur des études rétrospectives un taux de contrôle local de 85.1 % à un an ⁸⁸, semblable à la radiofréquence. Ces résultats sont concordants avec ceux de notre étude qui ne retrouve pas de différence significative sur le contrôle local entre les deux techniques ($p= 0.88$).

2. En fonction de la taille de la lésion

Beaucoup d'études rétrospectives ont comparé le contrôle local en fonction de la taille de la lésion. La plupart s'accordent à dire de ne pas traiter les lésions de plus de 3 cm, notamment en radiofréquence. C'est encore plus vrai dans le cadre du CBNPC, où du fait de la micro-invasion locale, plusieurs études recommandent de ne pas traiter les lésions au-delà de 2 cm ^{57,57,61-63,73}.

Dans notre étude, la plupart des lésions faisaient moins de 2 cm, c'est pourquoi nous avons voulu analyser le taux de contrôle local en fonction d'une taille de plus ou moins 15 mm. On observe un taux de contrôle local significativement moins bon pour les lésions supérieures à 15 mm ($p = 0.022$).

Peu d'études ont choisi ce critère de taille. Une étude portant sur la radiofréquence de métastases pulmonaires de cancer colo-rectal retrouve une survie globale et une survie sans progression moins bonne pour les lésions mesurées à plus de 15 mm versus les lésions inférieures à 15 mm ⁸⁹.

La cryoablation permettrait de s'affranchir de ce critère de taille en positionnant plusieurs aiguilles au sein d'une lésion ⁸⁸ et par conséquent de traiter des volumes tumoraux plus importants.

3. En fonction des marges utilisées

Les patients traités avec des marges théoriques inférieures à 10 mm avaient statistiquement plus de récurrence que ceux traités avec des marges théoriques supérieures à 10 mm ($p=0.04$).

On retrouve des résultats similaires dans une étude rétrospective portant sur 651 lésions pulmonaires⁷⁶.

De nombreux auteurs suggèrent de surdimensionner le volume d'ablation de 8 à 10 mm plus large que la tumeur afin d'augmenter le taux de succès au traitement et limiter les récurrences locales⁶⁶, notamment pour les CBNPC^{73,74,76}.

L'évaluation anatomopathologique post opératoire de CBNPC révèle qu'une marge de 5 mm couvre 80 % de l'extension microscopique pour l'adénocarcinome et 91 % pour le carcinome épidermoïde ; avec des marges de 8 mm et 6 mm respectivement pour l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, on obtient 95 % d'extension microscopique⁷⁵.

Cela montre également l'hétérogénéité des lésions au sein même du groupe des CBNPC. Malheureusement au sein de notre étude, l'histologie des nodules n'était pas connue au moment du traitement pour 60 % d'entre eux environ.

4. Survie globale

Nous avons étudié la survie globale, c'est-à-dire à la survie toute cause confondue uniquement pour le groupe 1, c'est-à-dire les patients de stade IA (T1N0M0) sans antécédent néoplasique ou chirurgical pulmonaire, non opérables.

Dans notre étude, nous obtenons un taux de survie globale à 6 mois de 80 %, à 1 an de 73 %, à deux ans de 58,6 %. Cependant, ces résultats sont à relativiser en raison du faible effectif de patients (15 au total) et de nombreux de perdus de vue au cours du suivi, puisque qu'il ne reste plus que 5 patients sur 15 suivis après 24 mois.

On retrouve de meilleurs résultats dans la littérature avec un taux de survie à un an de 91.7 % dans une étude prospective récente⁶² qui ne concernait que les CBNPC de stade IA.

Également, dans une autre étude prospective portant sur une population comparable ⁶¹, le taux de survie globale était de 86.3 % à un an et de 69.8 % à deux ans.

Ces études ont probablement de meilleurs résultats du fait d'une meilleure sélection des patients (stade IA uniquement) avec des lésions dont la taille n'excédait pas 30 mm. Également, un des critères d'inclusion de ces études était de surdimensionner la zone d'ablation d'au moins 10 mm, ce qui n'a pas toujours été fait dans notre étude et qui pourrait expliquer une survie globale moindre.

Il y a peu d'études rétrospectives s'intéressant spécifiquement au CBNPC, la plupart regroupant à la fois les tumeurs primitives et secondaires pulmonaires.

Les études rétrospectives réalisées sur le CBNPC retrouvent des taux plus semblables à notre étude à savoir : à un an, deux ans, trois ans, quatre ans et cinq ans à 78 %, 57 %, 36 %, 27 % et 27 % ⁶⁰ respectivement mais concernaient des tumeurs pouvant aller jusqu'à 8.5 cm.

Concernant la cryoablation des CBNPC de stade IA, on retrouve dans la littérature, des taux de survie globale à 3 ans de 77 % à 88 % après une cryoablation dans les stade IA des CBNPC ³⁰.

L'ensemble de ces taux de survie peuvent varier d'une étude à une autre du fait des patients inclus, qui peuvent être plus âgés et avec plus de comorbidités dans les cas où la survie est moins bonne et décéder d'autres étiologies non liées au cancer.

B. Complications

1. Pneumothorax

Notre série en retrouve dans environ 56 % des procédures, dont 54 % d'entre eux sont drainés.

Son incidence est très extrêmement variable dans la littérature, pouvant varier de 4.5 % à 61,1 % dans une revue de la littérature ⁶⁵. On retrouve sur une grande série rétrospective environ 67 % de pneumothorax dont 58 % drainés ³³.

Il est la cause la plus fréquente responsable du rallongement de la durée d'hospitalisation ainsi que de décès³⁵, engendrant des coûts supplémentaires ⁷¹.

Dans notre étude, la moitié des patients drainés ont vu une augmentation de leur durée d'hospitalisation (cela concernait 16,1 % de l'ensemble des procédures).

