

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2015-2016

N° 052

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Oncologie-Radiothérapie

par

Mélanie Doré  
née le 16 septembre 1983

---

Présentée et soutenue publiquement le 8 janvier 2016

---

**Radiothérapie stéréotaxique tri-fractionnée post-opératoire des métastases  
cérébrales uniques : analyse rétrospective de 95 patients.**

---

Président : Monsieur le Professeur Marc-André Mahé

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur François Thillays

## Remerciements

### **A Monsieur le Professeur Marc-André Mahé**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci de votre enseignement et vos conseils bienveillants. Merci de votre disponibilité et de la confiance que vous m'avez accordée durant ces années d'internat. J'ai été heureuse de participer à la vie de votre service et espère y apporter ma contribution en tant que chef de clinique.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Jacques Mazon**

Merci d'avoir accepté de faire le déplacement pour participer à ce jury, d'apporter vos compétences et votre expérience pour juger ce travail. J'ai découvert la radiothérapie à travers votre livre en tant que manipulatrice et je ne cesse d'apprendre de cette spécialité depuis.

### **A Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna**

Je vous témoigne ma reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail de thèse et vous remercie pour l'accueil au sein de votre service.

### **A Monsieur le Docteur Stéphane-André Martin**

Solliciter tes compétences pour juger ce travail m'a semblé une évidence, merci d'avoir accepté. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta patience pour transmettre tes connaissances.

### **A Monsieur le Docteur François Thillays**

Je te remercie de m'avoir fait confiance en acceptant de diriger ce travail, de m'avoir guidé dans mes débuts, d'avoir aiguisé ma curiosité et affuté mon esprit critique. Ta rigueur et ta connaissance de la radiothérapie m'ont aidé à apprendre mon métier et ton humanité m'a appris à l'aimer.

Au Docteur Loïc Campion, merci pour ta disponibilité et ton éclairage sur la complexité des statistiques.

Au Docteur Gregory Delpon, merci pour ton aide précieuse à la réalisation de ce travail.

Au Docteur Maud Aumont, merci pour ta bienveillance et tes nombreux conseils.

Au Docteur Etienne Bardet, merci pour le temps passé à transmettre votre savoir et partager votre expérience. Vos séances pédagogiques sont tellement enrichissantes.

Aux Docteur Magali Le Blanc, Docteur Augustin Mervoyer, Docteur Stéphane Supiot, Docteur Emmanuel Rio, Docteur Nadia Wiazzane, et Docteur Charlotte Demoor, merci à vous pour le partage de vos expériences professionnelles et vos nombreux conseils.

A l'ensemble de mes co-internes, avec qui j'ai tant partagé. Merci tout particulièrement à Emmanuel, Karen, Florence, Laureline.

A Marie, merci pour ton soutien incontestable et ton efficacité redoutable. Ta bonne humeur est un exemple à suivre.

A l'ensemble des médecins, dosimétristes, secrétaires, manipulateurs et infirmières du service de radiothérapie de l'ICO de Nantes, merci pour votre patience et votre bonne humeur. C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

A l'ensemble de l'équipe d'oncologie médicale de l'ICO de Nantes, et particulièrement aux infirmières et aides-soignantes, merci pour votre collaboration précieuse pendant ces nombreuses heures de garde.

Au Docteur Patrice Cellier et à toute l'équipe du service de radiothérapie de l'ICO d'Angers, merci pour votre accueil.

Aux équipes d'oncologie et de radiothérapie de la Roche sur Yon, merci pour votre dynamisme et votre bonne humeur durant ces 2 semestres passés parmi vous.

Au Docteur Myriam Ricaud et à l'ensemble du service de radiologie de l'ICO de Nantes, merci pour votre accueil et votre disponibilité.

A Caroline Rousseau, Stéphane Supiot (une nouvelle fois), Jean-Pierre Guédon, et Ludovic Ferrer, merci pour vos bonnes idées et votre disponibilité dans la réalisation de mon travail de master.

A Emma, amie fidèle. Pour tous ces bons moments et ces fous rires partagés... « Je me souviens ». Merci d'être là depuis la P2, je te confie une nouvelle mission pour cette année !

A Marie, Léa, Carine et Carole... L'année du concours d'internat n'aurait pas eu la même saveur sans vous !

A mes amis, Hélène, Dipika, Benjamin, Caro, Clément, Christophe, Chloé, Manuela... Merci pour les beaux moments partagés ensemble et pour les futures à venir...

A Mémé, tu ne liras probablement pas cette thèse, mais je sais à quel point tu es fière. Si je suis « volontaire » comme tu dis souvent, je crois que c'est héréditaire...

A mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel. Vous m'avez transmis la valeur des choses simples qui font de moi ce que je suis aujourd'hui et je vous en remercie. Votre capacité à enchaîner les projets me rendra toujours admirative.

A Adeline et Jean-Ba, grandir à vos côtés est pour moi une grande fierté. Merci de ce que vous êtes !

A ma filleule Juliette, à qui j'aurais peut-être un jour l'occasion de transmettre mes fiches ! A sa sœur Capucine et Jean-Charles leur super papa...

A Jean-Yves, merci pour la relecture de ce travail, et pour le reste...

A Xavier, merci de m'avoir soutenu tout au long de ces années d'internat. Je mesure la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés. Merci pour ta patience, ta joie de vivre et pour tous ces instants partagés qui n'appartiennent qu'à nous...

A Joséphine, ma merveilleuse petite fille, et au bonheur d'être ta maman...J'espère t'apporter autant de joie que tu nous en procure chaque jour à te voir grandir.

## Table des matières

Abréviations .....	- 8 -
I. Introduction .....	- 10 -
A. Epidémiologie des métastases cérébrales .....	- 10 -
1. Métastases cérébrales des cancers broncho-pulmonaires .....	- 10 -
2. Métastases cérébrales des cancers du sein .....	- 10 -
3. Métastases cérébrales de mélanome .....	- 11 -
4. Métastases cérébrales d'autres histologies .....	- 11 -
B. Scores pronostiques .....	- 12 -
C. Modalités thérapeutiques .....	- 13 -
1. Chirurgie .....	- 13 -
2. Radiothérapie .....	- 15 -
D. Objectifs de l'étude .....	- 18 -
II. Patients et méthode .....	- 19 -
A. Population .....	- 19 -
B. Traitement chirurgical .....	- 19 -
C. Radiothérapie .....	- 20 -
D. Suivi .....	- 23 -
E. Analyse statistique .....	- 24 -
1. Analyse descriptive .....	- 24 -
2. Analyse comparative .....	- 24 -
III. Résultats .....	- 26 -
A. Caractéristiques des patients .....	- 26 -

B.	Caractéristiques des traitements.....	- 28 -
C.	Suivi médian .....	- 28 -
D.	Contrôle local.....	- 28 -
E.	Contrôle cérébral et traitement de rattrapage.....	- 31 -
F.	Survie globale .....	- 32 -
G.	Radionécrose .....	- 33 -
1.	Taux de radionécrose.....	- 33 -
2.	Facteurs de risque de radionécrose .....	- 37 -
IV.	Discussion .....	- 39 -
A.	Contrôle local.....	- 39 -
1.	Taux de contrôle local .....	- 39 -
2.	Facteurs prédictifs de récurrence locale.....	- 40 -
B.	Risque de rechute cérébrale et lepto-méningée.....	- 45 -
C.	Toxicité faible et spécifique de ce traitement.....	- 46 -
1.	Diagnostic de la radionécrose par imagerie multimodale.....	- 46 -
2.	Taux de radionécrose variable dans la littérature .....	- 48 -
3.	Facteurs de risque de radionécrose .....	- 50 -
4.	Traitement chirurgical de la radionécrose .....	- 54 -
D.	Fonction neurocognitive .....	- 54 -
V.	Conclusion .....	- 57 -
VI.	Annexes.....	- 58 -
VII.	Bibliographie .....	- 62 -

## Abréviations

ADC	Coefficient de Diffusion Apparent
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBV	Cerebral Blood Volume
CTV	Clinical Target Volume
COWA	Controlled Oral Word Association
Dmoy	Dose moyenne
DS-GPA	Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment
D2%	Dose reçue par 2% du volume
D98%	Dose reçue par 98% du volume
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<sup>18</sup> FDG	<sup>18</sup> Fluoro Desoxy Glucose
<sup>18</sup> FET	<sup>18</sup> Fluoro-éthyl-thyrosine
<sup>18</sup> F-DOPA	<sup>18</sup> Fluoro-dopamine
GTV	Gross Tumor Volume
GPA	Graded Prognostic Assessment
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HRQOL	Health Related Quality Of Life
HTLV	Hopkins Verbal Learning Test
IC	Indice de Conformation

IDP	Isodose de Prescription
IG	Indice de Gradient
IH	Index d'Homogénéité
IPE	Irradiation Pan-Encéphalique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MMSE	Mini Mental State Examination
RC	Radiochirurgie
RHCS	Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques
RN	Radionécrose
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapeutic Oncology Group
SIR	Score Index for Radiosurgery in brain metastases
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TMT	TrailMaking Test
TPS	Treatment Planning System
VI	Volume de l'isodose
V <sub>x</sub>	Volume de tissu cérébral recevant x Gy

## I. Introduction

### A. Epidémiologie des métastases cérébrales

Les métastases cérébrales représentent la majorité des tumeurs intracrâniennes. Leur incidence croissante est liée, d'une part, à l'usage plus fréquent des examens neuroradiologiques dans le bilan diagnostique et le suivi des patients et, d'autre part, à l'efficacité croissante des traitements systémiques. Bien que tout cancer puisse se compliquer de lésions secondaires cérébrales au cours de son évolution, les cancers les plus pourvoyeurs sont le cancer bronchopulmonaire, le cancer du sein, puis le mélanome. Un cancer primitif ne peut être mis en évidence dans 10% des cas (1).

#### 1. Métastases cérébrales des cancers broncho-pulmonaires

Quarante à 50% des métastases cérébrales sont d'origine primitive broncho-pulmonaire (2). Dix à 18% de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont métastatique cérébrale d'emblée, et 20% à 40% le sont ultérieurement (3,4). En cas de métastases cérébrales d'origine pulmonaire, toute histologie confondue, le pronostic est globalement sombre avec une durée médiane de survie de 4 à 11 semaines en l'absence de traitement (5). Cependant, l'apport de la biologie moléculaire et des thérapies ciblées permet d'identifier des sous-groupes de patients dont la survie globale médiane s'étend jusqu'à 4 ans (patients ALK positif traités par radiothérapie et inhibiteurs de tyrosine kinase) (6). Par ailleurs, 10 à 15% des cancers bronchiques à petites cellules présentent une atteinte métastatique cérébrale synchrone, et 50% des patients ne recevant pas de radiothérapie pan-encéphalique prophylactique développent des métastases cérébrales dans les 2 ans (7).

#### 2. Métastases cérébrales des cancers du sein

Cinq à 15 % des patientes atteintes de cancer du sein présentent une évolution métastatique cérébrale (3). L'incidence varie selon le sous-type moléculaire. Ainsi les tumeurs triples

négatives et les tumeurs surexprimant HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) ont les incidences les plus élevées (8). La médiane de survie à partir du diagnostic de métastases cérébrales varie de 3 à 25 mois selon le sous-type moléculaire (9).

### 3. Métastases cérébrales de mélanome

Le mélanome est le troisième cancer pourvoyeur de métastases cérébrales. L'incidence de celles-ci varie de 15 à 50% dans les séries selon les modalités diagnostiques. Le cerveau apparaît comme site métastatique initial dans 15 à 20% des cas. Le délai médian d'apparition se situe entre 2.2 et 3.8 ans (10–12). Le pronostic de ces patients est sombre, avec une survie médiane de 17 à 22 semaines. L'incidence des métastases cérébrales chez les patients suivis pour un mélanome stade IV est deux fois plus élevée en cas de mutation BRAF ou NRAS comparée au phénotype sauvage (13). Depuis 2010, l'utilisation de thérapies ciblées tels que les anticorps anti-CTLA4 (*ipilimumab*), et les inhibiteurs de BRAF (*dabrafenib* et *vemurafenib*), seules ou associées à la radiothérapie ont transformé le pronostic de ces patients, augmentant aussi bien le contrôle local, le contrôle cérébral global et surtout le contrôle très durable de la maladie extra-cérébrale (14). Ces changements récents imposent une prise en charge multidisciplinaire pour ces patients (15).

### 4. Métastases cérébrales d'autres histologies

Une augmentation de l'incidence des métastases cérébrales d'autre cancer primitif notamment d'origine rénale ou colo-rectale est rapportée, expliquée par l'allongement de la survie globale grâce à l'efficacité des traitements systémiques récents et par la précocité du diagnostic de métastases cérébrales par le recours plus systématique à la neuroradiologie (16,17). Les métastases cérébrales d'origine rénale surviennent plus tardivement à la rechute. Miyao *et al.* ont mis en évidence 13 % de rechutes métastatiques intracérébrales d'un cancer du rein au cours d'un suivi médian de 13 ans (17).

## B. Scores pronostiques

Tous les patients atteints de métastases cérébrales n'ont donc pas la même évolution. Le pronostic de cette population est globalement sombre mais variable. Cette hétérogénéité impose de classer les patients par groupes homogènes selon leur pronostic afin d'évaluer les stratégies de traitement. Des scores ont été développés en ce sens, successivement le RPA (Recursive Partitioning Analysis), puis le GPA (Graded Prognostic Assessment) et enfin le DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment).

Le score RPA repose sur une classification établie à partir des résultats de trois essais randomisés du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (18). Il prend en compte trois facteurs : l'âge, l'indice de Karnofsky et la présence de métastase(s) extra-cérébrale(s) (annexe 1). Ce score permet de distinguer trois groupes homogènes de patients. Sa validité pronostique est depuis son origine largement confirmée mais ne prend en compte ni le nombre de lésions, ni l'histologie de la tumeur primitive. Or, quelque soit l'histologie, le pronostic est nettement plus favorable en cas de lésion unique (1).

Par la suite a été établi un score selon la même démarche à partir des résultats d'une étude rétrospective de 3940 patients (19) en prenant en compte de nouveaux facteurs. Ce score GPA ajoute aux trois facteurs du RPA le nombre de métastases cérébrales. Il identifie quatre catégories homogènes de patients, distinctes les unes des autres par leur pronostic global (annexe 2). Par la suite, ce même score a été affiné en attribuant un indice pronostique propre à chaque catégorie de primitif (CBNPC, carcinome mammaire, mélanome) conduisant au DS-GPA (annexe 3) (20). Ainsi pour le CBNCP, les facteurs pronostiques étaient l'âge, l'indice de Karnofsky, la présence de métastase(s) extra-cérébrale(s) et le nombre de métastases cérébrales (comme le GPA original); pour le carcinome mammaire, ils s'agissaient de l'âge, l'indice de Karnofsky et le sous-type histologique; et pour le mélanome, ils s'agissaient de l'indice de Karnofsky et du nombre de métastases cérébrales. Les meilleurs pronostics sont rencontrés dans la situation de patient métastatique cérébral unique, en bon état général et présentant une maladie extra-cérébrale contrôlée (20).

