

Pneumopathies radiques

Pathophysiologie, classification, facteurs de risque et prise en charge en 2022

Dr CÉDRIC BONGARD^a, Dr RICCARDO MANFREDO CAMPANER^a, Dr GALAAD BERNARD^b,
Dr ALBAN LOVIS^a, Pr CHRISTOPHE VON GARNIER^a, Dr REMY KINJ^b et Dr ALESSIO CASUTT^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 2134-42 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.804.2134

Malgré les améliorations des techniques d'irradiation à l'étage thoracique, la pneumopathie radique (PpR) reste une complication fréquente, en particulier dans le cadre du traitement du cancer pulmonaire. Cette complication, qu'elle soit précoce ou tardive, peut demeurer silencieuse ou causer une détresse respiratoire potentiellement fatale. C'est pourquoi un faible degré de suspicion est nécessaire, de manière à débiter précocement un bilan d'investigation et décider de l'indication à un traitement spécifique. Dans cet article, nous discutons des hypothèses pathophysiologiques qui sous-tendent la PpR, des facteurs de risque de survenue, de la présentation clinique et radiologique, ainsi que de sa prise en charge.

Radiation-induced pneumonitis: pathophysiology, risk factors and work-up in 2022

Despite technical improvements concerning lung irradiation modalities, radiation-induced pneumonitis remains a usual complication, notably in the field of lung cancer treatment. This complication may remain asymptomatic but can also lead to respiratory distress. Thus, a low degree of suspicion and a comprehensive work-up is mandatory to evaluate the indication for specific treatment. In this article, we discuss the hypothesized pathophysiologic pathways, risk factors, clinical/radiological presentation and management.

INTRODUCTION

La radiothérapie est un pilier du traitement curatif et palliatif de nombreux cancers d'organes solides et des lymphomes. Si les évolutions techniques récentes ont permis de réduire ses effets indésirables, il reste nécessaire de savoir les reconnaître. Cet article fait le point sur les toxicités radiques pulmonaires en 2022.

Les toxicités pulmonaires radiques touchent le plus souvent les patients traités par radiothérapie en raison d'un cancer pulmonaire, du sein ou d'un lymphome.¹⁻³ En ce qui concerne le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC), la radiothérapie classique associée à la chimiothérapie est le traitement de

première ligne pour les stades localisés (IIB-IIIC selon la 8^e édition de la classification TNM).⁴ Pour le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC), la radiothérapie classique jouait un rôle curatif pour les stades localisés des patients non opérables avant l'avènement de la radiothérapie stéréotaxique (Stereotactic Body Radiation Therapy – SBRT) et fait à présent partie intégrante du traitement curatif des cancers de stade localement avancé, en association avec la chimiothérapie et immunothérapie. Par ailleurs, la radiothérapie classique tient un rôle palliatif important dans les stades avancés, notamment en cas d'hémoptysie secondaire au cancer, d'obstruction tumorale proximale ou de douleur secondaire à une infiltration tumorale.

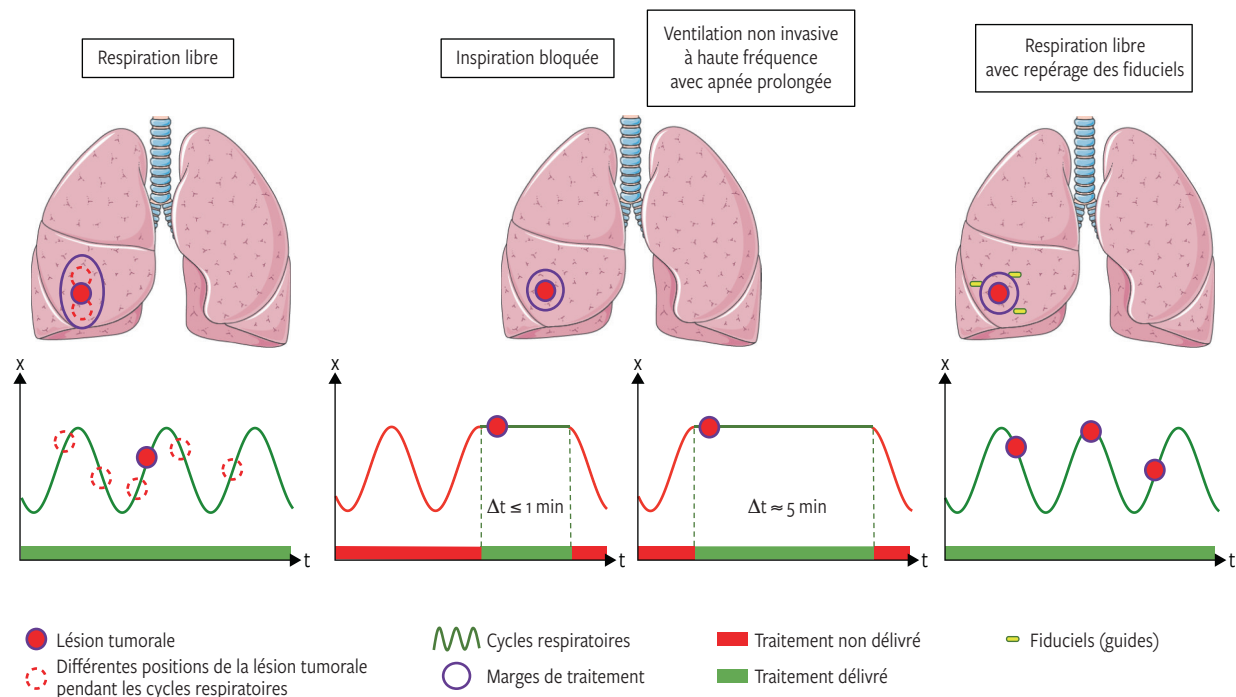
Radiothérapie thoracique et mouvement respiratoire