Il existe moins de pneumothorax décrit dans la cryoablation, environ 12 %²³ à 18 % ⁹⁰, cependant ces études portent sur ces petites séries de patients. Dans notre étude, on ne retrouve pas de différence significative pour la survenue d'un pneumothorax entre les deux techniques ($p= 0.26$).

2. Pleurésies

Dans notre étude, ces pleurésies symptomatiques représentent 8 % de l'ensemble des patients traités. Les pleurésies inflammatoires sont peu évaluées dans la littérature. La survenue d'une pleurésie est retrouvée de 4 % à 19 % ^{21,39,71}. Or, ces études évaluent souvent l'ensemble des pleurésies radiologiques, qui sont généralement asymptomatiques et de faible abondance, rapidement résolutes.

Cependant, certains cas de pleurésies inflammatoires symptomatiques peuvent engendrer une hospitalisation prolongée avec parfois une nécessité de drainage, chez ces patients parfois fragiles.

Dans la littérature, on retrouve environ 7 % de pleurésies symptomatiques, ayant nécessité un drainage ⁷¹.

3. Douleurs

Dans notre étude, nous avons environ 14.5 % de douleurs significatives (grade C de la SIR) après une thermoablation pulmonaire : les douleurs par excès de nociception pour 8 % d'entre elles ; 6.5 % étaient de type neuropathiques. La plupart d'entre elles ont nécessité une hospitalisation prolongée.

Cependant, la survenue de douleurs dans notre étude est probablement sous-estimée du fait d'un recueil rétrospectif.

Les études s'intéressent principalement aux douleurs d'origine nerveuse, par lésion d'un nerf intercostal ou du plexus brachial principalement qui représentent environ 0.5 % à 1.3 % selon une revue de la littérature ⁹¹.

Ces douleurs sont probablement sous-évaluées dans les études, notamment les études rétrospectives et suggèrent une attention particulière lors de la réalisation de ces traitements.

4. Autres complications

Dans notre étude, nous avons eu un cas de fistule broncho-pleurale au cours d'une radiofréquence sur 62 procédures réalisées (1.6 %). De nombreux auteurs suggèrent de proposer plutôt une cryoablation qu'une radiofréquence pour les lésions proches des bronches ou de la plèvre, afin de limiter cette complication, la cryoablation préservant les structures riches en collagènes ^{23,92}.

Nous avons eu un évènement hémorragique grave, avec une hémoptysie de grande abondance per-opératoire au cours d'une cryoablation. Les chiffres sont variables dans la littérature (Hémothorax 2 % à 17 % ; hémorragie intra-alvéolaire 0 % à 11 %, hémoptysie 3 % à 18 %) ; la majorité de ces complications sont spontanément résolutive ⁹¹. La cryoablation serait plus pourvoyeuse de complication hémorragique à la fonte du glaçon, n'entraînant pas de coagulation à l'inverse de la radiofréquence qui aurait un effet cautérisant et doit être plus volontiers proposée chez les patients à haut risque hémorragique. Cependant il n'existe pas de taux d'incidence clairs de ces complications lors d'une cryoablation.

C. Place du suivi

Le suivi post-procédure à moyen et à long terme est peu standardisé.

En raison des limites évidentes de différentes techniques d'imagerie, le défi va être d'identifier les zones d'ablation incomplètes ou récidivantes. En effet, la précision de chaque technique est limitée par la résolution spatiale, l'effet de volume partiel et la résolution du contraste.

Cependant, le diagnostic précoce des récurrences permettra une prise en charge optimale.

A ce jour, il n'existe pas de recommandation précise à la fois sur le rythme de suivi ou sur les modalités à utiliser. *Abtin et al.*⁸² ont proposé pour la première fois en 2012 un plan de suivi par scanner et par TEP-TDM.

1. Place du scanner et critères d'évolutivité

Le scanner est incontournable dans le suivi des patients ablatés, pour le contrôle local mais également pour rechercher ou suivre les lésions à distance.

- **Le rythme de surveillance**

Il n'existe pas de recommandation quant au rythme de surveillance. Certains auteurs proposent un suivi au 2^e mois, 4^e mois, 6^e mois, 12^e mois pour tous les 6 mois pendant au moins 2 ans^{78,81}. D'autres proposent une évaluation tous les trois mois⁵⁹.

Dans notre centre, les patients étaient généralement suivis tous les trois mois.

- **Critère d'évolutivité sur un scanner non injecté**

Initialement, la zone d'ablation est augmentée par rapport au nodule initial du fait de phénomènes inflammatoires et nécrotico-hémorragiques, avec un halo de verre dépoli périphérique. A la phase initiale un englobement incomplet de la lésion par le verre dépoli périphérique ou un défaut de majoration en taille de la zone d'ablation par rapport au nodule initial doit faire suspecter une ablation incomplète.

A partir du 3^e mois, on obtient une zone d'ablation, plus grande que le nodule traité mais qui doit avoir diminué par rapport à la phase initiale. Les critères de récurrence sont : la croissance de la zone d'ablation par rapport à la phase initiale (premier mois) à partir du troisième mois, une modification d'une plage en verre dépoli en lésion solide, l'apparition d'une lésion nodulaire en regard de la lésion ou sur le trajet de l'aiguille. Pour certaines équipes, l'apparition de nodules dans le lobe traité et dans le ganglion hilair homolatéral sont également des critères de récurrence locale.

De plus, la zone d'ablation peut prendre plusieurs formes (atélectasie, cicatrice fibreuse, cavitation ou nodulaire) voire disparaître. Aucune image parmi les cinq aspects ne garantit un traitement complet ou incomplet mais on retrouve plus de récurrence sur les formes nodulaires. Ces formes caractéristiques et uniques au tissu pulmonaire doivent être connues.

Cependant, ces critères basés uniquement sur le scanner sans injection sont subjectifs et les insuffisances de traitement ou récurrences peuvent être difficiles à dépister notamment dans les premiers mois.