## C. Modalités thérapeutiques

Dans la prise en charge des métastases cérébrales, les traitements spécifiques sont les suivants : la chirurgie et la radiothérapie de l'encéphale en totalité ou localisée à fortes doses.

### 1. Chirurgie

La chirurgie occupe une place importante en cas de situation oligométastatique cérébrale et particulièrement en cas de métastase cérébrale unique. Elle constitue le traitement de référence lorsque l'état général est bon, que le pronostic est favorable et que la lésion est accessible, d'un point de vue fonctionnel, à une exérèse macroscopique complète. Deux essais randomisés ont montré l'impact de la chirurgie sur la survie globale dans les situations de lésion unique (21,22). Patchell *et al.* ont randomisé 48 patients entre une exérèse neurochirurgicale macroscopique complète suivie d'une irradiation pan-encéphalique (IPE) et une biopsie sans exérèse suivie d'une IPE de 36 Gy en 12 séances de 3 Gy. Les patients traités par exérèse macroscopique complète avaient une survie globale plus longue (40 semaines en médiane contre 15 semaines,  $p = 0,01$ ), une survie sans maladie neurologique prolongée (62 semaines en médiane contre 26 semaines,  $p = 0,0009$ ), et un risque de décès d'origine neurologique plus faible (risque relatif de 5,2) (21). Vecht *et al.* ont randomisé 63 patients atteints d'une métastase cérébrale, entre une exérèse neurochirurgicale suivie d'une IPE de 40 Gy en deux semaines (deux séances de 1Gy par jour) et une IPE sans exérèse. Le taux de survie globale et la durée de réponse symptomatique (indice de performance selon l'OMS de 0 ou 1) étaient significativement meilleurs en cas de traitement radiochirurgical (dix mois contre six,  $p = 0,04$ ) à l'exception des patients victimes d'une maladie extracérébrale évolutive (cinq mois dans les deux groupes) (22).

L'objectif de la chirurgie d'une métastase cérébrale est une résection macroscopique complète pour assurer un contrôle local durable. La présence d'un éventuel résidu est le principal facteur de risque de récurrence locale. D'autres facteurs de risque de récurrence locale

sont rapportés. Après une résection macroscopique complète, Patel *et al.* ont rapporté les facteurs de risque suivants : un grand volume tumoral (plus de 9,71cm<sup>3</sup>) et l'absence de résection en bloc (résection fragmentée) (23). Les conditions neurochirurgicales qui limitent les possibilités de résection en bloc tiennent à la consistance de la tumeur (très friable ou très adhérente) et sa topographie (en zone éloquente ou dans la fosse postérieure). Aussi, Suki *et al.* ont rapporté dans une étude rétrospective de 379 patients traités pour une métastase située dans la fosse postérieure par exérèse (n = 260) ou une radiochirurgie (n = 119) que le caractère fractionné de l'exérèse (137 cas) était un facteur de risque de récurrence méningée (risque relatif de 3,4 ; p = 0,006) par comparaison à la résection en bloc et la radiochirurgie (24). Le bénéfice de l'exérèse est d'autant plus net que la maladie extracérébrale est absente ou contrôlée (19). Selon les recommandations actuelles, la qualité de l'exérèse neurochirurgicale et au mieux évaluée par une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale post-opératoire dans les 48 heures qui suivent l'exérèse (25). En pratique, l'accessibilité limitée aux IRMs complique l'application systématique de cette recommandation. Au-delà de ce bref délai, la présence d'une prise de contraste associe un aspect un aspect de cicatrisation post-opératoire empêchant de conclure à la présence ou l'absence formelle d'un éventuel résidu tumoral.

Les autres indications de la chirurgie sont les suivantes : apporter le diagnostic en l'absence de documentation histologique de la maladie primitive, et/ou éliminer un diagnostic différentiel (tumeur cérébrale primitive, radionécrose, processus infectieux).

En présence de localisations cérébrales secondaires multiples, l'exérèse macroscopique complète est indiquée en cas de lésions volumineuses, kystiques ou nécrotiques, très œdémateuses, situées en zones éloquentes ou de localisation cortico-sous-corticale exerçant un effet de masse menaçant. Elle permet d'améliorer rapidement la qualité de vie du patient par l'amélioration d'une symptomatologie déficitaire lié à l'effet de masse. L'exérèse peut également avoir un enjeu vital à court terme en levant l'effet de masse d'une

tumeur comprimant le tronc cérébral en particulier si la lésion a un potentiel évolutif rapide et/ou si elle est compliquée d'une hydrocéphalie obstructive.

En terme de résecabilité, les lésions sus-tentorielles et sous-corticales superficielles sont les plus accessibles. Ainsi Korinth *et al.* ont rapporté dans une étude rétrospective portant sur les suites opératoires précoces de patients opérés de métastases cérébrales que 59 % d'entre eux avaient un meilleur état général, mesuré par l'indice de Karnofsky, 32 % un état général stable et 9 % un état général dégradé (26).

L'amélioration des techniques chirurgicales et de neuro-anesthésie ont rendu l'exérèse chirurgicale des métastases plus fréquente, avec une morbi-mortalité nettement diminuée (25).

## 2. Radiothérapie

### a) Irradiation pan-encéphalique

L'IPE adjuvante à l'exérèse neurochirurgicale constitue le traitement de référence en cas de métastase cérébrale unique. Ce standard repose sur deux essais randomisés ayant montré une diminution du risque de récurrence locale et du risque de récurrence cérébrale à distance. Patchell *et al.* ont conduit un essai randomisé portant sur une IPE après résection macroscopique complète d'une métastase cérébrale unique (21). Quarante-neuf patients ont reçu l'irradiation adjuvante, 46 patients ne l'ont pas reçue. L'irradiation adjuvante a diminué la probabilité de récurrence locale (46 % contre 10 %) et celle de récurrence à distance avec une médiane d'apparition de 53 contre 220 semaines ( $p = 0,04$ ). Kocher *et al.* ont rapporté les résultats de l'essai prospectif randomisé de l'EORTC 22952-206001 portant sur l'évaluation d'un traitement local seul (chirurgie ou radiochirurgie) par comparaison à ce même traitement et une IPE chez des patients atteints d'une à trois métastases cérébrales (27). L'IPE adjuvante améliorait la probabilité de rechute locale à deux ans (chirurgie : 27 % contre 59 %,  $p < 0,001$ ; radiochirurgie : 19 % contre 31 %,  $p = 0,040$ ), et celle de rechute dans un nouveau site à deux ans (chirurgie : 23 % contre 42 %,  $p = 0,008$ ; radiochirurgie : 33

% contre 48 %,  $p = 0,023$ ). L'IPE diminuait la probabilité de décès d'origine neurologique (28 % contre 44 %). Cependant aucune étude n'a montré de bénéfice en survie globale à cette IPE.

En situation de métastases cérébrales multiples, l'IPE selon différents fractionnements a permis d'obtenir des durées médianes de survie globale d'environ trois à six mois et des taux de survie à un an d'environ 10 % (28). Trois essais prospectifs du RTOG incluant plus de 1800 patients ont évalué neuf fractionnements différents sans noter de modification significative sur la survie globale (29–31). Actuellement, aucun fractionnement ne peut être considéré comme supérieur à un autre. Le protocole avec 30 Gy en dix fractions de 3 Gy sur 15 jours est le fractionnement le plus rapporté dans les séries rétrospectives et est la référence de l'essai de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (27). L'intérêt de l'IPE peut être triple : accentuer le taux de contrôle local des lésions en place lors du traitement, diminuer le risque de récurrence locale après chirurgie et prévenir la récurrence dans le reste de l'encéphale (32).

Les effets secondaires cognitifs à long terme sont mis en avant dans les conséquences de l'IPE (33). Ces troubles apparaissent après 12 à 24 mois, atteignent principalement les patients longs survivants et peuvent s'apparenter à des démences de type vasculaires, d'importance variable. L'origine des troubles neurocognitifs radio-induits est multiple, mais en premier lieu il est noté une altération de la substance blanche et de la microvascularisation cérébrale (34). Chang *et al.* ont confirmé la réalité et la fréquence de la toxicité neurocognitive de l'IPE par son évaluation. Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique randomisée évaluant la fonction neurocognitive par le test Hopkins Verbal Learning Test-Revised. Les patients étaient atteints d'une à trois métastases cérébrales, traitées par radiochirurgie (RC) avec ou sans une irradiation de l'encéphale en totalité. Il a été rapporté un déficit neurocognitif significativement supérieur à quatre mois chez les patients traités par RC suivie d'une IPE que chez ceux traités par RC seule.

### *b) Radiothérapie stéréotaxique*

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une technique de radiothérapie de haute précision, utilisant des faisceaux multiples afin de délivrer de fortes doses par fraction dans un volume cible réduit, avec un gradient de dose important pour limiter la dose au tissu sain en périphérie immédiate du volume cible. Lorsque la dose totale est délivrée sur une séance, on parle usuellement de « radiochirurgie » ou RC, et lorsque le traitement est fractionné (3 à 5 séances), on parle de « radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques » ou RHCS. La radiothérapie stéréotaxique représente environ 3 % des irradiations externes. En France, en 2009, 3383 patients ont été traités pour des lésions intracrâniennes bénignes ou malignes (35). La métastase cérébrale demeure la principale indication. L'objectif de cette radiothérapie est double : améliorer le contrôle local intracrânien et privilégier qualité de vie et statut neurocognitif en repoussant au maximum l'IPE, ceci sans compromettre la survie globale.

La RC a montré son efficacité sur le contrôle local en particulier jusqu'à deux voire trois métastases cérébrales, et des recommandations ont été faites suite à l'essai 90-05 du RTOG (36). La dose prescrite dépend du volume de la métastase traitée et varie entre 15 et 24 Gy. Les conditions de sa réalisation requièrent un système de contention précis et reproductible par cadre invasif et sa mise en œuvre est difficile. La RC est peu efficace en cas de lésion supérieure à 3 cm de diamètre et est associée à un risque de morbidité liée au phénomène de radionécrose, d'autant plus lorsque les métastases sont volumineuses ou se situent à proximité d'organes sensibles, essentiellement structures opto-chiasmatiques et tronc cérébral (37).

La RHCS s'est présentée comme une alternative, visant à réduire le risque de radionécrose, tout en maintenant un contrôle local élevé (38). Ce traitement permet également de s'affranchir du cadre invasif et autorise une contention par masque thermoformé dont la

précision de repositionnement a été validée en situation clinique. Elle permet le traitement de plusieurs cibles, jusqu'à quatre ou cinq au plus et dont la taille ne dépasse pas 3 cm. En RHCS il n'existe pas de consensus sur le choix du meilleur schéma (nombre de fractions, étalement, méthode de prescription de la dose). Les séries rétrospectives publiées font état d'un nombre de séances de trois à cinq fractions selon le volume irradié, et les doses par séance varient de 7–8 Gy à 11–12 Gy au maximum. L'isodose de prescription varie de 70 à 90 % (39,40). La dose totale délivrée devrait respecter un équivalent radiobiologique d'au moins 40 Gy (rapport alpha/bêta de 12) selon les indications de Wiggensraad *et al.*, soit une dose marginale de trois fois 8,5 Gy (dose obtenue par calcul théorique) à trois fois 10 Gy (dose publiée pour des lésions d'une taille maximale de 50 mm) (41).

#### D. Objectifs de l'étude

Le standard thérapeutique en cas de métastase cérébrale unique repose ainsi sur l'exérèse chirurgicale suivie d'une IPE. Cependant, le risque élevé de rechute locale après exérèse neurochirurgicale, l'impact neurocognitif de l'IPE, et la haute probabilité de contrôle local liée à la radiothérapie stéréotaxique ont soulevé l'intérêt de l'irradiation des berges d'exérèse en conditions stéréotaxiques. Nous ne disposons à ce jour que de séries rétrospectives de RC post-opératoire et peu de données concernant la RHCS.

Notre étude porte donc sur l'analyse de la série nantaise de patients traités par radiothérapie tri-fractionnée en conditions stéréotaxiques des berges opératoires après exérèse d'une métastase cérébrale unique. L'objectif principal était le contrôle local. Les objectifs secondaires étaient le contrôle cérébral, la survie globale et la toxicité de type radionécrose.

## II. Patients et méthode

### A. Population

Nous avons revu rétrospectivement tous les patients traités par RHCS après exérèse neurochirurgicale de métastase cérébrale au sein du service de radiothérapie du centre René Gauducheau, de mars 2008, date de début de cette technique d'irradiation, jusqu'à janvier 2014, afin de garantir un suivi minimal d'un an des patients traités.

Les lésions métastatiques cérébrales ainsi traitées étaient classées en 3 groupes selon leur radiosensibilité : radorésistant (mélanome, rein), radiosensible (cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), sein) et intermédiaire (colo-rectal, gynécologique, autres). Une radiothérapie cérébrale antérieure constituait un critère d'exclusion. Pour chaque patient, les scores pronostiques suivants ont été relevés : score GPA ([Graded Prognostic Assessment](#)) et DS-GPA (Diagnosis-Specific GPA) lorsqu'ils étaient applicables, score RPA (Recursive Partitioning Analysis), et score SIR (Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases) (annexe 4). La présence d'un traitement systémique en cours (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie) était notée. La taille de la lésion préopératoire et son volume quand il était disponible (GTV « gross tumor volume »), sa localisation (sus ou sous-tentorielle) et son accessibilité (superficielle ou profonde) ont été colligés.

### B. Traitement chirurgical

Tous les patients ont été traités par craniotomie suivie d'une exérèse chirurgicale de la lésion. Pour chacun, la qualité de la résection a été relevée : résection « en bloc » ou « fractionnée », résection macroscopiquement complète ou incomplète. Nous avons rapporté les symptômes neurologiques pré et post-opératoires et la durée d'hospitalisation.