La prise en compte du mouvement de la cible au cours du cycle respiratoire est un défi majeur lors de la SBRT. Son amplitude dans la direction cranio-caudale a, en effet, été mesurée jusqu'à 10 à 15 mm, en particulier pour les lésions localisées aux lobes inférieurs.⁵ La technique d'irradiation stéréotaxique en respiration libre permet l'irradiation de l'ensemble des positions prises par la cible au cours du cycle respiratoire suite à la réalisation d'un scanner en 4D de repérage. La SBRT par Cyberknife utilise un système de coordonnées 3D en temps réel afin de suivre la cible, souvent par le biais de guides (fiduciels) métalliques préalablement insérés par voie endobronchique, transthoracique ou endovasculaire.⁶ Le logiciel du Cyberknife permet de réduire la marge de la lésion macroscopique au volume cible prévu et, par conséquent, favorise une plus grande épargne des tissus pulmonaires sains entourant la tumeur en augmentant la dose efficace au niveau de la cible^{7,8} tout en évitant au patient des apnées périodiques.

Une autre approche consiste à immobiliser la cible au cours de la phase inspiratoire et de ne délivrer l'irradiation que lorsque l'apnée est maintenue, permettant ainsi de réduire les marges d'irradiation.^{9,10} Une alternative consiste à contrôler le mouvement respiratoire par un système de ventilation non invasive à haute fréquence, permettant une apnée prolongée et donc d'irradier une cible « immobilisée ».¹¹ Ces différentes techniques sont illustrées dans la **figure 1**.

Ces évolutions, et particulièrement l'émergence de la SBRT, ont permis de diminuer l'incidence des toxicités radiques cliniquement significatives observées dans les suites de radiothérapies classiques pour des néoplasies thoraciques, de

^aService de pneumologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1005 Lausanne, ^bService de radio-oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1005 Lausanne, cedric.bongard@chuv.ch | riccardo.campaner@chuv.ch | galaad.bernard@chuv.ch | alban.lovis@chuv.ch | christophe.von-garnier@chuv.ch | remy.kinj@chuv.ch | alessio.casutt@chuv.ch

FIG 1 Prise en compte des mouvements respiratoires au cours de la radiothérapie

l'ordre de 10 à 20%, pour la rapprocher de 10%.^{2,12,13} Il est cependant important de connaître ces pathologies qui peuvent survenir au cours du suivi de la réponse aux traitements oncologiques multimodaux.¹⁴

PATHOPHYSIOLOGIE DES TOXICITÉS RADIQUES PULMONAIRES

Les toxicités radiques pulmonaires ont été catégorisées en atteintes aiguë et chronique. La première, dite pneumopathie radique (PpR), survient généralement dans les 3 à 6 mois après l'irradiation et correspond à une phase inflammatoire. En l'absence de résolution de celle-ci, et généralement dès 12 mois après l'irradiation, une phase chronique dite de fibrose pulmonaire postradique peut être observée.

Les hypothèses physiopathologiques des toxicités radiques reposent sur une séquence en 5 phases.^{3,15} Lors de la phase précoce, l'effet cytotoxique direct des rayons ionisants sur les cellules pulmonaires (épithéliales et endothéliales) se déploie rapidement (heures à jours). L'état inflammatoire induit par la destruction cellulaire va promouvoir une réaction inflammatoire amplifiée par le stress oxydatif et médiée par des cytokines telles que le $TNF\alpha$ et l'interleukine-6 (IL-6). L'intensité et le caractère auto-entretenu de cette cascade inflammatoire peuvent faire évoluer la situation d'une phase latente paucisymptomatique à une phase exsudative avec œdème pulmonaire, dépôt intra-alvéolaire de matériel hyalin et desquamation cellulaire causant un collapsus alvéolaire et correspondant cliniquement à la PpR. Cette phase survient typiquement 1 à 3 mois après l'exposition aux rayons. La persistance de l'état inflammatoire stimule la prolifération de fibroblastes qui, selon son degré d'intensité et sa durée, va

mener soit vers une phase de résolution, soit vers une transformation des fibroblastes en myofibroblastes et donc à la fibrose.

CLASSIFICATION DES TOXICITÉS RADIQUES PULMONAIRES

Pneumopathie radique

Les dommages pulmonaires postradiques touchent jusqu'à 60% des patients irradiés.^{14,16,17} Parmi ceux-ci, 80% restent asymptomatiques. Les 20% restant développent une PpR se manifestant par une dyspnée avec toux sèche, accompagnée ou non de symptômes généraux, survenant typiquement dans les 6 mois suivant l'irradiation. Parmi eux, 80% n'auront pas de limitation dans les activités de la vie quotidienne. Une insuffisance respiratoire et la nécessité d'une oxygénothérapie peuvent se développer pour 3% des cas.¹⁴ Le scanner thoracique montre initialement une ou plusieurs plages en verre dépoli et/ou une ou plusieurs condensations limitées au champ d'irradiation, ceci accompagné ou non d'un épanchement pleural ipsilatéral¹⁷⁻²⁰ (figures 2 à 4).

Fibrose postradique

Les atteintes fibrosantes surviennent chez 26% des patients irradiés. Parmi ceux-ci, 45% des patients restent asymptomatiques, 45% présentent une dyspnée sans limitation des activités de la vie quotidienne et sans nécessité d'oxygénothérapie, et 10% nécessitent une oxygénothérapie.¹⁴ Elles peuvent être évaluées selon la classification radiologique de Koenig, qui décrit une atteinte fibrosante typique (consolidation, perte de volume, bronchiectasies de traction), une atteinte mimant une masse pulmonaire (consolidation focale

FIG 2 Évolution tomodensitométrique favorable d'une pneumopathie radique

La séquence d'images montre la survenue d'une pneumopathie radique (PpR) de grade 3 après SBRT évoluant vers une résolution.