2. Place de l'injection et scanner double énergie

Grâce à une acquisition simultanée à haut et bas kilovoltage (keV), la tomographie double énergie (TDE) permet de séparer les matériaux (iode, eau, calcium...) et de reconstruire des images à différents niveaux d'énergie (40 à 140 keV), en une seule acquisition.

Le post-traitement identifie les densités iodées grâce à l'obtention de coefficients d'atténuation à deux énergies différentes à partir d'une acquisition unique après injection et maximise la détection de l'iode. Cela permet donc de cartographier et de quantifier les prises de contraste, qui pourraient être utiles dans l'étude du rehaussement des lésions tumorales thoraciques.

La première étude de grande ampleur sur 550 nodules pulmonaires de nature indéterminée a montré que l'absence de rehaussement au-dessus du seuil de 15UH était fortement prédictif de la bénignité avec une sensibilité de 98%⁹³.

Dans une étude récente⁹⁴, le scanner double énergie paraît être une alternative pour

détecter les récurrences précoces après une radiofréquence pulmonaire, en utilisant un seuil compris entre 20 et 35 HU, dès le premier mois.

L'acquisition simultanée a l'avantage d'éliminer les artefacts des mouvements respiratoires et les effets de volume partiel, qui ont un impact significatif dans l'étude des petits nodules.

Des auteurs ont démontré une corrélation significative entre la SUV dans la TEP-TDM et le rehaussement mesuré dans le scanner double énergie.

Toutes ces études sont prometteuses et encourageantes pour le suivi précoce des lésions traitées en particulier des petites lésions. Cependant, peu de centres sont équipés de ces scanners bien que leur installation soit croissante en France.

3. Place de la TEP au ¹⁸F-FDG

La spécificité du TEP-scanner au ¹⁸F-FDG (2-désoxy-2-fluoro-D-glucose) est extrêmement limitée, ce dernier étant absorbé aussi bien par les cellules cancéreuses que lors d'un processus inflammatoire⁹⁵. De plus, la sensibilité de la TEP diminue considérablement lors de lésions inférieures à 1 cm⁹⁶.

De nombreuses études ont vu le jour concernant la surveillance par TEP dans les suites d'une thermoablation pulmonaire (principalement la radiofréquence). Les équipes divergent quant au rythme surtout à quel délai après la thermoablation la proposer.

*Yoo et al.*⁸⁶ ont évalué les performances de la TEP-TDM avec le ¹⁸F-FDG comme marqueur dans l'évaluation de l'efficacité de la RFA chez les patients atteints de CPNPC stade I. Ils ont conclu que la TEP-TDM n'était pas utile dans l'évaluation précoce notamment dans les premières semaines, mais qu'après six mois, son résultat serait bien corrélé à l'évolution clinique à un an. En effet, les premières semaines et jusqu'à six mois suivant l'ablation, on observe un taux élevé de faux positifs⁷⁷, secondaires aux remaniements nécrotico-inflammatoires.

Les diverses équipes s'accordent à dire de ne pas réaliser la TEP-TDM avant trois mois pour

certaines ^{83,84}, à partir de six mois pour une majorité ⁸⁶ après le traitement par thermoablation.

Dans notre centre en pratique, une TEP-TDM peut être réalisée à partir de 6 mois, en cas de doute sur une récurrence locale (ou pour rechercher des lésions à distance).

4. Place de l'histologie

Dans notre étude, 60% des lésions traitées n'avaient pas d'histologie connue lors de la réalisation du traitement. En effet, une part importante des lésions traitées étaient considérées soit comme une *récurrence nodulaire* un CBNPC préalablement traité, pour laquelle l'histologie était connue (par exemple par lobectomie d'un adénocarcinome plusieurs années avant), soit comme une *métastase* d'une lésion primitive pulmonaire bien contrôlée par ailleurs.

En amont du geste, la réalisation d'une biopsie chez ces patients fragiles, souvent emphysémateux, comportait un risque élevé de complication, principalement de pneumothorax.

Pendant la procédure et avant l'application du traitement, elle n'était pas réalisée en raison des risques d'hémorragie alvéolaire pouvant masquer la lésion à traiter et favoriser la dissémination tumorale.

Dans les suites immédiates du traitement par radiofréquence, la biopsie peut être réalisée sur la zone ablatée, la thermoablation conservant l'architecture tumorale pour l'analyse histologique.

Enfin, pour les suspicions de récurrences sur la zone traitée, la réalisation d'une biopsie est fortement recommandée pour confirmer le diagnostic, avant de proposer un nouveau traitement ^{62,95}.

D. Perspectives

La thermoablation pulmonaire, notamment la radiofréquence largement évaluée, permet de traiter efficacement un carcinome bronchique primitif T1 chez des patients non opérables. Un des avantages de l'ablathermie est de pouvoir retraiter en cas d'échec ou de récurrence et d'avoir une histologie.

De plus, la thermoablation associée au progrès des traitements systémiques, permet une prise en charge personnalisée de la maladie métastatique de ces cancers, avec la possibilité de traitements répétés, notamment pour des maladies lentement évolutives. Une des limites des traitements systémiques est leur toxicité cumulative, qui peut nécessiter de faire des pauses thérapeutiques. Pour les patients dont la maladie a pu être stabilisée, un traitement local peut alors être proposé pour interrompre, au moins temporairement, un traitement systémique.

L'utilisation de thérapies locales comprenant la chirurgie, la RTE et la thermoablation est fréquemment proposée pour les métastases pulmonaires de différentes origines (cancer colorectal, rein, sarcome, thyroïde). Une telle stratégie alternant traitement systémique et traitement local fait désormais partie de la norme de soins.