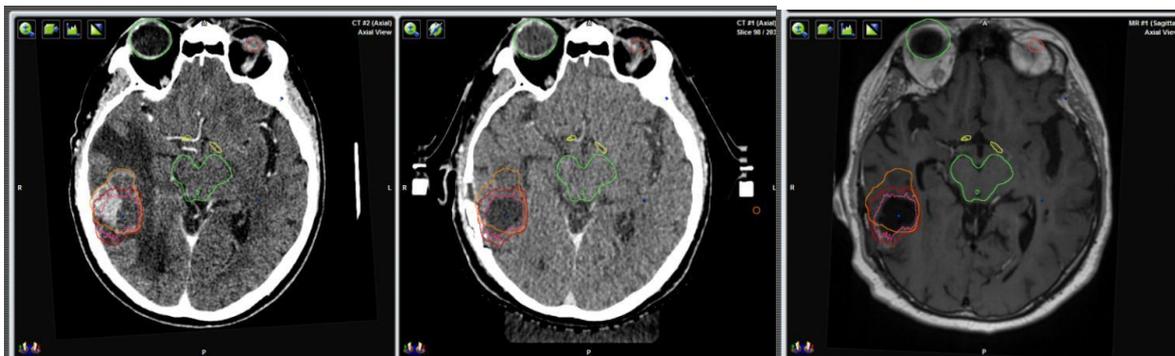
### C. Radiothérapie

L'immobilisation des patients était assurée par l'utilisation d'un système de contention de type masque thermoformé Brainlab® (Brainlab AG, Feldkirchen, Germany).

Un scanner dosimétrique hélicoïdal (Picker PQ6000, Philips® jusqu'au 26 novembre 2011 puis Philips® Big Bore) en coupes millimétriques était réalisé à un temps tardif (5 minutes) après injection de produit de contraste iodé (80 mL d'Omnipaque®, débit 3 mL/seconde). Les volumes cibles ont été délinéés à partir des images tomodensitométriques fusionnées à l'IRM (séquence Spin Echo 3D en pondération T1 après injection de gadolinium, temps tardif 5 minutes) réalisée dans un délai maximum d'un mois. Le volume cible anatomo-clinique ou CTV (clinical target volume) inclut la cavité post-opératoire, et l'éventuelle prise de contraste à son contact. Après fusion-recalage des images pré et post-opératoires, la voie d'abord chirurgical à distance du volume cible macroscopique était exclue. Le volume cible prévisionnel ou PTV (planning target volume) était défini par le CTV entouré d'une marge isotropique de 2 mm (figure 1). Le volume cible macroscopique (GTV), c'est-à-dire volume tumoral pré-opératoire était déterminé sur l'IRM ou TDM pré-opératoire recalé au TDM dosimétrique.

Figure 1 -Exemples de délinéation.

a-TDM pré-opératoire, b-TDM dosimétrique, c-IRM post-opératoire, GTV (orange), CTV (rose), PTV (rouge)



La planimétrie était réalisée à l'aide du logiciel Brainscan® 5.32 Treatment Planning System (TPS) jusqu'à 2009, et iPlanRT Dose® ensuite (version 3.0.2, 4.1.1 puis 4.1.2). L'algorithme de calcul était iPlan Pencil Beam®. La technique utilisée était l'arcthérapie dynamique. La balistique était constituée de 3 à 5 arcs non co-planaires (de 120° d'amplitude maximale).

Tous les traitements ont été réalisés sur l'accélérateur linéaire Novalis (BrainLab© AG, Feldkirchen, Germany). Le système Novalis constitue un ensemble qui associe :

- un accélérateur dédié avec collimateur mini-multilames intégré
- un masque de repositionnement « frameless » Brainlab®, qui couplé à un contrôle IGRT (Radiothérapie guidée par l'image) permet d'obtenir la précision millimétrique requise pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et de s'affranchir du cadre invasif (absence d'hospitalisation, meilleur confort du patient)
- un système d'IGRT Exac Trac® qui comprend une caméra infra rouge, des capteurs externes (référentiel 3D), et deux tubes à rayons X associés à des capteurs plans en regard.
- une platine support du masque à 5 degrés de liberté pour un ajustement de la position du volume cible sur l'isocentre de l'appareil garante d'une précision infra-millimétrique.

Pour chaque patient, il a été délivré 33 Gy en 3 fractions de 11 Gy à l'isocentre du PTV. La dose était prescrite sur l'isodose 70% tel que 98% du PTV soit couvert par l'isodose de prescription (soit 23,1 Gy en 3 fractions de 7,7 Gy). Le traitement a été réalisé sous couvert d'une corticothérapie à 1 mg/kg débutée le premier jour, maintenue la semaine de traitement puis diminuée progressivement.

Les valeurs volumétriques suivantes ont été relevées : le CTV, le PTV, le volume de l'isodose de prescription (VI 70%), le volume de l'isodose 50% de l'isodose de prescription (VI 35%), et le volume de PTV couvert par l'isodose de prescription (PTV70%). La dose reçue par 98% du PTV (D98%), celle reçue par 2% du PTV (D2%) et la dose moyenne au PTV (Dmoy) ont également été notées. Ces paramètres sont présentés en figure 2. Ils ont permis de calculer les index dosimétriques évaluant la qualité de la planification :

- indice de conformation de Paddick : il reflète la couverture du volume cible par l'isodose de prescription.  $IC = (PTV70\%)^2 / (PTV * VI70\%)$

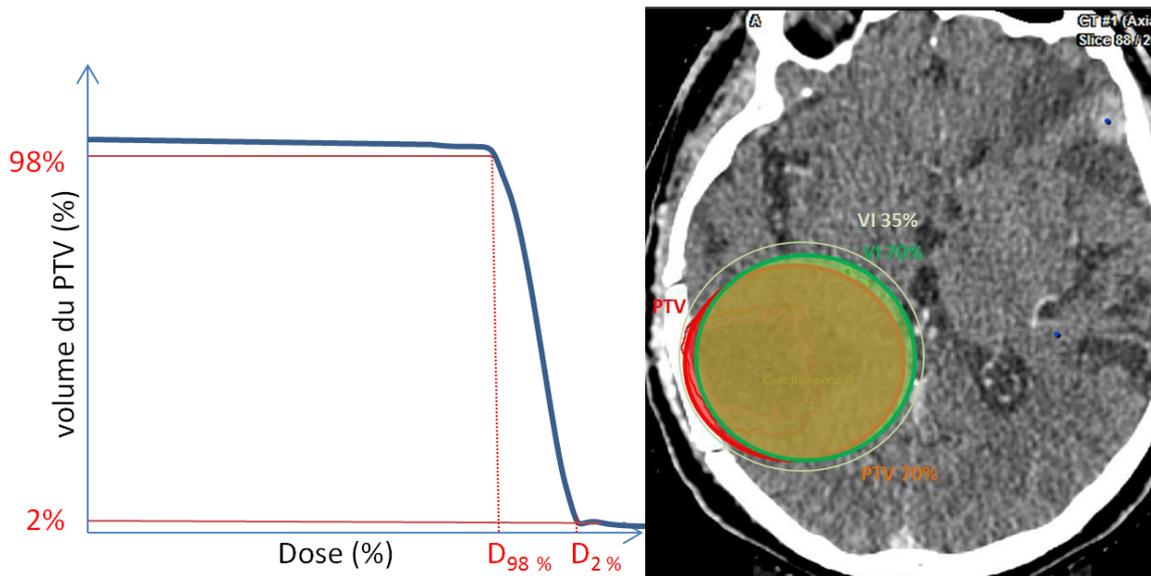
- index d'homogénéité : il reflète l'homogénéité de la distribution de dose dans le volume cible.  $IH = (D2\% - D98\%) / Dmoy$

- indice de gradient : il reflète la décroissance de dose (gradient) à la périphérie du PTV.  $IG = VI 35\% / VI 70\%$

Après délimitation du cerveau sain, les volumes de tissu cérébral sain (moins PTV) recevant 10 Gy, 12 Gy et 21 Gy, respectivement  $V_{10}$ ,  $V_{12}$  et  $V_{21}$ , ont été mesurés.

## Figure 2. Paramètre dosimétriques

a-histogramme dose volume présentant les paramètres nécessaires au calcul de l'index d'homogénéité b- TDM dosimétrique présentant les volumes nécessaires au calcul des indices de conformation et de gradient



#### D. Suivi

Chaque patient était examiné cliniquement avant traitement puis au moins tous les 3 mois après traitement. L'index de Karnofsky et l'examen neurologique étaient décrits. Une IRM cérébrale était réalisée tous les 3 mois systématiquement et en cas de nécessité selon les symptômes neurologiques.

La rechute locale était définie par l'apparition ou l'augmentation d'une prise de contraste dans la cavité d'exérèse, qu'elle soit associée ou non à des symptômes. La rechute cérébrale était définie par l'apparition d'une nouvelle lésion cérébrale en dehors de la région traitée, incluant la rechute sur la voie d'abord chirurgicale et la rechute lepto-méningée.

Le diagnostic de radionécrose radiologique était retenu devant l'apparition d'une prise de contraste périphérique avec hyposignal central, en l'absence d'augmentation du CBV (Cerebral Blood Volume) en séquence de perfusion et se stabilisant ou régressant lors de la surveillance ultérieure, en l'absence de traitement additionnel et en l'absence d'arguments pour une récurrence locale, qu'elle soit ou non associée à la présence de symptômes neurologiques. Seule l'IRM cérébrale multimodale était utilisée, sans recours à la tomographie par émission de positons (TEP) ni à la spectrométrie. Chez les patients présentant une symptomatologie neurologique invalidante et persistante associée à cette

radionécrose radiologique et pour qui il a été posé l'indication d'une nouvelle exérèse locale, le diagnostic de radionécrose histologique était retenu devant la présence de nécrose à l'examen anatomopathologique et en l'absence de cellules carcinomateuses suspectes de récurrence.

## E. Analyse statistique

### 1. Analyse descriptive

Les variables continues ont été exprimées par la médiane (et les extrêmes) et les variables qualitatives par la fréquence. Les courbes de survie étaient obtenues à partir de la méthode de Kaplan-Meier. La survie sans rechute (locale ou cérébrale) et la survie globale ont été calculées en considérant la date du dernier jour de radiothérapie et la date de l'évènement (ou la date des dernières nouvelles, en l'absence d'évènements). Pour chaque patient, les données ont été relevées jusqu'au 31 décembre 2014. Le suivi médian était calculé selon la méthode inversée de Kaplan-Meier.

### 2. Analyse comparative

Les comparaisons intergroupes ont été réalisées selon la nature de la variable : test de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis pour les variables continues; test de Pearson Chi<sup>2</sup> test ou test Exact de Fisher pour les variables qualitatives; et test de Log rank test ou modèle univarié de Cox pour les variables censurées. L'analyse multivariée a été réalisée selon le modèle semi-paramétrique de Cox. Tous les tests ont été réalisés en bilatéral et le seuil de significativité était fixé à  $p < 5\%$ . L'analyse statistique a été faite grâce au logiciel Stata version 13.1 SE (StataCorp LP, College Station, Texas 77845 USA).

Concernant la radionécrose, les comparaisons intergroupes ont été faites en considérant la radionécrose histologique seule puis la radionécrose radiologique et histologique. Elles ont été réalisées à l'aide de tests non paramétriques selon la nature des variables : en utilisant

un test de Mann-Whitney pour les variables continues et un test de Fisher pour les variables qualitatives.

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques des patients

De mars 2008 à janvier 2014, 101 patients (103 lésions) ont été traités par exérèse neurochirurgicale suivie d'une radiothérapie tri-fractionnée en conditions stéréotaxiques des berges opératoires. Six patients ayant reçu une irradiation cérébrale antérieure ont été exclus : 1 patient avait bénéficié d'une radiochirurgie et 5 patients d'une IPE. Au total, 95 patients (97 lésions) ont été inclus dans l'analyse : 84 patients présentaient une lésion unique opérée, 2 patients présentaient deux lésions opérées, et 15 patients présentaient 1 lésion opérée et 1 autre lésion (non opérée) également traitée par radiothérapie stéréotaxique dans le même temps. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Médiane (extrêmes)	n (%)
Nombre de patients		95
Nombre de lésions (total)		97 (100%)
Sex ratio (femme/homme)		42/53
Age (ans) (n=95)	59.7 [36.4-82.5]	
<65		73 (76.8%)
≥65		22 (23.2%)
Histologie		
CBNPC		38 (39.2%)
Carcinome urothélial		16 (16.5%)
Carcinome mammaire		11 (11.3%)
Carcinome digestif		11 (11.3%)
Mélanome		9 (9.3%)
Carcinome ovarien		2 (2.1%)
Carcinome du col utérin		1 (1.0%)
Autre		5 (5.2%)
Non spécifié		4 (4.1%)
Primitif contrôlé		
Oui		57 (58.8%)
Non		40 (41.2%)
Métastases extra-cérébrales		
Non		59 (60.8%)
Oui		38 (39.2%)
Index de Karnofsky	80 [40-100]	
≤70		26 (26.8%)
>70		71 (73.2%)
Symptômes neurologiques avant traitement		
Oui		81 (83.5%)
Non		16 (16.5%)
Score GPA (n=97)		
1		19 (16.6%)
2		29 (29.9%)
3		47 (48.4%)
4		2 (2.1%)
Score GPA DS (n=58)		
≤1		1 (1.7%)
1.5-2.5		18 (31.0%)
≥3		39 (67.3%)
Score RPA (n=97)		
1		29 (29.9%)
2		55 (56.7%)
3		13 (13.4%)
Nombre de lésion(s)/patient		
1		84 (86.6%)
2		11 (11.3%)
3		2 (2.1%)
Localisation tumorale		
Infra tentorielle		24 (24.7%)
Supra tentorielle		73 (75.3%)
Taille lésionnelle (n=94) (plus grand diamètre pré-opératoire)		
<30mm		46 (48.9%)
≥30mm		48 (51.1%)
GTV (cm <sup>3</sup> )	11.45 [1.0-67.2]	

Score SIR (n=52)	
1	6 (11.5%)
2	42 (80.8%)
3	4 (7.7%)

---

## B. Caractéristiques des traitements

Une résection macroscopiquement complète a été réalisée dans 94,8% des cas selon le compte rendu opératoire. Pour 55 lésions (59,2%), l'exérèse était réalisée « en bloc », c'est-à-dire non fractionnée. Une prise de contraste péri-cavitaire était notée sur l'IRM post-opératoire dans 13 cas (13,2%). Sur les 81 cas avec symptômes neurologiques initiaux, 17 (21 %) ont eu une amélioration clinique complète après chirurgie et 47 (58%) une amélioration partielle.

Concernant la radiothérapie, tous les patients ont reçu la dose planifiée. Le délai médian entre la chirurgie et la radiothérapie était de 45 jours [20-83]. L'étalement médian du traitement était de 5 jours [3-10 jours]. Nous avons rapporté 4 cas de complications aiguës du traitement de radiothérapie : 3 cas de crise convulsive et 1 cas d'hypertension intracrânienne symptomatique. Le volume cible prévisionnel médian (PTV médian) était de 12.9 cm<sup>3</sup> [0.8-64.7] et le PTV moyen de 15.6 cm<sup>3</sup>. Les index dosimétriques et le volume de tissu cérébral sain irradié sont présentés dans la partie radionécrose des résultats.