A. Scanner thoracique deux mois après SBRT, la flèche rouge indique le nodule para-aortique irradié, sans infiltrat visible; B. Scanner thoracique 5 mois après SBRT, avec apparition d'opacités étendues dans les lobes supérieur et inférieur gauches, motivant l'instauration d'une corticothérapie; C. Scanner thoracique 9 mois après la SBRT et 4 mois après le début de la corticothérapie, montrant la régression de l'infiltrat.

SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy, radiothérapie stéréotaxique.

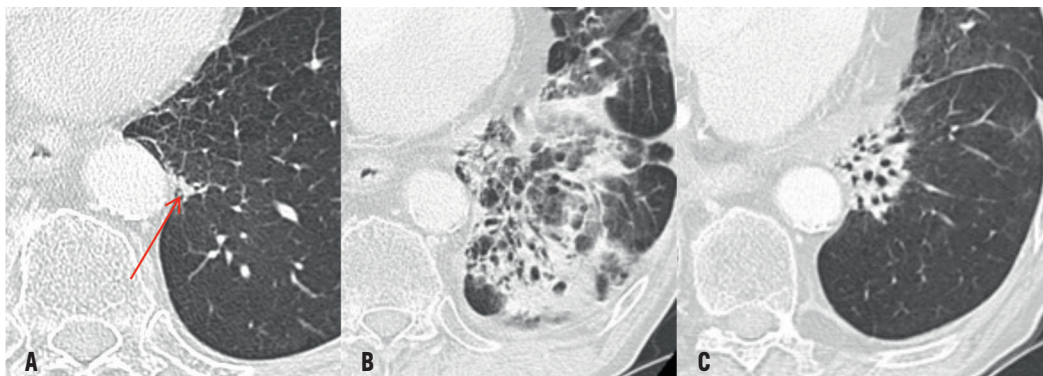
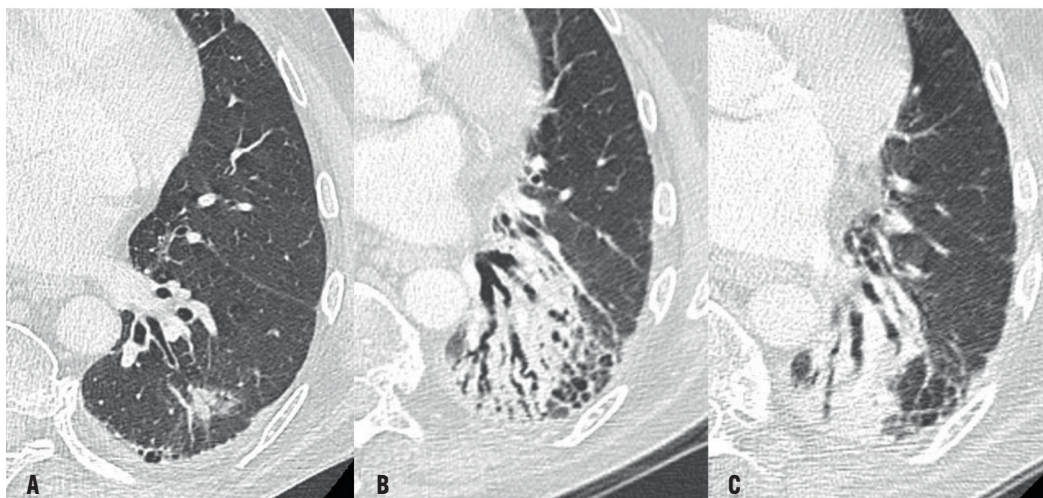


FIG 3 Évolution tomodensitométrique défavorable d'une pneumopathie radique

La séquence d'images montre une pneumopathie radique (PpR) de grade 1 après SBRT évoluant vers la fibrose.

A. Scanner thoracique 1 mois après SBRT, illustrant le nodule cible sans infiltrat pulmonaire visible; B. Scanner thoracique 4 mois après la SBRT, montrant l'extension maximale d'infiltrats radio-induits; C. Scanner thoracique 8 mois après la SBRT, montrant la rétraction de l'infiltrat, avec persistance des bronchiectasies de traction et perte de volume pulmonaire.

SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy, radiothérapie stéréotaxique.



limitée autour de la tumeur) ou encore un aspect cicatriciel (opacité linéaire associée à une perte de volume dans la région irradiée).²⁰⁻²²

Pneumonie organisée postradique

La pneumonie organisée a été décrite initialement dans les suites de la radiothérapie pour le cancer du sein mais elle a aussi été décrite dans le cadre de la SBRT du cancer pulmonaire comme étant une anomalie radiologique dynamique qui s'étend souvent en dehors du champ d'irradiation.²³ Cela peut être accompagné ou non de symptômes respiratoires et concerne < 5% des patients irradiés.²³⁻²⁵ Il s'agit d'une complication tardive qui survient 6 à 24 mois après la radiothérapie.