Par ailleurs, la thermoablation, principalement la cryoablation induirait une réaction immunitaire, appelé effet abscopal, qui pourrait être mise à profit avec une association avec les thérapeutiques systémiques, même si à ce jour, les effets et mécanismes de cette réaction immunitaire sont complexes et incomplètement compris.

De nouvelles stratégies alliant traitement local et traitement systémique sont à l'étude chez les patients métastatiques, afin de pouvoir prolonger la survie tout en améliorant la qualité de vie des patients.

Une étude ⁹⁷ a montré que l'association d'une radiofréquence et d'une chimiothérapie permettrait d'améliorer la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule (42 vs. 29 mois) dans les stades III à IV des CBNPC.

Dans un petit essai contrôlé randomisé ²⁴, 36 patients non-fumeurs atteints d'un CBNPC de stade IIIB ou IV, porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR ont reçu soit une cryoablation

percutanée avant l'initiation d'un traitement par géfitinib (traitement Inhibiteur de tyrosine kinase ciblant EGFR) ou le géfitinib seul. La cryoablation " néoadjuvante " suivie par le géfitinib a obtenu des taux plus élevés de réponse partielle (55,6 % vs. 27,8 %), une meilleure survie sans progression (8,4 mois vs. 5,2 mois) et un taux de survie à 1 an significativement plus élevé (66,7 % contre 33,3 %) qu'avec le géfitinib seul.

L'hypothèse de l'association de l'immunothérapie à un traitement local comme la radiothérapie ou aux techniques d'ablathermie est intéressante dans le but d'améliorer l'efficacité de l'immunothérapie dans le CBNPC en raison de ses taux de réponse incomplets⁹⁸.

Des essais supplémentaires prospectifs doivent être menés pour étudier les avantages potentiels de ces traitements combinés, qui représentent un véritable espoir de traitement des malades métastatiques.

E. Limites de l'étude

Notre travail présente plusieurs limites méthodologiques. En raison de son caractère rétrospectif, de nombreuses données sont manquantes, avec des patients perdus de vue tout au long du suivi. L'absence de suivi systématique dans le centre de traitement engendre également des pertes de données.

Le faible effectif final pour cette pathologie limite également nos résultats.

Enfin, aucune corrélation anatomopathologique systématique n'a pu être réalisée, bien que l'on connaisse l'importante hétérogénéité des néoplasies primitives pulmonaires entre elles.

Une étude à plus grande échelle, multicentrique, prospective, permettrait d'inclure un plus grand nombre de patients, mais également de comparer les pratiques et résultats en termes de récurrence locale et de survie.

V. Conclusion

Notre étude montre une bonne efficacité locale du traitement par radiofréquence ou cryoablation pulmonaire, avec toutefois des récurrences plus importantes lorsque les marges de 10 mm autour de la lésion ne sont pas correctement traitées ou avec des lésions volumineuses.

De plus, la survenue de complications potentiellement graves, doit être anticipée et nécessite une sélection optimale des patients potentiellement candidats à ces thérapeutiques, qui sont souvent fragiles, lors des réunions de concertation multidisciplinaire.

Le traitement doit être complémentaire ou associé aux autres thérapeutiques locales et systémiques pour permettre d'augmenter la survie et la qualité de vie des patients.

ANNEXES

Annexe 1. 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon

T – Tumeur	
Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
T0	Absence de tumeur identifiable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	<p>Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).</p> <p>T1a(mi) Adénocarcinome minimalement-invasif</p> <p>T1a ≤ 1cm</p> <p>T1b > 1 cm et ≤ 2 cm</p> <p>T1c > 2 cm et ≤ 3 cm</p>
T2	<p>Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène,- envahissement de la plèvre viscérale,- existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilaire ((sub)lobaire ou pulmonaire) <p>T2a > 3 cm mais ≤ 4 cm</p> <p>T2b > 4 cm mais ≤ 5 cm</p>
T3	<p>Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),- atteinte du nerf phrénique,- atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
T4	<p>Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- médiastin,- cœur ou gros vaisseaux,- trachée,- diaphragme,- nerf récurrent,- œsophage,- corps vertébraux,- carène,- nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N – Adénopathies	
Nx	Envahissement loco-régional inconnu

N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo ou contro-latérales

M – Métastases

M0	Pas de métastase à distance
M1	Existence de métastases : <ul style="list-style-type: none"> M1a Nodules tumoraux séparés dans un lobe contro-latéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne M1b Une seule métastase dans un seul site métastatique M1c Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Annexe 2. Correspondance des stades

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>(tout N)</i>	M1c <i>(tout N)</i>
T1a	I A1	II B	III A	III B	IV A	IV B
T1b	I A2	II B	III A	III B	IV A	IV B
T1c	I A3	II B	III A	III B	IV A	IV B
T2a	I B	II B	III A	III B	IV A	IV B
T2b	II A	II B	III A	III B	IV A	IV B
T3	II B	III A	III B	III C	IV A	IV B
T4	III A	III A	III B	III C	IV A	IV B

Carcinome occulte TxNOMO, Stade 0 TisNOMO

Annexe 3. Score de performance de l’OMS (*performance statut*)

PS	Description
0	Activité physique intacte – efforts possibles sans limitation
1	Réduction des efforts – autonomie complète
2	Personne encore autonome – se fatigue facilement – nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour
3	Personne dépendante – lever possible mais ne fait pas sa toilette seule
4	Dépendance totale – état quasi grabataire

Annexe 4. Critères de RECIST modifiés⁵⁹

Response	CT scan mass size	CT scan mass quality	PET scan*
Complete (2 of the following)	Lesion disappearance (scar) or <25% original size	Cyst cavity formation; low density	SUV < 2.5
Partial (1 of the following)	>30% Decrease in the sum LD of target lesions	Mass central necrosis or central cavity with liquid density	Decreased SUV or area of FDG uptake
Stable lesion (1 of the following)	<30% Decrease in the sum LD of target lesions	Mass solid appearance, no central necrosis or cavity	Unchanged SUV or area of FDG uptake
Progression (2 of the following)	Increase of >20% in sum LD of target lesions	Solid mass, invasion adjacent structures	Higher SUV or larger area of FDG uptake

CT, Computed tomography; *PET*, positron emission tomography; *SUV*, standardized uptake value of fluorodeoxyglucose F18; *FDG*, fluorodeoxyglucose F18; *LD*, lesion diameter. *Positron emission tomographic scan done selectively.