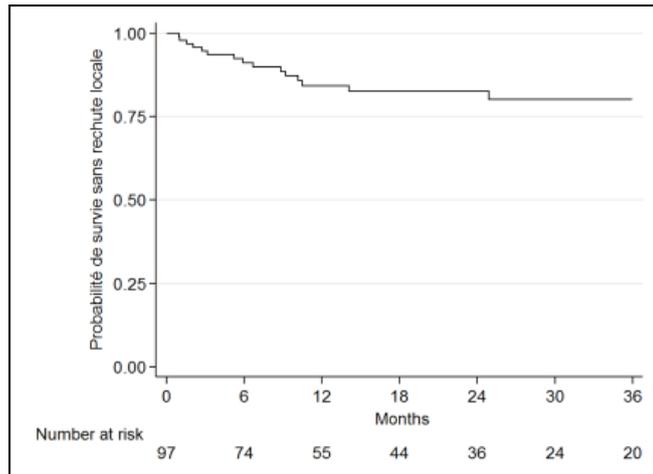
## C. Suivi médian

Le suivi médian était de 17 mois [0,6 – 76].

## D. Contrôle local

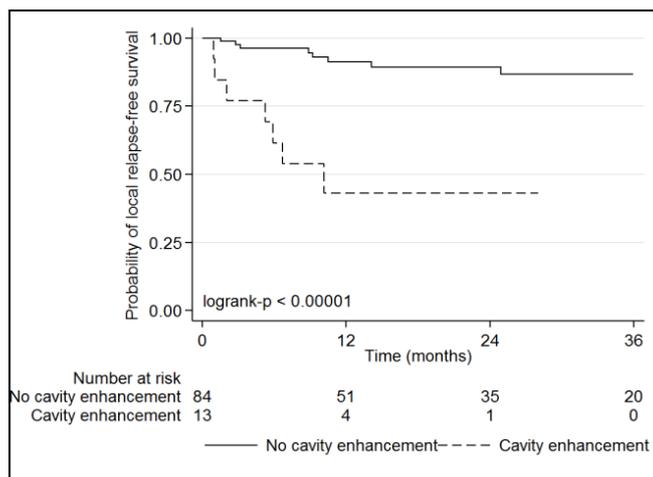
Nous avons relevé 16 rechutes locales. Les taux actuariels de contrôle local à 6 mois, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 91%, 84% et 83%. La figure 3 présente la courbe de survie sans rechute locale.

Figure 3. Courbe de survie dans rechute locale



Sur les 16 rechutes locales, 7 présentait une prise de contraste péri-cavitaire suspecte à l'IRM post-opératoire. L'absence de prise de contraste suspecte pré-radiothérapie était identifiée comme un facteur pronostique de contrôle local en analyse univariée et multivariée (respectivement  $p < 0.00001$  et  $p = 0.009$ ) (figure 4).

Figure 4. Courbe de survie sans rechute locale selon la présence ou l'absence de prise de contraste IRM



En analyse univariée, les autres facteurs significativement associés au contrôle local sont : un score GPA $\geq 2$  ( $p=0,009$ ) (figure 5) et un PTV $<12$  cm $^3$  ( $p=0,005$ ) (figure 6). Un GTV $<9,5$  cm $^3$  est associé à un meilleur contrôle local mais pas de manière statistiquement significative ( $p=0,05$ ).

Figure 5. Courbe de survie sans rechute locale selon le score GPA

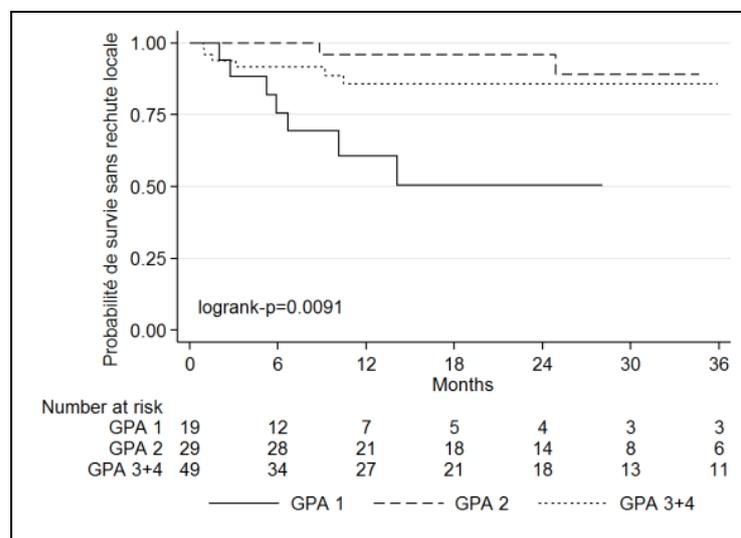
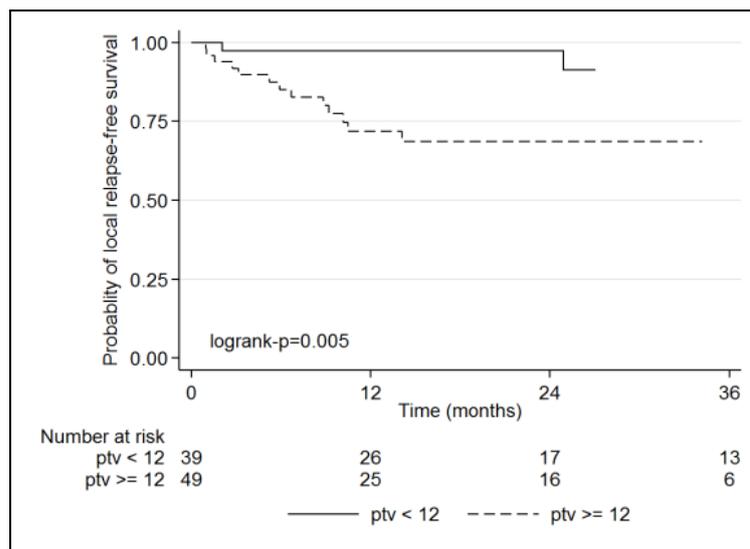


Figure 6. Courbe de survie sans rechute locale selon le PTV



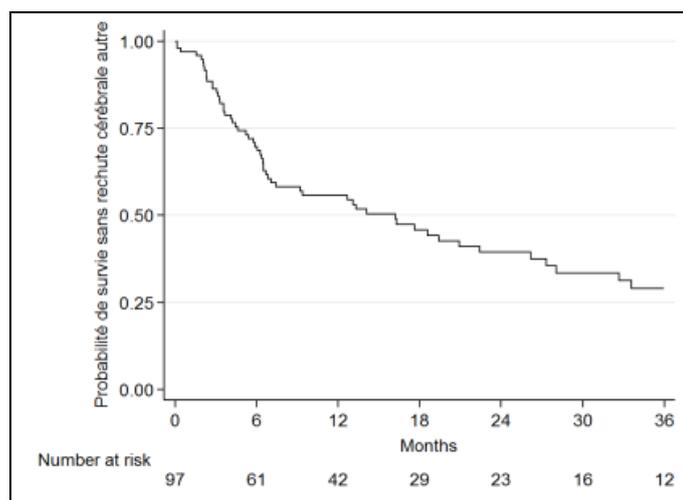
Le cancer pulmonaire non à petites cellules n'était pas associé à un risque plus élevé de rechute locale ( $p= 0.219$ ). L'exérèse fractionnée de la métastase n'a pas été identifiée comme facteur de risque de rechute locale ( $p=0.94$ ). De même pour les scores SIR et RPA (respectivement  $p=0.93$  et  $p=0.15$ ).

#### E. Contrôle cérébral et traitement de rattrapage

La survie sans rechute cérébrale était de 70%, 56% et 39% à respectivement 6 mois, 1 an et 2 ans (figure7). Parmi les facteurs examinés aucun n'apparaît significativement prédictif de la rechute cérébrale. Il n'y avait pas de différence significative entre l'histologie primitive radiosensible ou radorésistante sur la rechute cérébrale ( $p=0,79$ ). Nous avons relevé 2 rechutes sur la voie d'abord chirurgicale. Parmi les 57 cas de rechute cérébrale, 16 (28%) présentaient une progression lepto-méningée. Le délai moyen d'apparition d'une récurrence leptoméningée était de 228 jours soit environ 7 mois (médiane de 103 j [4-1023]). Il n'a pas été retrouvée de relation statistiquement significative entre la présence d'un contact méningé initial et la survenue d'une rechute leptoméningée (Test de Fisher,  $p=0.69$ ), ni entre la localisation sous-tentorielle et la survenue d'une rechute leptoméningée ( $p=1$ ). Le taux d'irradiation pan-encéphalique de rattrapage était de 33%. Le délai moyen entre irradiation

stéréotaxique et irradiation pan-encéphalique de rattrapage était de 316 jours (médiane 204 jours [12-1366]).

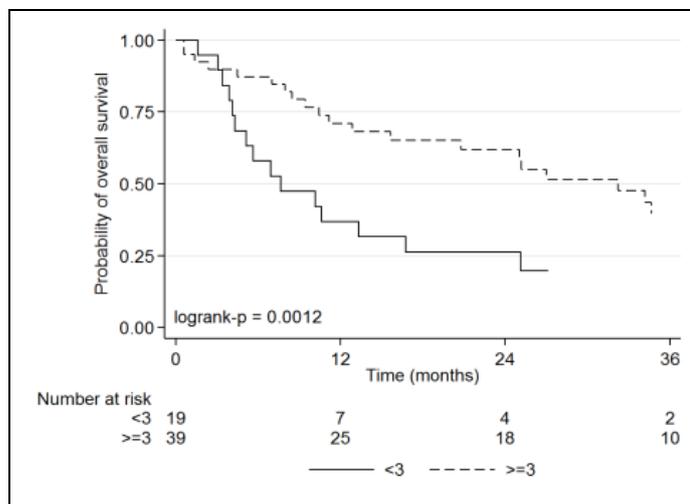
Figure 7. Courbe de survie sans rechute cérébrale



#### F. Survie globale

La survie médiane était de 25 mois ([15.6-34.6] IC 95%). Parmi les 56 décès, 48% étaient liés à une évolution extra-cérébrale du cancer, 43% étaient de cause cérébrale et 9% étaient liés à une cause intercurrente. En analyse multivariée, un score DS-GPA  $\geq 3$  était pronostique de la survie globale ( $p=0.0012$ ).

Figure 8. Courbe de survie globale selon le score DS-GPA



## G. Radionécrose

### 1. Taux de radionécrose

Une radionécrose a été suspectée à l'imagerie dans 20 cas (21%). Pour 8 de ces 20 cas, il existait une symptomatologie neurologique associée. La radionécrose a été confirmée histologiquement par analyse de la pièce d'exérèse pour 7 cas, soit un taux de radionécrose histologiquement prouvé de 7 %. Dix patients n'ont pas été inclus dans l'analyse car l'intégralité des données dosimétriques n'était pas disponible. Ainsi 85 patients sont analysables. Les caractéristiques des patients et des lésions cérébrales de ces 85 cas sont présentées dans le tableau 3 et les caractéristiques dosimétriques dans le tableau 4.

Tableau 3. Caractéristiques des 85 patients inclus pour l'analyse de la radionécrose

Patients		n= 85 (100%)
Sexe	Masculin	47 (55%)
	Féminin	38 (45%)
Age médian		60 [36-82]
Traitementsystémique	Oui	17 (80%)
	Non	68 (20%)
Index de karnofsky	≤ 60	13 (16%)
	70-80	34 (40%)

	≥ 90	38 (44%)
Type histologique	Radiosensible	40 (47%)
	Radorésistant	22 (26%)
	Autre	23 (27%)
Taille lésionnelle (plus grand diamètre)	médiane (mm)	30 [10-70]
	<30 mm	39 (52%)
	≥30 mm	43 (48%)
GTV pré op (n=50)	Volume médian (cm <sup>3</sup> )	10.5 [1-67]
Localisation	Sus-tentorielle	65 (76%)
	Sous-tentorielle	20 (24%)
	Superficielle	52 (61%)
	Profonde	33 (39%)

Tableau 4. Données dosimétriques

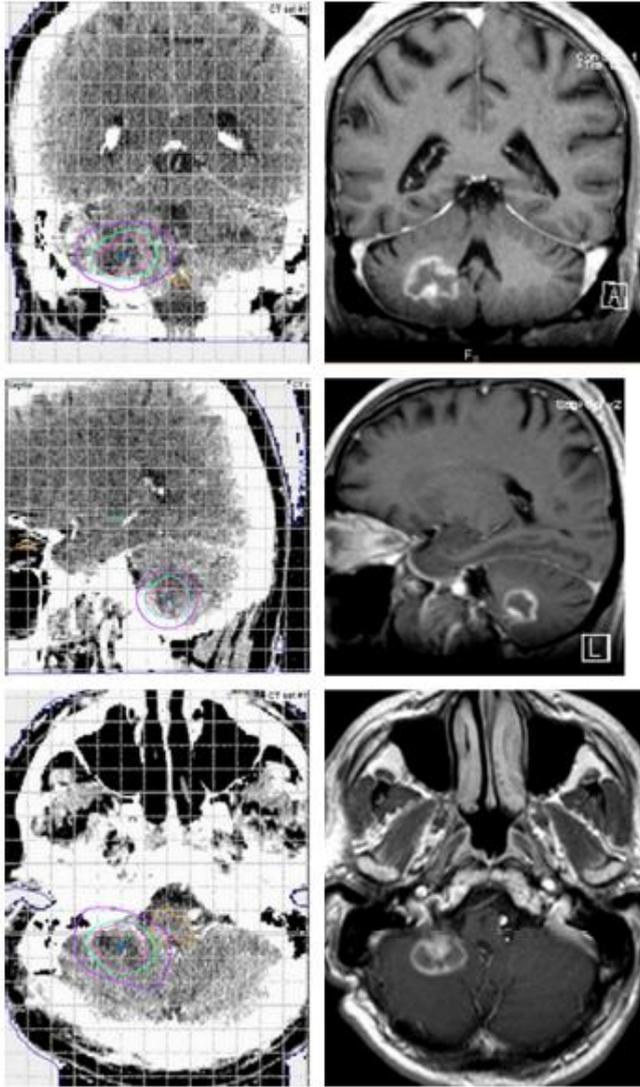
Paramètre	Médiane (extrêmes)
CTV (en cm <sup>3</sup> )	6.9 [0.2-46.9]
PTV (en cm <sup>3</sup> )	13 [0.8-64.7]
Index de conformation de Paddick	0.72 [0.34-0.99]
Index d'homogénéité	0.29 [0.16-0.53]
Index de gradient	3.48 [2.54-7.69]
V10Gy (en cm <sup>3</sup> )	25.5 [2.4-99.7]
V12Gy (en cm <sup>3</sup> )	19 [1.7-69.3]
V21Gy (en cm <sup>3</sup> )	5 [0-17.3]

La figure 9 présente 2 exemples de radionécrose radiologique opérée dont l'analyse histologique a confirmé la radionécrose et l'absence de rechute locale. Les cas similaires ont fait l'objet d'une précédente publication (42). Le délai médian de survenue de la radionécrose (radiologique ou histologique) est de 15 mois [7-31mois].