FACTEURS DE RISQUE DE TOXICITÉS RADIQUES PULMONAIRES

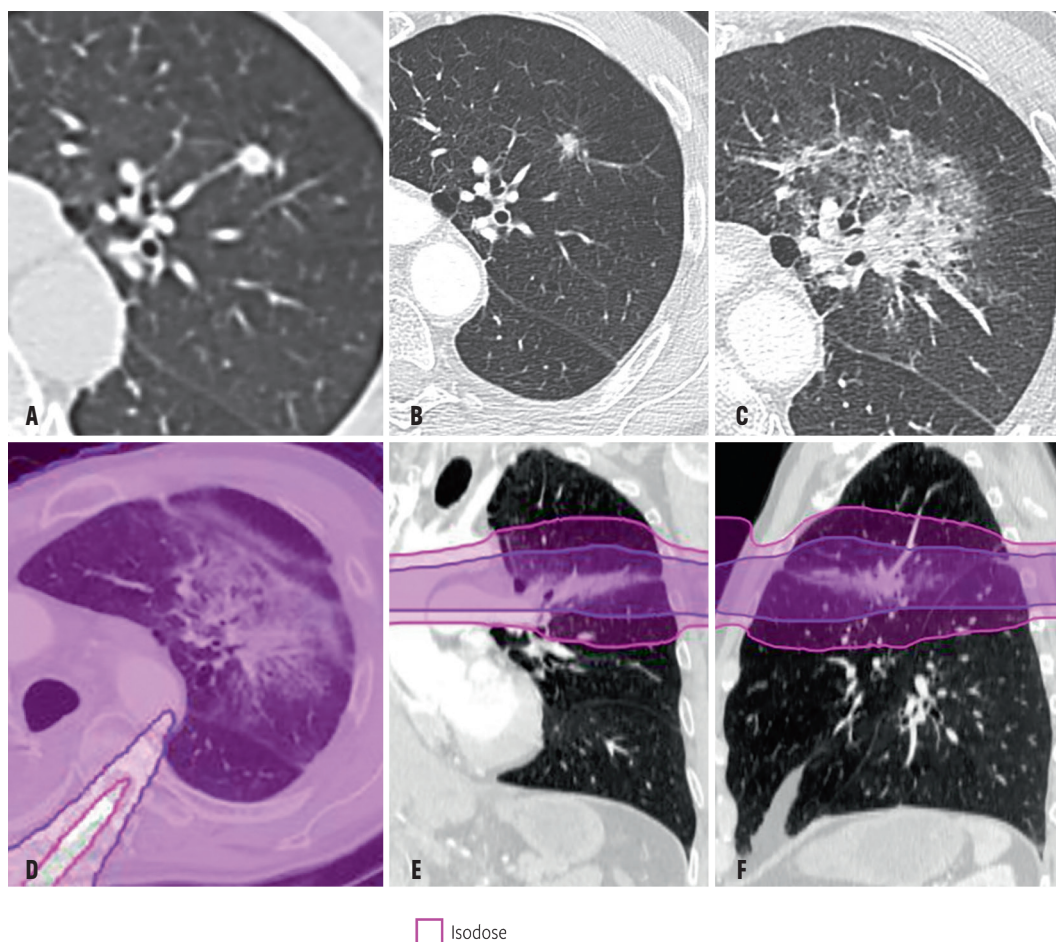
De nombreux facteurs ont été étudiés pour essayer de mieux reconnaître les patients à risque de développer une atteinte postradique significative. Ils sont résumés dans le **tableau 1**.

Facteurs liés au patient

Les femmes seraient plus à risque du fait que le volume pulmonaire des femmes est généralement plus petit, amenant à une proportion irradiée du poumon significativement plus grande. La prévalence d'atteintes auto-immunes pouvant favoriser la radiotoxicité est aussi plus élevée chez les femmes.^{26,27}

FIG 4 Champ d'irradiation

La figure montre la relation entre le champ d'irradiation et l'extension d'une pneumopathie radique (PpR). A. Scanner thoracique avant la SBRT montrant la néoplasie pulmonaire; B. Scanner thoracique 2 mois après la radiothérapie, sans infiltrat visible; C. Scanner thoracique 6 mois après la radiothérapie avec apparition d'un infiltrat pulmonaire; D, E et F. Scanner thoracique (coupes axiale, coronale et sagittale, respectivement) 6 mois après la SBRT montrant un infiltrat limité au champ d'irradiation. SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy, radiothérapie stéréotaxique.



Plusieurs études montrent que le risque de développer une atteinte pulmonaire postradique augmente chez les patients de plus de 65 ans et qui remplissent des critères de fragilité.^{28,29}

Les pathologies pulmonaires induites par le tabagisme sont en elles-mêmes des facteurs de risque de développer un cancer pulmonaire et donc éventuellement des complications postradiques.³⁰ La bronchopathie obstructive chronique (BPCO) est présente chez 40 à 70% des patients atteints d'une néoplasie pulmonaire. Elle s'avère être un facteur pronostique de mortalité.³¹ L'emphysème en tant que tel est lui aussi associé à un risque augmenté de PpR.

Les pathologies pulmonaires interstitielles sont associées à un risque augmenté de PpR.³² Une atteinte interstitielle subclinique préexistante ne semble toutefois pas être un facteur de risque significatif pour le développement d'une PpR modérée/sévère après une SBRT, bien que cette modalité de traitement n'épargne pas des atteintes étendues voire controlatérales.³³

Les particularités génétiques touchant aux gènes de réplication et réparation de l'ADN, de l'inflammation et de la réponse au stress oxydatif peuvent aussi moduler l'étendue d'une atteinte postradique.³⁴ Néanmoins, la compréhension de ces particularités doit encore être explorée afin de conduire à une médecine de précision à même de mieux définir les patients les plus à risque de développer une telle complication.³⁵

Facteurs liés à la tumeur

Les lésions touchant les plages pulmonaires moyennes et inférieures sont plus sujettes au développement d'atteinte postradique, du fait d'une plus grande amplitude de mouvement liée à la respiration dans ces régions, et donc d'une plus grande portion de parenchyme sain autour de la lésion irradiée lorsque le traitement est délivré en respiration libre.²⁷

Le volume de la tumeur entre aussi en compte car plus il est grand et plus la marge d'erreur autour de la lésion ciblée le sera. Le volume de parenchyme sain compris dedans sera donc également plus important.³⁶

TABLEAU 1

Facteurs de risque pour développer une PpR

PD1 : Programmed cell death protein 1 ; PD-L1 : Programmed cell death 1 ligand 1 ; PpR : pneumopathie radique ; SBRT : Stereotactic Body Radiation Therapy, radiothérapie stéréotaxique.