Annexe 5. Aspects post thérapeutiques évocateurs d'une récurrence dans la surveillance d'une thermoablation pulmonaire ⁸².

CT and PET/CT Imaging Features Suggestive of Residual or Recurrent Tumor after RFA			
Imaging Feature	Early Phase (≤1 wk after RFA)	Intermediate Phase (>1 wk to 2 mo after RFA)	Late Phase (>2 mo after RFA)
CT appearance	Incomplete envelopment of ablated tumor by ground-glass opacity	Change from ground-glass opacity to solid opacity	Change from ground-glass opacity to solid opacity, development of nodules along electrode track or tines
Size	Lack of enlargement of ablation zone beyond preablation size	Growth of ablation zone beyond early phase	Growth of ablation zone after 3 months, growth of ablation zone beyond preablation size by 6 months
Enhancement	Enhancement more than preablation tumor, central or nodular enhancement > 10 mm, enhancement > 15 HU at densitometry	Enhancement more than preablation tumor, central or nodular enhancement > 10 mm, enhancement > 15 HU at densitometry	Enhancement more than preablation tumor, central or nodular enhancement > 10 mm, enhancement > 15 HU at densitometry
Uptake and activity at PET/CT	Too early for definite PET/CT evaluation	Less than 60% reduction of uptake at 2 months, relative to preablation baseline	Persistent uptake centrally or at region of ablated tumor, increased activity after 2 months, development of nodular activity at site of original tumor nodule

Annexe 6. Complication selon la SIR (*Society Of interventional Radiology*).

Category/Class	Definition
Minor complications	
A	No therapy, no consequences
B	Nominal therapy, no consequence; includes overnight admission for observation only
Major complications	
C	Requires therapy, minor hospitalization (< 48 h)
D	Requires major therapy, unplanned increase in level of care, prolonged hospitalization (> 48 h)
E	Permanent adverse sequelae
F	Death

AE = adverse event.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. épidémiologie france. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
3. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K, American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):234S-242S. doi:10.1378/chest.07-1378
4. Raz DJ, Zell JA, Ou S-HI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*. 2007;132(1):193-199. doi:10.1378/chest.06-3096
5. de Baère T. [Radiofrequency ablation of lung and bone tumors]. *Cancer Radiother*. 2006;10(6-7):430-436. doi:10.1016/j.canrad.2006.07.014
6. Haasbeek CJA, Senan S, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Critical review of nonsurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008;13(3):309-319. doi:10.1634/theoncologist.2007-0195
7. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(4):691-698; discussion 698-700. doi:10.1016/S0022-5223(97)70226-5
8. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-622; discussion 622-623. doi:10.1016/0003-4975(95)00537-u
9. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005;92(6):1033-1037. doi:10.1038/sj.bjc.6602414
10. Bonnette P. [Surgery for stage 1 lung cancer]. *Cancer Radiother*. 2011;15(6-7):518-521. doi:10.1016/j.canrad.2011.04.005
11. Girard N, Mornex F. [Stereotactic radiotherapy for non-small cell lung cancer: From concept to clinical reality. 2011 update]. *Cancer Radiother*. 2011;15(6-7):522-526. doi:10.1016/j.canrad.2011.07.241
12. Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 2004;101(7):1623-1631. doi:10.1002/cncr.20539
13. Kaiss H, Mornex F. [Stereotactic radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer. State of the art in 2019 and recommendations: Stereotaxy as an alternative to surgery?]. *Cancer Radiother*. 2019;23(6-7):720-731. doi:10.1016/j.canrad.2019.07.132

14. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(1):57-59. doi:10.2214/ajr.174.1.1740057
15. Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(2):375-380. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.10.005
16. Mellot F, Friard S, Doubre H, et al. [Radiofrequency treatment of lung tumours]. *Rev Pneumol Clin*. 2011;67(4):238-243. doi:10.1016/j.pneumo.2011.04.003
17. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol*. 1990;25(3):267-270. doi:10.1097/00004424-199003000-00011
18. Rose SC, Thistlethwaite PA, Sewell PE, Vance RB. Lung cancer and radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(6):927-951; quiz 951. doi:10.1097/01.RVI.0000222707.44902.66
19. Saint-Georges F. La radiofréquence ablative en cancérologie pulmonaire – Radiofrequency ablation in lung cancer. Published online 2007:7.
20. Zakoun JB, Revel PM-P, Legmann PP. Radiofréquence thoracique des cancers bronchiques stade I non opérables : Revue de la littérature et expérience locale. :51.
21. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology*. 2004;230(1):125-134. doi:10.1148/radiol.2301020934
22. Kishi K, Nakamura H, Kobayashi K, et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors: preliminary report. *Intern Med*. 2006;45(2):65-72. doi:10.2169/internalmedicine.45.1397
23. Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology*. 2005;235(1):289-298. doi:10.1148/radiol.2351030747
24. Gu XY, Jiang Z, Fang W. Cryoablation combined with molecular target therapy improves the curative effect in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Int Med Res*. 2011;39(5):1736-1743. doi:10.1177/147323001103900516
25. Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology*. 2009;58(1):1-11. doi:10.1016/j.cryobiol.2008.10.126
26. Sidana A, Chowdhury WH, Fuchs EJ, Rodriguez R. Cryoimmunotherapy in urologic oncology. *Urology*. 2010;75(5):1009-1014. doi:10.1016/j.urology.2009.06.020
27. Kim HK, Pyun JH, Cho S, et al. Tumor-specific immunity induced by cryoablation in a murine renal cell carcinoma model. *Korean J Urol*. 2014;55(12):834-840. doi:10.4111/kju.2014.55.12.834
28. den Brok MHMGM, Sutmuller RPM, Nierkens S, et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity. *Br J Cancer*. 2006;95(7):896-905. doi:10.1038/sj.bjc.6603341
29. Abdo J, Cornell DL, Mittal SK, Agrawal DK. Immunotherapy Plus Cryotherapy: Potential