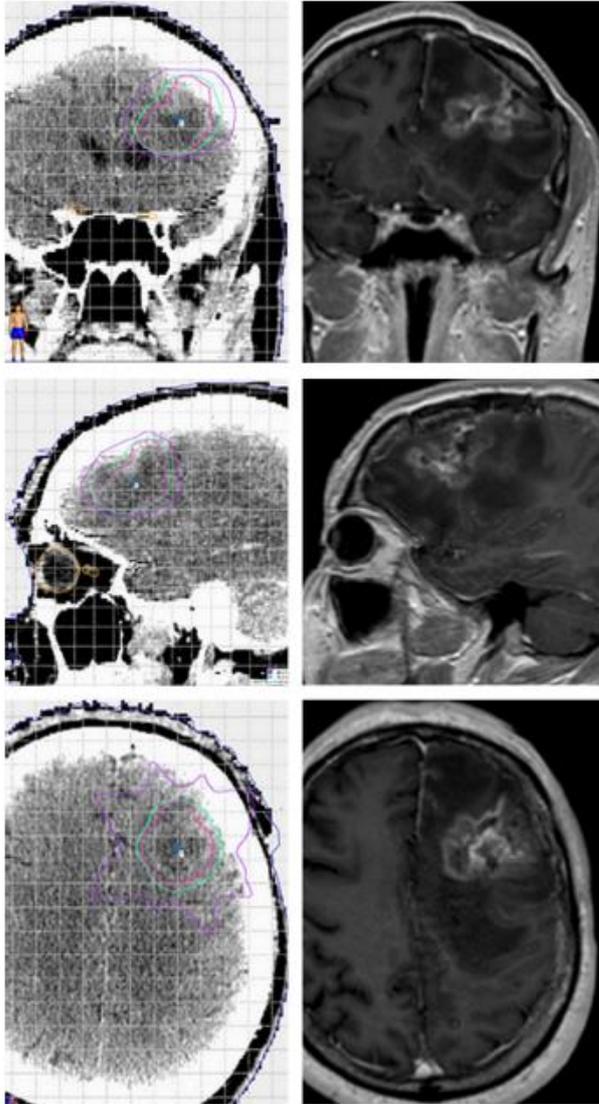
Figure 9. Deux exemples (a et b) de diagnostic IRM de radionécrose

TDM dosimétrique à gauche (en rose, PTV, en vert IDP 70%, en violet isodose 12 Gy), IRM cérébrale de surveillance à droite (à 2 ans ½ dans l'exemple a- et à 1 an dans l'exemple b-)

a-



b-



## 2. Facteurs de risque de radionécrose

Les résultats de l'analyse des facteurs de risque de radionécrose histologique et de radionécrose radiologique sont présentés dans le tableau 5. Le volume de tissu cérébral sain recevant 21 Gy,  $V_{21}$ , est lié à la radionécrose radiologique ( $p=0,010$ ) de façon significative et on note une tendance pour la radionécrose histologique ( $p=0,097$ ). La taille de la lésion opérée est liée à la radionécrose de manière significative ( $p=0,020$  et  $p=0,036$  si on considère respectivement la radionécrose histologique et la radionécrose radiologique).

Le type histologique considéré radiosensible (sein, CBNPC) n'est pas un facteur de risque de radionécrose dans notre étude ( $p=0.777$ ) de même qu'un traitement systémique en cours ( $p=0.738$ ) ou un indice de Karnofsky bas ( $p=0.069$ ). Il n'existe pas de relation significative entre la localisation tumorale (superficielle ou profonde, sus-tentorielle ou sous-tentorielle) et la survenue d'une radionécrose.

Tableau 5. Analyse des facteurs de risque de radionécrose

Variable		Radionécrose histologique			Radionécrose radiologique		
		Non n=68	Oui n=7	p	Non n=68	oui n=17	p
Sexe	F	29	5	0.234	29	9	0.445
	M	39	2		39	8	
Age		61[36-82]	58[44-70]	0.321	61[36-82]	55[42-70]	0.331
Traitement systémique	Non	55	6	1.000	55	13	0.738
	Oui	13	1		13	4	
Histologie	Radiosensible	31	4	0.881	31	9	0.777
	Radorésistant	19	1		19	3	
	Indifférent	18	2		18	5	
Lésion sus-tentorielle	Oui	54	6	1.000	54	11	0.214
	Non	14	1		14	6	
Lésion superficielle	Oui	43	6	0.410	43	9	0.436
	Non	25	1		25	8	
karnofsky		80[40-100]	90[80-90]	0.359	80[40-100]	90[60-90]	0.069
Taille lésion pré-opératoire (mm)		29[10-70]	35[18-50]	0.020	29[10-70]	40[18-52]	0.036
PTV		12.3[0.8-42.7]	20.1[4.7-44.5]	0.412	12.3[0.8-42.7]	17.1[3.9-64.7]	0.161
IC		0.72 [0.57-0.99]	0.69 [0.55-0.84]	0.337	0.72 [0.57-0.99]	0.72 [0.34-0.85]	0.705
IG		3.48 [2.59-4.51]	4.07 [2.54-4.59]	0.304	3.48 [2.59-4.51]	3.6 [2.5-7.7]	0.376
IH		0.29 [0.17-0.53]			0.29 [0.17-0.53]	0.33 [0.24-0.48]	0.111
V10		25.3 [2.4-85.3]	45.2 [13.9-99.7]	0.184	25.3 [2.4-85.3]	52.3 [13.9-99.7]	0.013
V12		18.1 [1.7-62.5]	32.8 [10.7-69.3]	0.190	18.1 [1.7-62.5]	37.7 [10.7-69.3]	0.013
V21		4.6 [0-17.3]	10.0 [3.6-13.3]	0.097	4.6 [0-17.3]	10.0 [2.9-17.1]	0.010

## IV. Discussion

Notre étude montre un taux de contrôle local de 84% à 1 an et une faible toxicité avec un taux de radionécrose histologique de 7%. Le recours à cette technique permet de différer l'IPE, qui survient dans un délai de 204 jours chez 33% des patients traités. La présence d'une prise de contraste péri-cavitaire apparaît comme un facteur de risque de rechute locale ( $p < 0.05$ ). Le volume de tissu cérébral sain recevant 21 Gy et la taille de la lésion pré-opératoire sont à prendre en compte pour estimer le risque de radionécrose.

### A. Contrôle local

#### 1. Taux de contrôle local

Plusieurs séries rétrospectives rapportent les résultats de la radiochirurgie des berges opératoires après exérèse de métastase cérébrale unique. Le taux de contrôle local à 1 an est selon ces études de 81% à 91% (43–46). Récemment une étude prospective a inclus 49 patients (50 lésions) pour un traitement par RC post-opératoire. Parmi ces 49 patients, 10 n'ont pas pu recevoir le traitement prévu (progression précoce, ou traitement systémique incompatible avec la réalisation de la RC). Sur les 40 patients traités, le taux de contrôle local à 1 an était de 85% (47). Quelques séries rétrospectives ont étudié la RHCS dans ces situations post-opératoires et rapportent également un bon contrôle local de l'ordre de 77 à 93% (48–53) (Tableau 6).

Tableau 6

Auteurs	N	Nombre de fractions	Dose totale	Marge (mm)	Isodose	Machine	Contrôle local à 1 an
Brennan (2014)	40	1 fraction (SRS)	18 Gy (15-22 Gy)	2	80%	-	78%
Ahmed (2014)	65	5 fractions	20 à 30 Gy	1 to 2	95%	Novalis	87%
Choi (2014)	112	1 à 5 fractions	20 Gy (12-30 Gy)	2	79% (60-90%)	Cyberknife	90.5%
Minniti (2013)	101	3 fractions	27 Gy	2	80-90%	LINAC	93%
Broemme (2013)	42	1 à 10 fractions	24 à 40 Gy	3	95%	Novalis	77%
Luther (2013)	120	1 fraction (SRS)	16 Gy (16-20 Gy)	0	50% à 70%	Gamma Knife	91% si PTV<8cc <sup>3</sup> 83% si PTV>8cm <sup>3</sup>
Atalar (2013)	165	1 fraction (RTOG SRS)	15 à 24 Gy	2	-	Cyberknife	90% progression méningée 11%
Wang (2012)	37	3 fractions	24 Gy	2 à 3	80.8 % (74-91%)	Cyberknife	80% à 6 mois
Steinmann (2012)	33	5 à 10 fractions	30 à 40 Gy	4		LINAC	71%
Robbins (2012)	85	1 fraction (SRS)	16 Gy (12-18 Gy)	2 à 3	90%	Novalis	81.4% à 1 an

La plus grosse cohorte est celle de Minniti *et al.* qui rapporte les résultats d'une série de 101 patients traités par radiothérapie stéréotaxique trifractionnée délivrant 3 \* 9 Gy. Le taux de contrôle local est de 93% à 1 an et 84% à 2 ans (51). Nos résultats sont donc comparables aux données de la littérature.

## 2. Facteurs prédictifs de récurrence locale

### a) *Prise de contraste post-opératoire*

Notre série est la première, à notre connaissance, qui identifie la prise de contraste IRM comme facteur de risque de rechute locale. Un exemple est présenté en figure 10. En effet, Minniti *et al.* avaient exclu ces patients de leur analyse (51). Cependant, certaines prises de

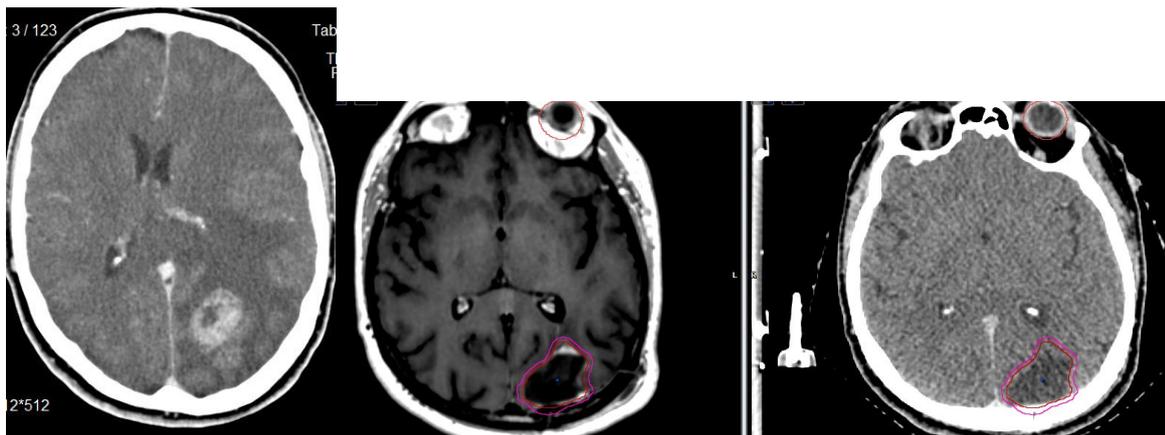
contrastes sont d'interprétation difficile. La différence entre des remaniements post-opératoires (exemple en figure 11) ou un reliquat ne peut être tranchée, d'autant plus que l'imagerie post-opératoire est réalisée à distance (au-delà de 48h) de la chirurgie. Ces constats neuroradiologiques (prise de contraste équivoque) représentent 13% des cas dans notre série. Jarvis *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective portant sur 41 patients opérés sur 43 lésions métastatiques (54). La comparaison des volumes de la cavité opératoire par une IRM réalisée 24 heures après l'exérèse et une seconde une semaine avant une RC du lit opératoire en a montré le caractère dynamique. Elle était stable chez seulement 46 % des patients, plus petite chez 23 % et plus grande chez 30 %. Cet écart était mis sur le compte d'une récurrence tumorale précoce ou des remaniements post-chirurgicaux.

Nous soulevons ici un premier problème de l'interprétation de l'imagerie cérébrale lié à la difficulté de différencier résidu post-opératoire et remaniements chirurgicaux après exérèse.