	Caractéristiques	Remarques
Patient	Âge ≥ 65 ans	Atteinte auto-immune
	Pneumopathie préexistante	Atteinte interstitielle, BPCO
Tumeur	Localisations basales ou sous-pleurales	-
	Volume	Augmentation du risque avec la taille
	Génétique	Mutation entravant la réparation de l'ADN, favorisant la survie ou l'inflammation
Traitement systémique	Chimiothérapies	Toute substance
	Immunothérapies	Anti-PD1, anti-PDL1 et anti-CTLA-4
	Thérapies ciblées	Inhibiteurs de tyrosine kinase et autres
Radiothérapie	Technique	Diminution du risque si SBRT
	Dose totale délivrée	> 20 Gy de dose moyenne administrée au poumon
Administration	Séquentielle	Chimiothérapie puis radiothérapie

Facteurs externes

Les agents chimiothérapeutiques ont des propriétés de radiosensibilisation, que leur administration soit concomitante à la radiothérapie ou séquentielle. Une exposition séquentielle semble associée à un risque plus élevé de développer une PpR.²⁸ Les substances le plus souvent associées sont les taxanes, le cyclophosphamide, la doxorubicine, la mitomycine C, la gemcitabine, l'irinotécan et les anti-VEGF.³⁷

Les thérapies ciblées basées sur les inhibiteurs de tyrosine kinases, indiquées dans le traitement des CPNPC avec mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) pathogène, semblent aussi associées à la survenue de PpR si elles sont combinées à la radiothérapie, bien que des données robustes manquent.³⁸

L'immunothérapie est devenue un pilier central de la prise en charge des tumeurs solides, dont le CPNPC. Elle est employée seule ou en combinaison avec des chimiothérapies classiques ou la radiothérapie, amenant un effet synergique.³⁹ Cette modulation du système immunitaire peut conduire à des atteintes d'organe immuno-médiées, notamment pulmonaire, qui pourront être exacerbées par la radiothérapie via un effet d'hyperactivation des lymphocytes T. La toxicité pulmonaire de l'immunothérapie touche alors préférentiellement les zones pulmonaires préalablement irradiées.⁴⁰

Facteurs liés aux paramètres dosimétriques

Pour être validé et délivré, un traitement de radiothérapie doit respecter un certain nombre de paramètres relatifs à la délivrance de la dose dans un volume donné, dits contraintes dosimétriques. Ces contraintes diffèrent selon que l'on

procède à un traitement normofractionné (c'est-à-dire dans le cadre d'une radiochimiothérapie concomitante d'un carcinome pulmonaire localement avancé) ou un traitement hypofractionné (c'est-à-dire radiothérapie stéréotaxique d'un carcinome localisé ou oligométastatique).

Dans le cadre d'une radiothérapie normofractionnée, les contraintes usuellement respectées sur l'ensemble des deux poumons sont : une fraction de volume pulmonaire recevant moins de 20 Gy (V20) < 30 à 35%, une fraction de volume pulmonaire recevant moins de 30 Gy (V30) < 20%, une fraction de volume pulmonaire recevant moins de 5 Gy (V5) < 60% et une dose moyenne aux poumons < 15 à 20 Gy.^{41,42}

Dans le cadre d'une radiothérapie stéréotaxique, les paramètres dosimétriques étudiés reprennent ceux d'une radiothérapie conventionnelle. Cependant les contraintes de dose à respecter dépendent du nombre de fractions administrées (1 à 8 séances) et seront d'autant plus restrictives que le nombre de séances est faible, prenant en compte l'effet biologiquement non linéaire d'une augmentation de la dose par séance au sein d'un tissu sain pulmonaire.^{41,42} Le respect de contraintes de doses permet de minimiser le risque de toxicité.

Cependant, des compromis quant au respect de ces contraintes peuvent être discutés, au cas par cas, selon la situation clinique du patient et du rapport bénéfices/risques, tel que l'irradiation décompressive d'une volumineuse lésion pulmonaire symptomatique chez un patient avec une espérance de vie limitée.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

L'éventail des manifestations cliniques d'une PpR est large. Ces atteintes peuvent être paucisymptomatiques avec des symptômes généraux aspécifiques tels qu'un état fébrile ou une asthénie dans les formes légères. Elles peuvent être plus importantes et causer une toux, une dyspnée ou une insuffisance respiratoire hypoxémique allant jusqu'à la défaillance respiratoire. Cette dernière peut s'installer rapidement dans les formes aiguës ou alors se développer de manière insidieuse. Les signes qui en découlent dans les formes sévères peuvent être une tachypnée, une cyanose, voire une défaillance cardiaque droite.²

Le diagnostic différentiel à considérer dépendra des antécédents du patient. Il doit toujours comprendre une infection respiratoire, dont la probabilité prétest sera à moduler en fonction de la vitesse de survenue des symptômes. En cas d'atteinte clinique symptomatique et notamment d'insuffisance respiratoire hypoxémique, une documentation microbiologique formelle par une analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) ciblé permettra notamment de renforcer ou d'infirmer une hypothèse infectieuse. Les anomalies radiologiques évocatrices préalablement abordées sont également une aide diagnostique et permettent d'orienter le diagnostic différentiel.

Traitement

Une fois l'hypothèse d'une atteinte postradique retenue, sa sévérité est stratifiée. Plusieurs échelles de gradation des

présentations cliniques ont été développées afin de déterminer un pronostic, guider la prise en charge initiale et évaluer la réponse aux mesures thérapeutiques.^{43,44} Celle que nous retenons ici est la Common Terminology Criteria for Adverse Events en version 5.0 (figure 5).⁴⁵

Dans les formes légères avec atteinte radiologique isolée, correspondant à un grade 1, le report du traitement oncologique doit être discuté, en plus d'une surveillance clinique fonctionnelle et radiologique environ hebdomadaire. En cas d'apparition de symptômes légers à modérés tels qu'une dyspnée, une toux ou une douleur thoracique, le traitement oncologique doit être interrompu et une corticothérapie systémique (1 mg/kg/jour de prednisone) doit être débutée, pour autant qu'une infection soit raisonnablement exclue. Rappelons qu'il est recommandé pour toute corticothérapie systémique à une dose > 15 mg/jour pendant plus de 15 jours