- Augmented Abscopal Effect for Advanced Cancers. *Front Oncol*. 2018;8:85. doi:10.3389/fonc.2018.00085
30. Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(3):295-302; quiz 305. doi:10.1016/j.jvir.2011.11.019
 31. Hiraki T, Tajiri N, Mimura H, et al. Pneumothorax, pleural effusion, and chest tube placement after radiofrequency ablation of lung tumors: incidence and risk factors. *Radiology*. 2006;241(1):275-283. doi:10.1148/radiol.2411051087
 32. Nour-Eldin N-EA, Naguib NNN, Saeed A-S, et al. Risk factors involved in the development of pneumothorax during radiofrequency ablation of lung neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(1):W43-48. doi:10.2214/AJR.08.1457
 33. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol*. 2015;26(5):987-991. doi:10.1093/annonc/mdv037
 34. Kennedy SA, Milovanovic L, Dao D, Farrokhyar F, Midia M. Risk factors for pneumothorax complicating radiofrequency ablation for lung malignancy: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(11):1671-1681.e1. doi:10.1016/j.jvir.2014.07.025
 35. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*. 2008;9(7):621-628. doi:10.1016/S1470-2045(08)70155-4
 36. Yoshimatsu R, Yamagami T, Terayama K, Matsumoto T, Miura H, Nishimura T. Delayed and recurrent pneumothorax after radiofrequency ablation of lung tumors. *Chest*. 2009;135(4):1002-1009. doi:10.1378/chest.08-1499
 37. Clasen S, Kettenbach J, Kosan B, et al. Delayed development of pneumothorax after pulmonary radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(3):484-490. doi:10.1007/s00270-008-9489-z
 38. Sakurai J, Hiraki T, Mukai T, et al. Intractable pneumothorax due to bronchopleural fistula after radiofrequency ablation of lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(1 Pt 1):141-145. doi:10.1016/j.jvir.2006.10.011
 39. Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A, et al. Frequency and risk factors of various complications after computed tomography-guided radiofrequency ablation of lung tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(1):122-130. doi:10.1007/s00270-007-9225-0
 40. Sano Y, Kanazawa S, Gobara H, et al. Feasibility of percutaneous radiofrequency ablation for intrathoracic malignancies: a large single-center experience. *Cancer*. 2007;109(7):1397-1405. doi:10.1002/cncr.22541
 41. Steinke K, King J, Glenn D, Morris DL. Pulmonary hemorrhage during percutaneous radiofrequency ablation: a more frequent complication than assumed? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003;2(4):462-465. doi:10.1016/S1569-9293(03)00123-3
 42. Nour-Eldin N-EA, Naguib NNN, Mack M, Abskharon JE, Vogl TJ. Pulmonary hemorrhage complicating radiofrequency ablation, from mild hemoptysis to life-threatening pattern. *Eur Radiol*. 2011;21(1):197-204. doi:10.1007/s00330-010-1889-1

43. Dupuy DE, Mayo-Smith WW, Abbott GF, DiPetrillo T. Clinical applications of radio-frequency tumor ablation in the thorax. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S259-269. doi:10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc03s259
44. Herrera LJ, Fernando HC, Perry Y, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):929-937. doi:10.1067/mtc.2003.18
45. Sakurai J, Mimura H, Gobara H, Hiraki T, Kanazawa S. Pulmonary artery pseudoaneurysm related to radiofrequency ablation of lung tumor. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(2):413-416. doi:10.1007/s00270-009-9565-z
46. Yamakado K, Takaki H, Takao M, et al. Massive hemoptysis from pulmonary artery pseudoaneurysm caused by lung radiofrequency ablation: successful treatment by coil embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(2):410-412. doi:10.1007/s00270-009-9564-0
47. Soh J, Toyooka S, Gobara H, et al. A case of delayed massive hemothorax caused by the rupture of a pulmonary artery pseudoaneurysm after radiofrequency ablation of lung tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(7):646-649. doi:10.1093/jjco/hys068
48. Nomura M, Yamakado K, Nomoto Y, et al. Complications after lung radiofrequency ablation: risk factors for lung inflammation. *Br J Radiol*. 2008;81(963):244-249. doi:10.1259/bjr/84269673
49. Tajiri N, Hiraki T, Mimura H, et al. Measurement of pleural temperature during radiofrequency ablation of lung tumors to investigate its relationship to occurrence of pneumothorax or pleural effusion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(3):581-586. doi:10.1007/s00270-007-9283-3
50. Hiraki T, Gobara H, Mimura H, et al. Brachial nerve injury caused by percutaneous radiofrequency ablation of apical lung cancer: a report of four cases. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(7):1129-1133. doi:10.1016/j.jvir.2010.03.007
51. Matsui Y, Hiraki T, Gobara H, et al. Phrenic nerve injury after radiofrequency ablation of lung tumors: retrospective evaluation of the incidence and risk factors. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(6):780-785. doi:10.1016/j.jvir.2012.02.014
52. Ghaye B, Bruyère P-J, Dondelinger RF. Nonfatal systemic air embolism during percutaneous radiofrequency ablation of a pulmonary metastasis. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(3):W327-328. doi:10.2214/AJR.06.0179
53. Okuma T, Matsuoka T, Tutumi S, Nakamura K, Inoue Y. Air embolism during needle placement for CT-guided radiofrequency ablation of an unresectable metastatic lung lesion. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(12):1592-1594. doi:10.1016/j.jvir.2007.06.038
54. Jin GY, Lee JM, Lee YC, Han YM. Acute cerebral infarction after radiofrequency ablation of an atypical carcinoid pulmonary tumor. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(4):990-992. doi:10.2214/ajr.182.4.1820990
55. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. *J Thorac Oncol*. 2011;6(12):2044-2051. doi:10.1097/JTO.0b013e31822d538d
56. Fernando HC, De Hoyos A, Landreneau RJ, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