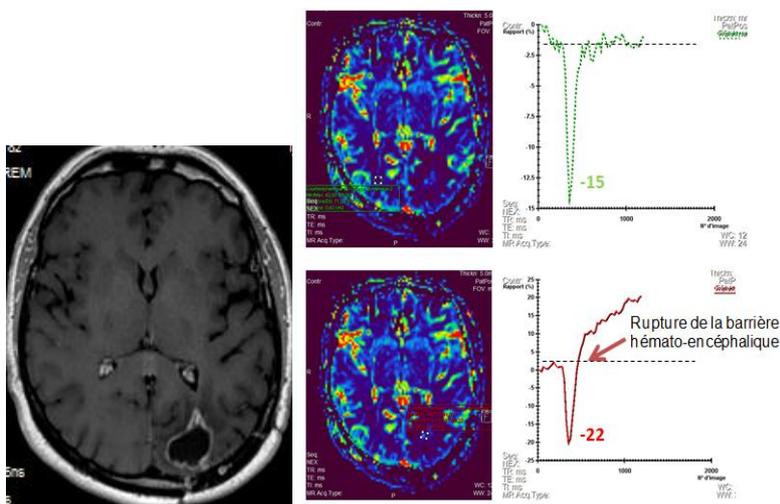
Figure 10. Exemple de rechute locale chez un patient avec prise de contraste douteuse à l'IRM post-opératoire. Récidive locale à 1 an.

a-TDM pré opératoire

b-IRM post opératoire et TDM dosimétrique (CTV en rouge, PTV en rose)



c-IRM à 1 an : augmentation de la prise de contraste avec augmentation du CBV : diagnostic de rechute locale.



d-IRM à 2 ans : augmentation de la prise de contraste et évolution leptoméningée

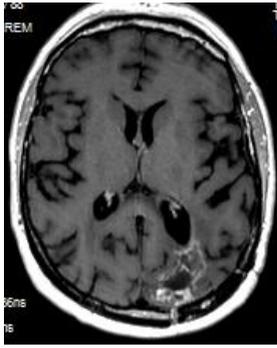
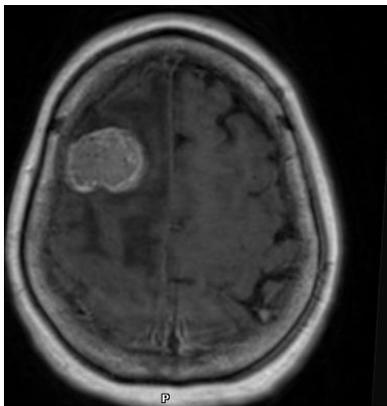


Figure 11. Exemple de remaniements post-opératoires péri-cavitaires

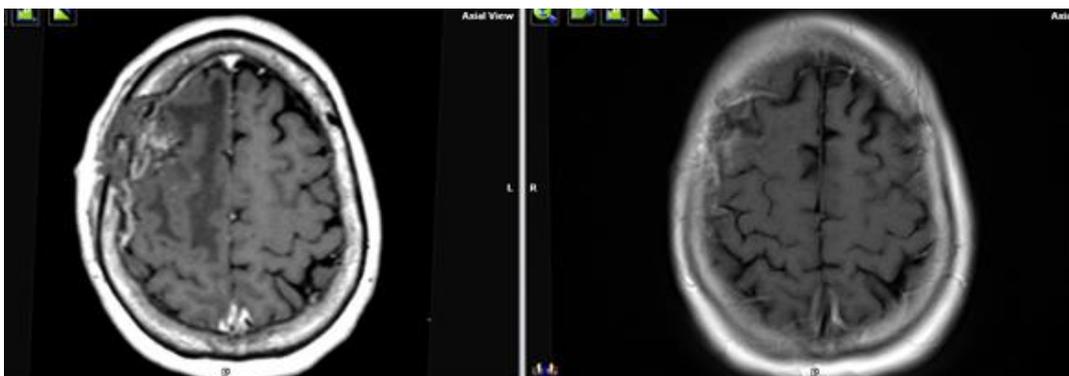
Dans cet exemple, il s'agit d'un patient présentant une lésion fronto-pariétale droite (a) qui a bénéficié d'une exérèse neuro-chirurgicale première. Deux IRM cérébrales post-opératoires ont été réalisées à 15 jours d'intervalle, mais toutes deux avant radiothérapie. On retrouve une prise de contraste péri-cavitaire douteuse à 48 h (b), qui n'existe plus sur le second examen (c), donc à postériori attribuable à des séquelles post-opératoires et non à un résidu.

a-



b-

c-



b) *Autres facteurs prédictifs de récurrence locale*

Différents facteurs de rechute locale ont été étudiés à travers ces séries rétrospectives. Dans les études de Ahmed *et al.* et Minitti *et al.*, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les cancers radiosensibles et radiorésistants (48,51). Nos résultats vont également dans ce sens, suggérant que les histologies considérées radiorésistantes en fractionnement standard sont sensibles à la dose élevée par fraction liée à ce schéma d'hypofractionnement.

La taille du PTV est associée au risque de rechute locale dans certaines séries : PTV>17cm<sup>3</sup> dans l'étude de Ahmed *et al.* (p=0.02) (48), et PTV> 8 cm<sup>3</sup> dans la série de Luther *et al.* (45). Dans notre étude un PTV>12cm<sup>3</sup> est un facteur de rechute locale en analyse univariée. La série de Minitti *et al.* n'a pas montré de corrélation entre taille du PTV et rechute locale, mais n'étaient incluses que des cavités de plus grand diamètre supérieur à 3 cm (51). Dans notre série, 46% des lésions mesuraient moins de 3 cm de grand axe.

Par ailleurs, nos résultats suggèrent qu'un volume tumoral initial (GTV)  $\geq 9.5 \text{ cm}^3$  est associé à la rechute locale, comme dans l'étude de Patel *et al.* qui considérait un cut-off significatif à 9,7 cm<sup>3</sup>(23). De même une taille lésionnelle pré-opératoire supérieure à 2 cm était liée à une diminution de la survie sans rechute locale dans la série rétrospective de RC de 47 patients opérés d'Hartford *et al.* (44).

Les marges autour de la cavité d'exérèse, qui permettent de définir le volume cible prévisionnel, sont le résultat d'un compromis entre un contrôle local élevé et une faible toxicité cérébrale. L'étude rapportée par Nataf *et al.* a montré qu'une marge de 2mm (contre 1mm) autour du volume cible macroscopique de métastase en place traitée par

radiochirurgie augmentait le risque de complications post-radiques sans augmenter le taux de contrôle local (55). Tandis que l'étude de Noël *et al.* a montré qu'une marge de 1mm ajoutée au volume tumoral macroscopique augmentait significativement la probabilité de contrôle local (56). Choi *et al.* ont analysé 112 patients (120 cavités) traités par radiothérapie hypofractionnée post-opératoire avec différentes doses (de 12 à 30 Gy selon la taille de la cavité en suivant les recommandations du RTOG), différents fractionnements (1 à 5 séances) et différentes isodoses de prescription. Sur les 120 cavités, 58 ont été traitées sans marge autour du CTV et 62 avec une marge isotropique de 2 mm autour du CTV. Aucun facteur analysé n'était prédictif de la rechute locale en dehors de la marge utilisée avec un taux de rechute locale à 1 an de 3,4% contre 16% en l'absence de marge ( $p=0,042$ ), sans augmentation de la toxicité ( $p=0,3$ )(50). Dans notre série tous les traitements ont été réalisés avec la même marge autour de la cavité d'exérèse (2mm), la même dose (3\*11 Gy à l'isocentre) et la même isodose de prescription (70%).

#### B. Risque de rechute cérébrale et lepto-méningée

L'objectif de la radiothérapie des berges d'exérèse en conditions stéréotaxiques est de garantir un taux de contrôle local élevé et de différer l'éventuelle irradiation de l'encéphale en totalité. Dans notre série, comme dans celles déjà publiées, la fréquence des récives cérébrales à distance est élevée, de l'ordre de 50% à 1 an. Ceci impose une surveillance rapprochée par IRM cérébrale. L'objectif de cette surveillance est de proposer l'IPE de rattrapage à un stade de récive cérébrale asymptomatique. Dans notre étude l'IPE est réalisée après un délai médian de 204 jours.

Le taux d'évolution leptoméningée est de 16%. L'étude d'Atalar *et al.* rapporte un taux de rechute leptoméningée (post RC) de 11%, avec un risque plus élevé pour les primitifs mammaires  $p=0.004$ ) (43). Iwai *et al.* ont relevé que le risque de méningite carcinomateuse était significativement plus élevé lorsque la métastase réséquée siégeait dans la fosse postérieure (57). Dans notre expérience, les localisations infra-tentorielles avec contact

méningé sont associées à un risque élevé de récurrence méningée. La voie d'abord chirurgicale contraint à réaliser des volets de petites tailles rendant l'exérèse monobloc complète plus difficile. Ceci n'est pas mis en évidence dans notre étude, probablement par manque d'évènements.

### C. Toxicité faible et spécifique de ce traitement

#### 1. Diagnostic de la radionécrose par imagerie multimodale

La radionécrose correspond à l'apparition de lésions vasculaires secondaires tardives et irréversibles, survenant dans les mois ou années qui suivent l'irradiation, et conduisant à une nécrose ischémique cérébrale, à une démyélinisation et à des hémorragies (58). Ces lésions sont irréversibles, à la différence des réactions post radiques subaiguës, secondaires à l'œdème. Face à une suspicion de radionécrose, un bilan neuroradiologique adapté associe l'IRM cérébrale multimodale et une tomographie par émission de positons (TEP).

Nous soulevons ici un second problème de l'interprétation de l'imagerie cérébrale lié à la difficulté de différencier rechute locale et radionécrose après radiothérapie.

En IRM, les séquences T2 et T1, sans et avec injection de gadolinium, sont indispensables : en cas de radionécrose, on retrouve l'apparition d'une prise de contraste en zone irradiée et une augmentation de l'œdème à la périphérie avec un hyposignal central décrivant un aspect en « poivron coupé ». La séquence clé est la séquence de perfusion : cette séquence étudie le premier passage, après injection d'un bolus de gadolinium et permet d'accéder à certains paramètres dont le CBV ou rCBV (*relative cerebral blood volume*). Une élévation du rCBV est fortement en faveur d'une rechute locale plutôt que d'une radionécrose (59). Dans une moindre mesure, le rapport de Dequesada, défini par le rapport : taille de l'hyposignal T2 / taille de la prise de contraste T1, peut apporter un argument supplémentaire. Ainsi un rapport >0.6 oriente vers une rechute locale (60). La spectroscopie peut également être d'une aide diagnostique : on retrouve une élévation du pic des lipides et des lactates, sans augmentation du pic de choline en cas de radionécrose.

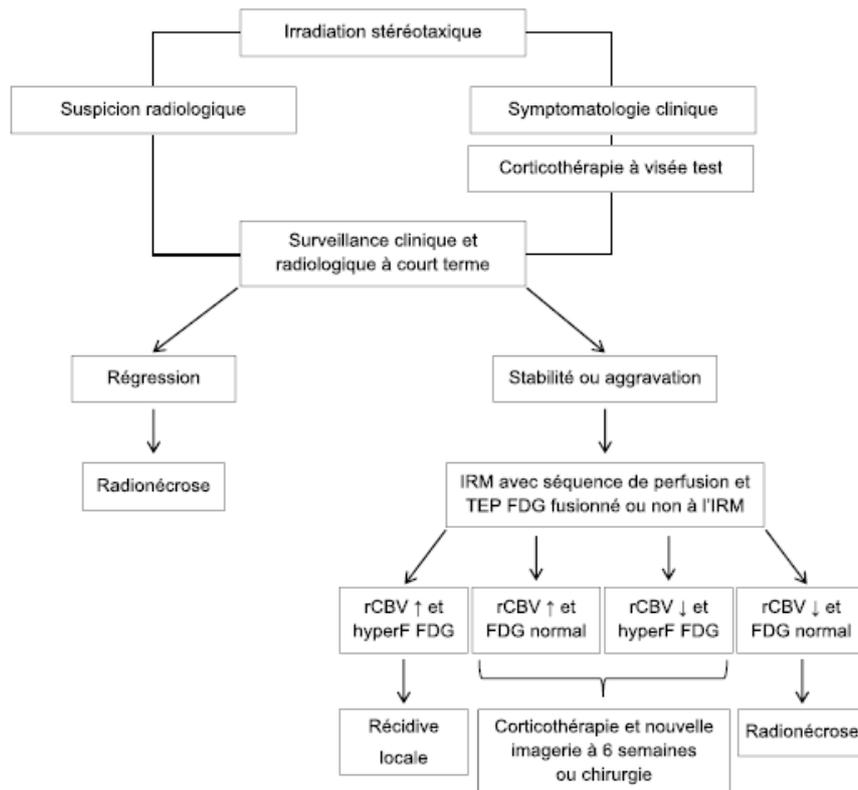
En dehors de l'IRM, l'examen pertinent est la TEP (tomographie par émission de positons) (61). En TEP au  $^{18}\text{F}$ FDG (fluorodésoxyglucose), une hyperfixation est en faveur d'une rechute locale plutôt qu'une radionécrose, avec une sensibilité et une spécificité proche de 80%. La principale limite de l'examen est liée à la fixation cérébrale physiologique du traceur à l'origine d'une dégradation du rapport signal sur bruit. Du fait de l'augmentation de la synthèse protéique en cas de rechute locale, la TEP utilisant des acides aminés ou analogues, tel que la TEP à la  $^{18}\text{F}$ DOPA, apporte également un complément pertinent pour le diagnostic différentiel et peut avoir un impact sur la décision thérapeutique (62,63).

L'association d'une IRM cérébrale multimodale et d'une TEP au  $^{18}\text{F}$ FDG peut ainsi aider à faire la différence entre la rechute locale et la radionécrose. Un algorithme d'aide au diagnostic a été développé dans ce sens (figure 17) (64).

Le diagnostic radiologique de radionécrose constitue une limite de notre étude puisqu'il n'a été réalisé qu'à partir de l'IRM cérébrale, il n'a pas été effectué de TEP ou de spectro-IRM.

Figure 17. Algorithme diagnostique de radionécrose d'après Chao et al. (64)

rCBV : relative cerebral blood volume ; TEP : tomographie par émission de positons ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; FDG : (18F)-fluorodésoxyglucose



## 2. Taux de radionécrose variable dans la littérature

Le taux de radionécrose dans notre étude est de 7 à 21 % (histologique ou radiologique) et le délai médian est de 15 mois.

### a) Taux de radionécrose en RC

La dose par fraction est prédictive de la survenue de radionécrose et le risque est plus élevé en RC (séance unique) (65). Dans l'étude de Kirkpatrick *et al.*, qui randomisait un traitement par RC de métastases cérébrales en place selon les marges utilisées, le taux de radionécrose histologique était de 7.5% (6 lésions sur 80), avec un risque de radionécrose plus élevé, bien que non significatif, en cas de marge de 3 mm ( $p=0.10$ ) (66). Dans leur série rétrospective de patients traités par RC pour métastases cérébrales présentant une longue survie, Yamamoto *et al.* rapportent un taux de complications tardives de 4.2% à 60 mois et ne retrouvent aucun facteur de risque significatif parmi l'IC, l'IG, la dose totale, ou le  $V_{12}$  (67). Holt *et al.* retrouvaient 13.3% de radionécrose dans leur série rétrospective ( $n= 15$ ) de patients traités par RC post-opératoire pour récurrence locale d'une métastase antérieurement

traitée par RC (68). Une autre étude a comparé la RC post-opératoire et la RHCS post-opératoire et a montré que la RC était associée à un risque de radionécrose plus élevé avec un hazard ratio à 3.81 (95 % CI 1.04–13.93, p = 0.043) (69). Ainsi en post-opératoire, en cas de large cavité à traiter (supérieur à 3 cm), un schéma tri-fractionné est fréquemment utilisé afin de diminuer ce risque.

#### b) Taux de radionécrose en RHCS

Nous ne disposons que de séries rétrospectives sur ce sujet et le taux de radionécrose varie entre 1,5 et 17,5% (47–51,70) (Tableau 7). Cette variation est en partie liée à la variabilité des critères retenus pour le diagnostic de la radionécrose. Rajakesari *et al.* rapportent un taux de radionécrose diagnostiquée par IRM de 4.3% après irradiation post-opératoire hypofractionnée selon le schéma 25 Gy en 5 fractions(71). Il existe peu de données histologiques car peu d'études s'intéressent à la prise en charge chirurgicale de la radionécrose. Telera *et al.* rapportent les résultats d'une petite série de cas de radionécrose (radiologique et histologique) post-RHCS (n=15) traités par exérèse (72). Le délai médian entre le traitement et la radionécrose était respectivement de 15 mois (range 6–36) et 36 mois (12–156) pour la radionécrose radiologique et histologique.