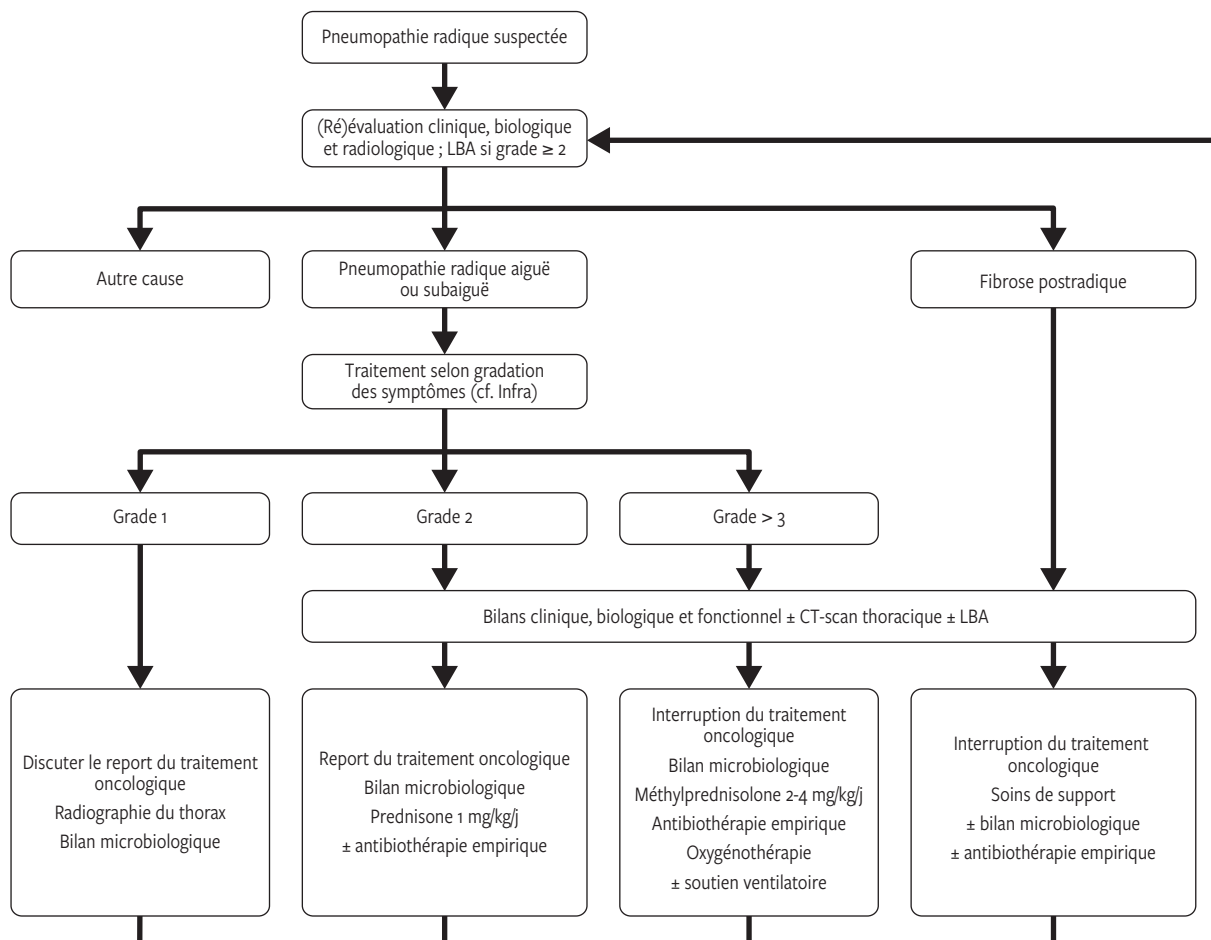
de l'accompagner d'une prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* ainsi que d'une substitution vitamino-calcique.

Si une insuffisance respiratoire se développe, une hospitalisation devient nécessaire pour assurer un soutien respiratoire avec une oxygénothérapie, effectuer un bilan complémentaire comprenant un scanner thoracique, une culture d'expectorations, voire un prélèvement profond par bronchoscopie. Une antibiothérapie empirique sera proposée dans l'attente des résultats microbiologiques.

Dans tous les cas, le sevrage des corticoïdes devra être progressif, et d'autant plus lent que la présentation est sévère. Le schéma de sevrage de la corticothérapie reste toutefois empirique, sans qu'aucun n'ait été validé par un essai randomisé et contrôlé. Selon l'atteinte initiale, un plateau de 2 à 4 semaines au dosage initial est conseillé avant un sevrage progressif sur

FIG 5 Schéma de prise en charge d'une toxicité postradique

Selon gradation par la classification CTCAE version 5.0.
LBA: lavage bronchoalvéolaire; PpR : pneumopathie radique.



CTCAE v.5.0	Grade 0	Pas de changement radiologique
	Grade 1	Asymptomatique, anomalies radiologique uniquement
	Grade 2	Symptomatique sans impact sur la vie quotidienne
	Grade 3	Symptomatique avec impact sur la vie quotidienne, nécessité d'oxygénothérapie
	Grade 4	Menace du pronostic vital, nécessité d'un soutien ventilatoire
	Grade 5	Décès

2 ou 3 mois.⁴⁶ Si la présentation clinique évoque une composante de pneumonie organisée, le sevrage se fera plus progressivement pour s'étaler sur 4 à 6 mois.^{47,48} Durant l'entier du traitement, une réévaluation régulière, particulièrement centrée sur l'évolution des symptômes, est nécessaire. Toute récurrence des symptômes devra inciter à reprendre le dernier dosage efficace de corticoïdes. Au-delà de 2 mois de traitement, ou en cas de rebond lors du sevrage, un traitement d'épargne cortisonique, par exemple par azathioprine, peut être discuté.⁴⁹

Suivi de la réponse au traitement

Les paramètres de suivi sont d'abord cliniques, en déterminant l'évolution des symptômes. Le suivi fonctionnel s'effectue par la mesure de la capacité vitale forcée et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone,⁵⁰ dont la documentation initiale avant tout traitement permettra d'objectiver l'évolution. Le suivi radiologique est aussi nécessaire sur une base au moins trimestrielle, en se calant sur le schéma de suivi oncologique du cancer pulmonaire.