2005;129(3):639-644. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.10.019

57. Hiraki T, Gobara H, Iishi T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for clinical stage I non-small cell lung cancer: results in 20 nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(5):1306-1312. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.07.013
58. Lanuti M, Sharma A, Digumarthy SR, et al. Radiofrequency ablation for treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):160-166. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.034
59. Pennathur A, Luketich JD, Abbas G, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(4):857-864. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.04.060
60. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology.* 2007;243(1):268-275. doi:10.1148/radiol.2431060088
61. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer.* 2015;121(19):3491-3498. doi:10.1002/cncr.29507
62. Palussière J, Chomy F, Savina M, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):91. doi:10.1186/s13019-018-0773-y
63. de Baere T, Tselikas L, Catena V, Buy X, Deschamps F, Palussière J. Percutaneous thermal ablation of primary lung cancer. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(10):1019-1024. doi:10.1016/j.diii.2016.08.016
64. Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33223. doi:10.1371/journal.pone.0033223
65. Zhu JC, Yan TD, Morris DL. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(6):1765-1774. doi:10.1245/s10434-008-9848-7
66. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary non-small cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology.* 2010;254(1):301-307. doi:10.1148/radiol.0000090174
67. Palussiere J, Lagarde P, Aupérin A, Deschamps F, Chomy F, de Baere T. Percutaneous lung thermal ablation of non-surgical clinical N0 non-small cell lung cancer: results of eight years' experience in 87 patients from two centers. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(1):160-166. doi:10.1007/s00270-014-0999-6
68. Zhang X, Tian J, Zhao L, et al. CT-guided conformal cryoablation for peripheral NSCLC: initial experience. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3354-3362. doi:10.1016/j.ejrad.2012.04.035
69. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S. doi:10.1378/chest.12-2359

70. Yamagami T, Kato T, Hirota T, et al. Risk factors for occurrence of local tumor progression after percutaneous radiofrequency ablation for lung neoplasms. *Diagn Interv Radiol.* 2007;13(4):199-203.
71. Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, et al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a preliminary review of 342 tumors. *Cancer.* 2006;107(12):2873-2880. doi:10.1002/cncr.22333
72. Cohen JG, Reymond E, Jankowski A, et al. Lung adenocarcinomas: correlation of computed tomography and pathology findings. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(10):955-963. doi:10.1016/j.diii.2016.06.021
73. Ambrogi MC, Fontanini G, Cioni R, Faviana P, Fanucchi O, Mussi A. Biologic effects of radiofrequency thermal ablation on non-small cell lung cancer: results of a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1002-1006. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.12.040
74. Anderson EM, Lees WR, Gillams AR. Early indicators of treatment success after percutaneous radiofrequency of pulmonary tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32(3):478-483. doi:10.1007/s00270-008-9482-6
75. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(4):1015-1024. doi:10.1016/s0360-3016(00)00750-1
76. Ihara H, Gobara H, Hiraki T, et al. Radiofrequency Ablation of Lung Tumors Using a Multitined Expandable Electrode: Impact of the Electrode Array Diameter on Local Tumor Progression. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(1):87-95. doi:10.1016/j.jvir.2015.07.025
77. Izaaryene J, Mancini J, Louis G, et al. Embolisation of pulmonary radio frequency pathway - a randomised trial. *Int J Hyperthermia.* 2017;33(7):814-819. doi:10.1080/02656736.2017.1309578
78. de Baère T, Palussière J, Aupérin A, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology.* 2006;240(2):587-596. doi:10.1148/radiol.2402050807
79. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9(1 Pt 1):101-111. doi:10.1016/s1051-0443(98)70491-9
80. Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of lung metastases: factors influencing success. *Eur Radiol.* 2008;18(4):672-677. doi:10.1007/s00330-007-0811-y
81. Palussière J, Marcet B, Descat E, et al. Lung tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(5):989-997. doi:10.1007/s00270-010-0048-z
82. Abtin FG, Eradat J, Gutierrez AJ, Lee C, Fishbein MC, Suh RD. Radiofrequency ablation of lung tumors: imaging features of the postablation zone. *Radiographics.* 2012;32(4):947-969. doi:10.1148/rg.324105181
83. Kang S, Luo R, Liao W, Wu H, Zhang X, Meng Y. Single group study to evaluate the feasibility and complications of radiofrequency ablation and usefulness of post treatment position emission tomography in lung tumours. *World J Surg Oncol.* 2004;2:30. doi:10.1186/1477-7819-2-30