Tableau 7. Etudes d'irradiation post-opératoire hypofractionnée en conditions stéréotaxiques et radionécrose.

Référence	Nombre de lésions traitées	Schémas d'irradiation	Taux de contrôle local à 1 an	Radionécrose
Ahmed KA (2014)	n=65	20 à 30 Gy en 5 fractions	87%	1.5% radio.
Brennan C (2014)	n=40	15 à 22 Gy en 1 fraction	78%	17.5% radio.
Minniti (2013)	n=101	27 Gy en 3 fractions	93%	9% radio. et histo. dont 5% de symptomatique
Broemme (2013)	n=44	24 à 40 Gy en 6 à 10 fractions	77%	2.3% histo.
Choi (2012)	n=120	12 à 30 Gy en 1 à 5 fractions	90.5%	3% sans marge de 2 mm radio. 8% avec marge de 2 mm radio.
Prabhu (2012)	n=64	18 à 20.4 Gy	78%	8% radio. et symptomatique

### 3. Facteurs de risque de radionécrose

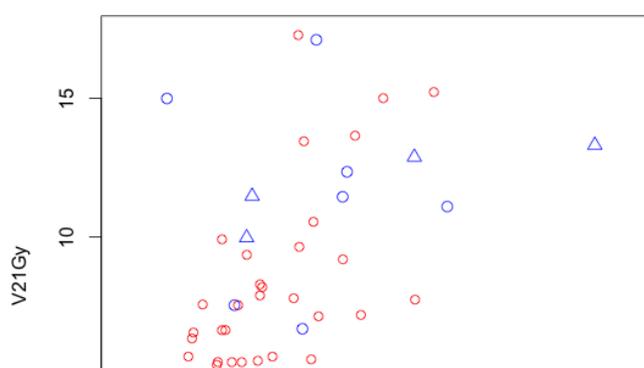
#### a) *Volume de tissu cérébral sain recevant 21 Gy, $V_{21}$*

Dans notre étude le volume de tissu cérébral sain recevant 21 Gy,  $V_{21}$ , est un facteur de risque significatif de radionécrose ( $p=0,010$ ). Ceci est concordant avec le peu de données de la littérature disponibles sur le sujet. En effet, Minniti *et al.* montraient un risque de radionécrose à un an de 14% pour un  $V_{21}>20.9 \text{ cm}^3$  versus 4% si  $<20.9 \text{ cm}^3$  en cas d'irradiation tri-fractionnée sur métastases cérébrales non opérées (3\*9 Gy ou 3\*12 Gy avec une isodose de prescription entre 80 et 90%) (73). Il n'y avait pas d'autres facteurs significatifs identifiés (type histologique, PTV, IC) et le PTV médian était de  $16.4 \text{ cm}^3$  [3.4–62.7]. Dans notre cohorte, aucun  $V_{21}$  n'était supérieur à  $20 \text{ cm}^3$ .

Le  $V_{21}$  est dépendant du volume du PTV. On observe sur la figure 12 une tendance à l'augmentation du  $V_{21}$  lorsque le PTV augmente. Cependant certains  $V_{21}$  paraissent élevés au regard du PTV associé. En effet la forme du PTV (volontiers non sphérique à la différence du traitement de métastases non opérées) et le caractère profond de la lésion (entouré de tissu cérébral sain de manière isotropique) vont augmenter le  $V_{21}$ . Ceci explique l'absence de relation significative entre la taille du PTV et la survenue de radionécrose dans notre étude.

Figure 12.  $V_{21}$  en fonction du PTV

En rouge : pas de radionécrose, en bleu : radionécrose (triangle : histologique, rond : radiologique).



Parmi les index dosimétriques usuels que l'on cherche à optimiser lors de la planification, l'index de conformité de Paddick reflète la bonne couverture du volume cible avec la meilleure épargne du tissu cérébral sain. Le  $V_{21}$  est donc indirectement dépendant de cet indice. L'IC est peu dépendant du volume du PTV comme le montre la figure 13 mais plutôt dépendant de sa forme. En situation post-opératoire, la forme de PTV peut être infractueuse, volontiers non sphérique et hétérogène (exemple en figure 14), ce qui limite la bonne conformation du traitement.

Figure 13. IC en fonction du volume du PTV

En rond : lésion superficielle, en carré : lésion profonde, en vide : lésion sus-tentorielle, en plein : lésion sous tentorielle

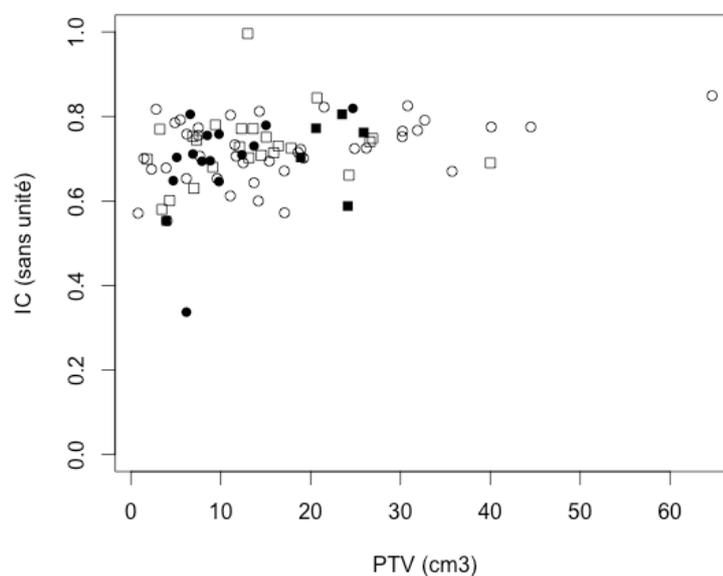
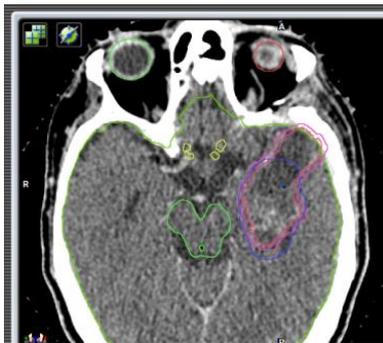


Figure 14. Exemple de PTV de forme non sphérique.

Lésion préopératoire (bleue), CTV (rouge), PTV (rose)



La radionécrose n'est pas liée de façon significative à l'indice de Paddick dans notre étude. Ceci peut s'expliquer par le fait que cet indice est relativement homogène dans la population étudiée et donc peu discriminant au vu du faible échantillon étudié. En effet, l'IC moyen est de 0.718 (écart type=0.086), ce qui est concordant avec les données de la littérature. L'étude de Gevaert *et al.* compare des distributions de doses obtenues sur des volumes complexes (malformation artério-veineuse) avec différents équipements matériels et logiciels de RC tels que le GammaKnife (Elekta©), le CyberKnife (Accuray©) et le Novalis. Pour ce dernier, l'IC moyen de 0.660 ( $\pm$  0.04) est comparable à nos résultats (74).

#### *b) Taille de la lésion pré-opératoire*

La taille de la lésion pré-opératoire est liée de manière significative à la radionécrose dans notre série ( $p=0.036$ ). Il n'existe pas de corrélation entre celle-ci et la taille de la cavité post-opératoire (figure 15) et il est difficile d'estimer en pré-opératoire la taille du volume cible qui sera traité. En effet, il existe des situations pour lesquelles malgré une taille lésionnelle importante en préopératoire, le CTV et donc le PTV est de volume réduit (exemple en figure

16), d'autant plus en cas de lésions sus-tentorielles, plus accessibles à une chirurgie de « levée d'effet de masse » efficace, comme le montre la figure 7 ou le nuage de points est beaucoup plus large que pour les lésions sous-tentorielles.

Figure 15. Volume du CTV en fonction du plus grand diamètre lésionnel pré-opératoire.

En rond : lésion superficielle, en carré : lésion profonde, en vide : lésion sus-tentorielle, en plein : lésion sous-tentorielle.

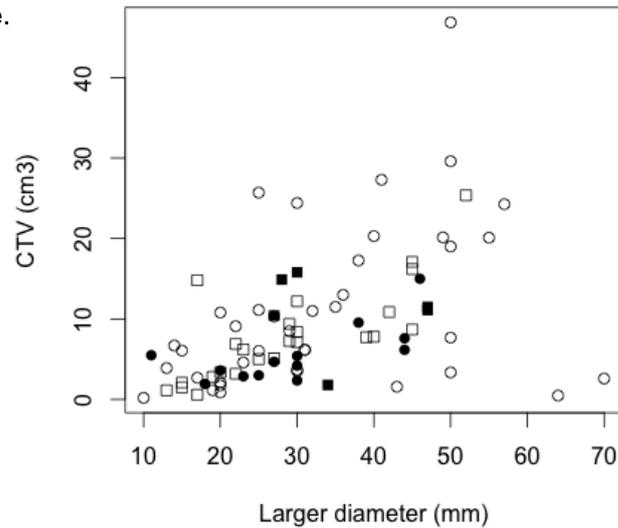
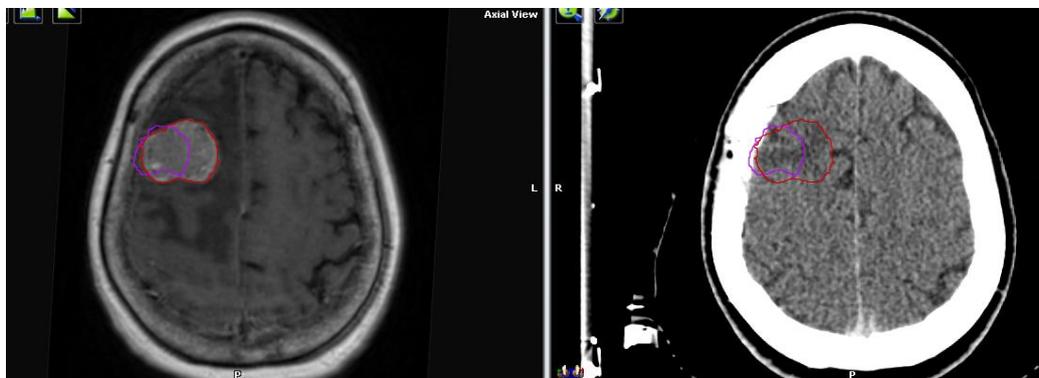


Figure 16. Exemple de PTV post-opératoire de petit volume

A gauche : IRM pré-opératoire, A droite : TDM post-opératoire, en rose : PTV, en rouge : lésion pré-opératoire (GTV)



L'absence de relation significative entre la taille du PTV et la survenue d'une radionécrose, alors que la taille de la lésion pré-opératoire est liée de manière significative à la radionécrose, suggère le rôle du micro-environnement péri-lésionnel avant traitement. Plus la lésion est volumineuse, plus elle entraîne des modifications du tissu cérébral sain environnant. En effet la physiopathologie exacte de la radionécrose est encore mal connue. Les modifications de la microcirculation à l'origine de la perte de cellules endothéliales, la diminution des apports nutritionnels au parenchyme cérébral, la démyélinisation axonale, la rupture de la barrière hémato-encéphalique et l'œdème promu par l'activation du système immunitaire sont les principales causes évoquées à l'origine du développement de lésions vasculaires et d'une nécrose progressive du tissu environnant (75).

#### 4. Traitement chirurgical de la radionécrose

Le traitement de la radionécrose n'est pas codifié et plusieurs options sont disponibles. Parmi celles-ci la chirurgie est plus volontiers réservée aux lésions de grandes tailles, exerçant un effet de masse, associé à des symptômes neurologiques et une cortico-dépendance (72,76). Elle peut également être indiquée à visée diagnostique en cas de doute à l'imagerie et afin d'adapter la stratégie thérapeutique entre radionécrose pure et rechute locale. Dans notre série, l'indication chirurgicale a été retenue pour 7 patients. Parmi ces 7 patients opérés, 4 présentaient une symptomatologie invalidante, et la chirurgie a permis une régression complète des symptômes. Pour 3 patients, l'indication a été retenue afin d'établir le diagnostic de certitude. Aucun patient avec suspicion de radionécrose radiologique opéré secondairement n'était en rechute locale à l'analyse anatomopathologique.

#### D. Fonction neurocognitive

Les patients atteints de métastases cérébrales ont une qualité de vie dégradée par l'altération de leur fonction cognitive. Cette altération est multifactorielle. Elle est liée à la maladie cérébrale d'une part: jusqu'à 90% des patients atteints de métastases cérébrales

présentent un déficit cognitif au diagnostic (77); et aux troubles cognitifs iatrogènes d'autre part, secondaires à la radiothérapie, mais aussi à la corticothérapie, aux traitements antiépileptiques, à la chimiothérapie et autre traitement systémique.

L'IPE est à l'origine d'effets secondaires cognitifs à long terme qui altèrent la qualité de vie des patients (33). Des tests simples tel que le MMSE (Mini Mental State Examination) permettent d'évaluer ces effets secondaires cognitifs. Cependant le MMSE a été développé pour le diagnostic de démence et souffre d'approximation (78). Des outils plus récents ont été proposés, tel que la batterie de test élaboré par l'EORTC qui comporte le Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) pour tester la mémoire épisodique verbale, le TrailMaking Test (TMT) A et B pour évaluer les processus d'attention et le Controlled Oral Word Association test (COWA) pour évaluer l'incitation verbale. Ces outils aboutissent à une incidence plus élevée de troubles cognitifs post-radiques car ils utilisent des tests plus fins mais il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle (32).

La RHCS offre un avantage théorique sur la fonction cognitive par la qualité du contrôle local et l'omission de l'IPE ou la possibilité de la différer. L'absence d'évaluation neurocognitive constitue la principale limite de notre étude. Cependant la RHCS pose le problème de la récurrence cérébrale à distance.

La radiothérapie encéphalique avec épargne hippocampique se développe comme une alternative. Le système limbique joue un rôle majeur dans un certain nombre de fonctions, comprenant: la concentration, la planification, l'orientation visuospatiale, l'acquisition et la consolidation de la mémoire, qu'elle soit événementielle complexe ou à long terme. L'origine des troubles neurocognitifs radio-induits est multiple. Le dysfonctionnement de la neurogenèse hippocampique très sensible à l'irradiation est décrit comme une cause (79).L'incidence des métastases qui se développent dans les hippocampes et dans les millimètres autours est faible. La probabilité est inférieure à 0,5 % et le risque augmente pour les patients atteints de plus de 10 métastases (80). L'essai de phase II du RTOG rapporte 19

% de détériorations à 4 mois pour les patients ayant reçu une IPE avec protection hippocampique. Dans l'étude randomisée de Chang *et al.*, les patients traités par irradiation seule présentaient 24 % de détériorations au même temps d'évaluation, avec le même test ; et les patients ayant reçu une irradiation en conditions stéréotaxiques suivie d'une IPE, 52 % de détérioration de leur fonction cognitive (80,81). De nombreux essais de phase II sur l'épargne hippocampique sont en cours.