CONCLUSION

Les pneumopathies radiques (PrP) sont une complication fréquente de la radiothérapie thoracique. Elles touchent 60% des patients irradiés, dont 20% deviennent symptomatiques et 26% auront une évolution fibrosante. Les évolutions techniques telle que la radiothérapie stéréotaxique ont permis de réduire leur incidence de moitié par rapport aux techniques

«standard». Les traitements systémiques et notamment certaines chimiothérapies, qui ont des effets synergiques avec la radiothérapie, favorisent les PpR. La présentation clinique peut être aiguë ou plus insidieuse, allant de symptômes généraux peu spécifiques jusqu'à un tableau de détresse respiratoire. Un bas seuil de suspicion est nécessaire et la survenue de symptômes respiratoires doit conduire à réaliser un bilan clinique, fonctionnel, radiologique et, selon la gravité, éventuellement endoscopique, pour préciser le diagnostic différentiel et déterminer l'indication à une corticothérapie. Un suivi rapproché, basé sur un partenariat resserré entre oncologue, radiothérapeute, pneumologue, médecin traitant et patient est nécessaire afin d'assurer une prise en charge de qualité.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'identification des facteurs de risque des pneumopathies radiques (PpR) est primordiale
- La sévérité d'une PpR doit être évaluée et une infection doit être écartée par bronchoscopie pour les grades ≥ 2 (CTCAE)
- Le traitement d'une PpR repose sur une corticothérapie prolongée

1 Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH, et al. Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: Dose-volume correlates. *Int J Radiat Oncol.* 2007 Feb;67(2):410-6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.030.

2 **Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest.* 2019 Jul;156(1):150-62. DOI: 10.1016/j.chest.2019.03.033.

3 Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med.* 2021 Jan;21(1):9. DOI: 10.1186/s12890-020-01376-4.

4 Dingemans AMC, Früh M, Ardizzone A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Jul;32(7):839-53. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.03.207.

5 Liu HH, Balter P, Tutt T, et al. Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2007 Jun;68(2):531-40. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.066.

6 *Casutt A, Kinj R, Ozsahin EM, et al. Fiducial markers for stereotactic lung radiation therapy: review of the transthoracic, endovascular and endobronchial approaches. *Eur Respir Rev.* 2022 Jan;31(163):210149. DOI: 10.1183/16000617.0149-2021.

7 Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, et al.

The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat.* 2010 Oct;9(5):433-52. DOI: 10.1177/153303461000900502.

8 El Shafie RA, Tonndorf-Martini E, Schmitt D, et al. Single-Isocenter Volumetric Modulated Arc Therapy vs. CyberKnife M6 for the Stereotactic Radiosurgery of Multiple Brain Metastases. *Front Oncol.* 2020 May;10:568. DOI: 10.3389/fonc.2020.00568.

9 Fox T, Simon EL, Elder E, Riffenburgh RH, Johnstone PAS. Free breathing gated delivery (FBGD) of lung radiation therapy: Analysis of factors affecting clinical patient throughput. *Lung Cancer.* 2007;56:69-75. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.11.019.

10 Purdie TG, Bissonnette JP, Franks K, et al. Cone-beam computed tomography for on-line image guidance of lung stereotactic radiotherapy: localization, verification, and intrafraction tumor position. *Int J Radiat Oncol.* 2007 May;68(1):243-52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.022.

11 Durham AD, Lovis A, Simons J, et al. Percussion assisted radiation therapy in Hodgkin lymphoma allows a marked reduction in heart dose. *Radiother Oncol.* 2020 Nov;152:163-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.11.009.

12 Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, et al. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2016 Sep;11(1):115. doi: 10.1186/s13014-016-

0693-8.

13 Zhao J, Yorke ED, Li L, et al. Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. *Int J Radiat Oncol.* 2016 Aug;95(5):1357-66. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.024.

14 **Le Reun E, Casutt A, Durham A, et al. Lung stereotactic radiation therapy: intercomparison of irradiation devices in terms of outcome and predictive factors. *Cancer/Radiothérapie.* 2022 Aug;S1278-3218(22)00100-7; DOI: 10.1016/j.canrad.2022.05.003.

15 Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, et al. Radiation-induced lung toxicity – cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat Oncol.* 2020 Sep;15(1):214. DOI: 10.1186/s13014-020-01654-9.

16 Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Dosimetric predictors of radiation-induced lung injury in stereotactic body radiation therapy. *Acta Oncol.* 2009;48(4):571-7. DOI: 10.1080/02841860802520821.

17 Ikezoe J, Takashima S, Morimoto S, et al. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *Am J Roentgenol.* 1988 Apr;150(4):765-70. DOI: 10.2214/ajr.150.4.765.

18 Linda A, Trovo M, Bradley JD. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: A timeline and pattern of CT changes. *Eur J Radiol.* 2011 Jul;79(1):147-54. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.10.029.

19 Huang K, Dahele M, Senan S, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR) – Can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2012 Mar;102(3):335-42. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.12.018.

20 **Thomas R, Chen Y-H, Hatabu H, et al. Radiographic patterns of symptomatic radiation pneumonitis in lung cancer patients: Imaging predictors for clinical severity and outcome. *Lung Cancer.* 2020 Jul;145:132-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.03.023.

21 Arcangeli S, Agolli L, Portalone L, et al. Patterns of CT lung injury and toxicity after stereotactic radiotherapy delivered with helical tomotherapy in early stage medically inoperable NSCLC. *Br J Radiol.* 2015 Apr;88(1048):20140728. DOI: 10.1259/bjr.20140728.