84. Akeboshi M, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung neoplasms: initial therapeutic response. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(5):463-470. doi:10.1097/01.rvi.0000126812.12853.77
85. Higaki F, Okumura Y, Sato S, et al. Preliminary retrospective investigation of FDG-PET/CT timing in follow-up of ablated lung tumor. *Ann Nucl Med*. 2008;22(3):157-163. doi:10.1007/s12149-007-0113-0
86. Yoo DC, Dupuy DE, Hillman SL, et al. Radiofrequency ablation of medically inoperable stage IA non-small cell lung cancer: are early posttreatment PET findings predictive of treatment outcome? *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(2):334-340. doi:10.2214/AJR.10.6108
87. Delgado Bolton RC, Calapaquí-Terán AK, Giammarile F, Rubello D. Role of 18F-FDG PET/CT in establishing new clinical and therapeutic modalities in lung cancer. A short review. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2019;38(4):229-233. doi:10.1016/j.remnm.2019.02.003
88. Moore W, Talati R, Bhattacharji P, Bilfinger T. Five-year survival after cryoablation of stage I non-small cell lung cancer in medically inoperable patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(3):312-319. doi:10.1016/j.jvir.2014.12.006
89. Hiyoshi Y, Miyamoto Y, Kiyozumi Y, et al. CT-guided percutaneous radiofrequency ablation for lung metastases from colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(3):288-295. doi:10.1007/s10147-018-1357-5
90. de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients--Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial--Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol*. 2015;10(10):1468-1474. doi:10.1097/JTO.0000000000000632
91. Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, et al. Lung cancer ablation: complications. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(2):169-175. doi:10.1055/s-0033-1342958
92. Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, et al. Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). *J Thorac Oncol*. 2020;15(7):1200-1209. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.022
93. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997;157(8):849-855.
94. Izaaryene J, Vidal V, Bartoli J-M, Loundou A, Gaubert J-Y. Role of dual-energy computed tomography in detecting early recurrences of lung tumours treated with radiofrequency ablation. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(6):653-658. doi:10.1080/02656736.2016.1274435
95. Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(12):1817-1827. doi:10.1007/s00259-013-2521-9
96. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer*. 2004;45(1):19-27. doi:10.1016/j.lungcan.2004.01.009
97. Lee H, Jin GY, Han YM, et al. Comparison of survival rate in primary non-small-cell lung cancer

among elderly patients treated with radiofrequency ablation, surgery, or chemotherapy.
Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(2):343-350. doi:10.1007/s00270-011-0194-y

98. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833.
doi:10.1056/NEJMoa1606774

FIGURES ET TABLEAUX

Figures.

Figure 1. Schématisation du principe de la radiofréquence.

Figure 2. Schématisation du Roll-Off.

Figure 3. Schématisation de l'effet four.

Figure 4. Exemple ici d'une procédure classique de RFA dans le poumon.

Figure 5. Pneumothorax antérieur droit de moyenne abondance dans les suites immédiates d'une radiofréquence.

Figure 6. Cas d'une cavité apicale droite, alimentée par une fistule broncho-pleurale au dépend des bronches segmentaires B1 + B3.

Figure 7. Exemple d'un faux anévrisme artériel pulmonaire développé sur une zone de radiofréquence à trois jours du geste.

Figure 8. Exemple d'une pleurésie de faible à moyenne abondance droite, symptomatique (douleurs, syndrome inflammatoire, fébricule).

Figure 9. Couronne de verre dépoli autour du nodule traité (schématisé à gauche ; lors d'un scanner à 24h d'une radiofréquence à droite).

Figure 10. Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude.

Figure 11. Courbe du taux de contrôle local avec le taux de contrôle local précoce à 6 mois.

Figure 12. Courbe du taux de contrôle local en fonction du temps.

Figure 13. Courbe de survie sans progression locale en fonction de la taille de la lésion.

Figure 14. Courbes de survie sans progression suivant l'utilisation de la radiofréquence ou la cryoablation.

Figure 15. Courbe de survie globale pour les patients T1a ou T1b ayant bénéficié d'une thermoablation pulmonaire.

Tableaux.

Tableau 1. Caractéristiques des lésions traitées.

Tableau 2. Caractéristiques des patients traités.

Tableau 3. Comparaison statistique de la récurrence locale chez les patients ayant des marges théoriques suffisantes (≥ 10 mm) ou insuffisantes (< 10 mm).

Tableau 4. Représentation des pneumothorax.

Tableau 5. Récapitulatif des complications selon la SIR au cours des procédures.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels, collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers. Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,



Professeur Éric FRAMPAS

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Renan Liberge

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Évaluation du traitement par thermoablation pulmonaire des patients traités pour une néoplasie primitive pulmonaire

RESUME

Objectif : Evaluer l'efficacité locale précoce à 6 mois d'un traitement par thermoablation pulmonaire d'un carcinome bronchique non à petites cellules chez les patients contre-indiqués à la chirurgie.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective réalisée à Nantes entre mars 2012 et septembre 2019, incluant 51 patients dont 68 lésions traitées. L'objectif principal était d'évaluer le contrôle local précoce à 6 mois. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le contrôle local après 6 mois, de mesurer les complications graves, de déterminer la survie globale pour les patients de stade T1AN0M0 et d'évaluer la présence de facteurs susceptibles d'influencer le contrôle local.

Résultats : Le contrôle local précoce était de 92 % (IC [0.86-0.99]) à 6 mois, puis de 87% (IC [0.80-0.96]) à un an, de 74.2% (IC [0.63-0.87]) à deux ans et de 68.8 % (IC [0.57-0.83]) à trois ans. Il y avait significativement plus de récurrence locale lorsque les lésions étaient supérieures à 15 mm ($p=0.02$) et lorsque les marges d'ablation étaient inférieures à 10 mm ($p=0.04$). Le taux de survie à 6 mois, un an et deux ans était respectivement de 80 % (IC [62-100 %]), 73 % (IC [54-99,5 %]) et de 58,6 % (IC [34-100%]). Il y a eu des complications pour environ 58% des procédures ayant nécessité une hospitalisation prolongée ou un traitement adapté.

Conclusion : le traitement par thermoablation pulmonaire est efficace localement notamment avec des marges d'ablation supérieures à 10 mm ou les petites lésions inférieures à 15 mm, avec toutefois des complications devant être anticipées.

MOTS-CLES

- Carcinome bronchique non à petites cellules

- Contrôle local

- Thermoablation pulmonaire

- Marges d'ablation