22 Koenig TR, Munden RF, Erasmus JJ, et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy. *Am J Roentgenol.* 2002 Jun;178(6):1383-8. DOI: 10.1259/ajr.178.6.1781383.

23 Murai T, Shibamoto Y, Nishiyama T, et al. Organizing pneumonia after stereotactic ablative radiotherapy of the lung. *Radiat Oncol.* 2012 Aug;7:123. DOI: 10.1186/1748-717X-7-123.

24 Casutt A, Bouchaab H, Beigelman-Au-

- bry C, et al. Stereotactic body radiotherapy with helical TomoTherapy for medically inoperable early stage primary and second-primary non-small-cell lung neoplasm: 1-year outcome and toxicity analysis. *Br J Radiol.* 2015 May;88(1049):20140687. DOI: 10.1259/bjr.20140687.
- 25 Ochiai S, Nomoto Y, Yamashita Y, et al. Radiation-induced organizing pneumonia after stereotactic body radiotherapy for lung tumor. *J Radiat Res (Tokyo).* 2015 Nov;56(6):904-11. DOI: 10.1093/jrr/rrv049.
- 26 Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2000 Aug;48(1):89-94. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00648-9.
- 27 Kong F-M (Spring), Wang S. Nondosimetric Risk Factors for Radiation-Induced Lung Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2015 Apr;25(2):100-9. doi: 10.1016/j.semradonc.2014.12.003.
- 28 *Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol.* 2012 Nov;51(8):975-83. DOI: 10.3109/0284186X.2012.718093.
- 29 Franco I, Chen Y-H, Chipidza F, et al. Use of frailty to predict survival in elderly patients with early stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *J Geriatr Oncol.* 2018 Mar;9(2):130-37. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.09.002.
- 30 Monson JM, Stark P, Reilly JJ, et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer.* 1998 Mar;82(5):842-50.
- 31 Kimura T, Togami T, Takashima H, et al. Radiation pneumonitis in patients with lung and mediastinal tumours: a retrospective study of risk factors focused on pulmonary emphysema. *Br J Radiol.* 2012 Feb;85(1010):135-41. DOI: 10.1259/bjr/32629867.
- 32 Lee YH, Kim YS, Lee SN, et al. Interstitial Lung Change in Pre-radiation Therapy Computed Tomography Is a Risk Factor for Severe Radiation Pneumonitis. *Cancer Res Treat.* 2015 Oct;47(4):676-86. DOI: 10.4143/crt.2014.180.
- 33 *Yamaguchi S, Ohguri T, Ide S, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors in patients with subclinical interstitial lung disease: The potential risk of extensive radiation pneumonitis. *Lung Cancer.* 2013 Nov;82(2):260-5. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.08.024.
- 34 Akulevich NM, Saenko VA, Rogounovitch TI, et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun;16(2):491-503. DOI: 10.1677/ERC-08-0336.
- 35 Andreassen CN, Schack LMH, Laursen LV, et al. Radiogenomics – current status, challenges and future directions. *Cancer Lett.* 2016 Nov;382(1):127-36. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.035.
- 36 Ren C, Ji T, Liu T, et al. The risk and predictors for severe radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with thoracic reirradiation. *Radiat Oncol.* 2018 Apr;13(1):69. DOI: 10.1186/s13014-018-1016-z.
- 37 Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, et al. Radiation Pulmonary Toxicity: From Mechanisms to Management. *Semin Radiat Oncol.* 2010 Jul;20(3):201-7. DOI: 10.1016/j.semradonc.2010.01.010.
- 38 Suh CH, Park HS, Kim KW, et al. Pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor: Meta-analysis of 153 cohorts with 15,713 patients. *Lung Cancer.* 2018 Sep;123:60-69. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.06.032.
- 39 Voong KR, Naidoo J, Ettinger DS. The next frontier in non-small cell lung cancer: synergizing radiation therapy and immune checkpoint blockade. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* 2017 Aug;15(8):615-25.
- 40 Pozzessere C, Bouchaab H, Jumeau R, et al. Relationship between pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitors and the underlying parenchymal status: a retrospective study. *ERJ Open Res.* 2020 Mar;6(1):00165-2019. DOI: 10.1183/23120541.00165-2019.
- 41 Khalifa J, Lerouge D, Le Péchoux C, et al. Radiotherapy for primary lung cancer. *Cancer/Radiothérapie.* 2022 Feb-Apr;26(1-2):231-43. DOI: 10.1016/j.canrad.2021.11.005.
- 42 Noël G, Antoni D. Organs at risk radiation dose constraints. *Cancer/Radiothérapie.* 2022 Feb-Apr;26(1-2):59-75. DOI: 10.1016/j.canrad.2021.11.001.
- 43 *Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol.* 1995 Mar;31(5):1341-6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
- 44 *Green S, Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs.* 1992 Nov;10(4):239-53. DOI: 10.1007/BF00944177.
- 45 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017. *US Dep Health Hum Serv.* 2017.
- 46 Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med.* 2017 Jun;38(2):201-8. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.12.004.
- 47 Raghun G, Meyer KC. Cryptogenic organising pneumonia: current understanding of an enigmatic lung disease. *Eur Respir Rev.* 2021 Aug;30(161):210094. DOI: 10.1183/16000617.0094-2021.
- 48 Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. *The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"PP).* *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162(2 Pt 1):571-7.
- 49 McCarty MJ, Lillis P, Vukelja SJ. Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest.* 1996 May;109(5):1397-400. DOI: 10.1378/chest.109.5.1397.
- 50 *Aso S, Navarro-Martin A, Castillo R, et al. Severity of radiation pneumonitis, from clinical, dosimetric and biological features: a pilot study. *Radiat Oncol.* 2020 Oct;15(1):246. DOI: 10.1186/s13014-020-01694-1.

* à lire
** à lire absolument