## V. Conclusion

Il s'agit de la première étude de radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée post-opératoire utilisant toujours le même schéma quelque soit la taille de la cavité et quelque soit l'histologie. Notre étude montre un taux de contrôle local élevé et une faible toxicité, permettant de différer le recours à la radiothérapie pan-encéphalique au prix d'une surveillance radiologique rapprochée. La qualité de la résection évaluée à l'IRM post-opératoire est un facteur pronostic de contrôle local. Le  $V_{21}$  doit être pris en compte dans la planification pour limiter le risque de survenue de radionécrose. Des essais prospectifs randomisés sont nécessaires pour évaluer la fonction neurocognitive.

## VI. Annexes

### Annexe 1 - Score RPA

Class I:	Age <65 y, KPS $\geq$ 70, controlled primary tumor, no extracranial metastases
Class II:	All patients not in Class I or III
Class III:	KPS < 70

---

*Abbreviation:* KPS = Karnofsky Performance Status.

Annexe 2 – Score GPA

<b>Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)</b>			
	<b>Score</b>		
	<b>0</b>	<b>0.5</b>	<b>1.0</b>
<b>1 – Age</b>	> 60	50–59	< 50
<b>2 – KPS</b>	< 70	70–80	90–100
<b>3 -- Number of CNS metastases</b>	> 3	2–3	1
<b>4 -- Extracranial metastases</b>	Present	--	None

<b>GPA Score (Sum of the 4 scores above)</b>
0 – 1
1.5 – 2.5
3
3.5 – 4

Annexe 3 - Score DS-GPA

Non-small-cell and small-cell lung cancer		GPA Scoring Criteria			Patient Score	
Prognostic Factor	0	0.5	1.0			
Age, years	> 60	50-60	< 50		___	
KPS	< 70	70-80	90-100		___	
ECM	Present	—	Absent		___	
No. of BM	> 3	2-3	1		___	
Sum total					___	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8						
Melanoma		GPA Scoring Criteria			Patient Score	
Prognostic Factor	0	1.0	2.0			
KPS	< 70	70-80	90-100		___	
No. of BM	> 3	2-3	1		___	
Sum total					___	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2						
Breast cancer		GPA Scoring Criteria				Patient Score
Prognostic Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a	___
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	___
Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a	___
Sum total						___
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3						

(GPA) worksheet to estimate survival from brain metastases (BM) by diagnosis. Subtype: Basal: triple negative; LumA: ER/PR positive, HER2 negative; LumB: triple positive; HER2: ER/PR negative, HER2 positive. ECM, extracranial metastases; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; KPS, Karnofsky performance score; LumA, luminal A; LumB, luminal B; PR, progesterone receptor.

Annexe 4 – Score SIR (Score Index for Radiosurgery in brain metastases)

Variable	Score		
	0	1	2
Age (y)	$\geq 60$	51–59	$\leq 50$
KPS	$\leq 50$ or less	60–70	80–100
Systemic disease status	Progressive disease	Stable disease or partial remission	Complete clinical remission or no evidence of disease
Lesions (n)	$\geq 3$	2	1
Largest lesion volume (cm <sup>3</sup> )	$>13$	5–13	$<5$

## VII. Bibliographie

1. Taillibert S, Le Rhun É. [Epidemiology of brain metastases]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2015 Feb;19(1):3–9.
2. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996 Oct 15;78(8):1781–8.
3. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2865–72.
4. Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, Vallieres E, Rusch V, Crowley JJ, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2955–61.
5. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981 Jul 15;48(2):384–94.
6. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Oct 5;
7. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete

- remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):476–84.
8. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271–7.
  9. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. 2013 May;112(3):467–72.
  10. Carlino MS, Fogarty GB, Long GV. Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J Sudbury Mass*. 2012 Apr;18(2):208–12.
  11. Bedikian AY, Wei C, Detry M, Kim KB, Papadopoulos NE, Hwu W-J, et al. Predictive factors for the development of brain metastasis in advanced unresectable metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2011 Dec;34(6):603–10.
  12. Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu W-J, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011 Apr 15;117(8):1687–96.
  13. Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):4014–23.
  14. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):527–34.

15. Long GV, Margolin KA. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book ASCO Am Soc Clin Oncol Meet.* 2013;393–8.
16. Miyao N, Naito S, Ozono S, Shinohara N, Masumori N, Igarashi T, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology.* 2011 Feb;77(2):379–84.
17. Nieder C, Pawinski A, Balteskard L. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome. *Oncology.* 2009;76(5):369–74.
18. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):745–51.
19. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Feb 1;70(2):510–4.
20. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Feb 1;30(4):419–25.
21. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 1998 Nov 4;280(17):1485–9.

22. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):583–90.
23. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg*. 2010 Aug;113(2):181–9.
24. Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, Weinberg JS, Groves MD, Mahajan A, et al. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. *Neurosurgery*. 2009 Apr;64(4):664–74; discussion 674–6.
25. Métellus P, Reyns N, Voirin J, Menei P, Bauchet L, Faillot T, et al. [Surgery of brain metastases]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2015 Feb;19(1):20–4.
26. Korinth MC, Delonge C, Hütter BO, Gilsbach JM. Prognostic factors for patients with microsurgically resected brain metastases. *Onkologie*. 2002 Oct;25(5):420–5.
27. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):134–41.
28. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Mar 1;43(4):795–803.
29. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two

- studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981 Dec;7(12):1633–8.
30. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981 Jul;7(7):891–5.
  31. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Oct 1;39(3):571–4.
  32. Noël G, Tallet A, Truc G, Bernier V, Feuvret L, Assouline A, et al. [Whole brain radiation therapy for brain metastases: Advantages and controversies]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* 2015 Feb;19(1):30–5.
  33. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Jan 1;31(1):65–72.
  34. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res.* 2000 Apr;153(4):357–70.
  35. Gérard J-P, Aubert B, Buchheit I, Derreumaux S, Lartigau E, Latorzeff I, et al. [Recommendation of the working group commissioned by the French Nuclear Safety Authority on stereotactic radiation therapy]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* 2012 Jun;16 Suppl:S5–9.

36. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Bahary JP, Kline R, et al. Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Feb 1;34(3):647–54.
37. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2011;6:48.
38. Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 1;56(3):793–800.
39. Dhermain F, Reyns N, Colin P, Métellus P, Mornex F, Noël G. [Stereotactic radiotherapy in brain metastases]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* 2015 Feb;19(1):25–9.
40. Schlienger M, Nataf F, Huguet F, Pene F, Foulquier J-N, Orthuon A, et al. [Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* 2010 Apr;14(2):119–27.
41. Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2011 Mar;98(3):292–7.
42. Doré M, Lefebvre L, Delpon G, Thillays F. [Brain radiation necrosis after stereotactic radiotherapy of the resection cavity for intracranial metastases: analysis of the literature from four cases]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* 2015 Apr;19(2):111–9.

43. Atalar B, Modlin LA, Choi CYH, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, et al. Risk of leptomeningeal disease in patients treated with stereotactic radiosurgery targeting the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 15;87(4):713–8.
44. Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, Li Z, Jarvis LA, Fadul CE, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 1;85(3):650–5.
45. Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Engh JA, Niranjan A, et al. Predicting tumor control after resection bed radiosurgery of brain metastases. *Neurosurgery*. 2013 Dec;73(6):1001–6; discussion 1006.
46. Robbins JR, Ryu S, Kalkanis S, Cogan C, Rock J, Movsas B, et al. Radiosurgery to the surgical cavity as adjuvant therapy for resected brain metastasis. *Neurosurgery*. 2012 Nov;71(5):937–43.
47. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jan 1;88(1):130–6.
48. Ahmed KA, Freilich JM, Abuodeh Y, Figura N, Patel N, Sarangkasiri S, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy to the post-operative cavity for radioresistant and radiosensitive brain metastases. *J Neurooncol*. 2014 May;118(1):179–86.
49. Broemme J, Abu-Isa J, Kottke R, Beck J, Wiest R, Malthaner M, et al. Adjuvant therapy after resection of brain metastases. Frameless image-guided LINAC-based radiosurgery and stereotactic hypofractionated radiotherapy. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenes Al*. 2013 Sep;189(9):765–70.

50. Choi CYH, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR, Lieberson RE, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Oct 1;84(2):336–42.
51. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jul 15;86(4):623–9.
52. Steinmann D, Maertens B, Janssen S, Werner M, Frühauf J, Nakamura M, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (hfSRT) after tumour resection of a single brain metastasis: report of a single-centre individualized treatment approach. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012 Sep;138(9):1523–9.
53. Wang C-C, Floyd SR, Chang C-H, Warnke PC, Chio C-C, Kasper EM, et al. Cyberknife hypofractionated stereotactic radiosurgery (HSRS) of resection cavity after excision of large cerebral metastasis: efficacy and safety of an 800 cGy × 3 daily fractions regimen. *J Neurooncol.* 2012 Feb;106(3):601–10.
54. Jarvis LA, Simmons NE, Bellerive M, Erkmen K, Eskey CJ, Gladstone DJ, et al. Tumor bed dynamics after surgical resection of brain metastases: implications for postoperative radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 15;84(4):943–8.
55. Nataf F, Schlienger M, Liu Z, Foulquier JN, Grès B, Orthuon A, et al. Radiosurgery with or without A 2-mm margin for 93 single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 1;70(3):766–72.
56. Noël G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Hasboun D, et al. Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2003 Jul;68(1):15–21.

57. Iwai Y, Yamanaka K, Yasui T. Boost radiosurgery for treatment of brain metastases after surgical resections. *Surg Neurol.* 2008 Feb;69(2):181–6; discussion 186.
58. Rahmathulla G, Marko NF, Weil RJ. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2013 Apr;20(4):485–502.
59. Almeida-Freitas DB, Pinho MC, Otaduy MCG, Braga HF, Meira-Freitas D, da Costa Leite C. Assessment of irradiated brain metastases using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Neuroradiology.* 2014 Jun;56(6):437–43.
60. Dequesada IM, Quisling RG, Yachnis A, Friedman WA. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery.* 2008 Nov;63(5):898–903; discussion 904.
61. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FFP, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2012 Oct;32(5):1343–59.
62. Dufour MA, Papin-Michaud C, Vandebos F, Bourg V, Bondiau PY, Chanalet S, et al. Impact de la TEP à la 18F-DOPA sur la décision thérapeutique en RCP lors du diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence de néoplasie cérébrale. *Médecine Nucl.* 2014 mai;38(3):132–3.
63. Demetriades AK, Almeida AC, Bhangoo RS, Barrington SF. Applications of positron emission tomography in neuro-oncology: a clinical approach. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.* 2014 Jun;12(3):148–57.

64. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GHJ, Murphy ES, Stockham AL, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 1;87(3):449–57.
65. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun 1;65(2):499–508.
66. Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE, Allen KJ, et al. Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jan 1;91(1):100–8.
67. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, Barford BE, et al. Delayed complications in patients surviving at least 3 years after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):53–60.
68. Holt DE, Gill BS, Clump DA, Leeman JE, Burton SA, Amankulor NM, et al. Tumor bed radiosurgery following resection and prior stereotactic radiosurgery for locally persistent brain metastasis. *Front Oncol*. 2015;5:84.
69. Eaton BR, LaRiviere MJ, La Riviere MJ, Kim S, Prabhu RS, Patel K, et al. Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases. *J Neurooncol*. 2015 May;123(1):103–11.
70. Prabhu R, Shu H-K, Hadjipanayis C, Dhabaan A, Hall W, Raore B, et al. Current dosing paradigm for stereotactic radiosurgery alone after surgical resection of brain metastases needs to be optimized for improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 1;83(1):e61–6.

71. Rajakesari S, Arvold ND, Jimenez RB, Christianson LW, Horvath MC, Claus EB, et al. Local control after fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases. *J Neurooncol.* 2014 Nov;120(2):339–46.
72. Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol.* 2013 Jun;113(2):313–25.
73. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2014 Apr;117(2):295–301.
74. Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, Verellen D, Engels B, Reynaert N, et al. Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations and acoustic neuromas. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2013 Feb;106(2):192–7.
75. Coderre JA, Morris GM, Micca PL, Hopewell JW, Verhagen I, Kleiboer BJ, et al. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat Res.* 2006 Sep;166(3):495–503.
76. Carangelo B, Cerillo A, Mariottini A, Peri G, Rubino G, Mourmouras V, et al. Therapeutic strategy of late cerebral radionecrosis. A retrospective study of 21 cases. *J Neurosurg Sci.* 2010 Mar;54(1):21–8.
77. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Aug 30;33(1):179–82.

78. Tallet A, Dhermain F, Taillia H, Ricard D, Mornex F, Métellus P. [Cognition and radiation therapy for brain metastases: a new paradigm to define]. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Jan 1;100(1):69–74.
79. Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR, Rola R, Palmer TD, Fike JR. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res*. 2003 Jul 15;63(14):4021–7.
80. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 15;83(4):e487–93.
81. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1037–44.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

NOM : Doré

PRENOM : Mélanie

**Radiothérapie stéréotaxique tri-fractionnée post-opératoire des métastases cérébrales  
uniques : analyse rétrospective de 95 patients.**

---

RESUME

Analyse rétrospective des patients traités entre mars 2008 et janvier 2014 pour une métastase cérébrale unique, par exérèse chirurgicale puis radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RHCS) post-opératoire en 3 séances de 7.7 Gy (isodose de prescription 70%).

97 lésions ont été analysées entre mars 2008 et janvier 2014. Avec un recul médian de 17 mois, le taux de contrôle local à 1 an était de 83%. Les facteurs associés à une augmentation du contrôle local étaient l'absence de prise de contraste péri-cavitaire à l'imagerie post-opératoire ( $p < 0.001$ ), un PTV  $< 12\text{cc}$  ( $p = 0.005$ ) et un score GPA  $\geq 2$  ( $p = 0.009$ ). Le taux de radionécrose était de 7.2%. Le diamètre tumoral initial et le volume de tissu cérébral sain recevant 21 Gy (V21) étaient significativement associés à la survenue d'une radionécrose.

---

MOTS-CLES

Radiothérapie, stéréotaxie, métastase cérébrale, neurochirurgie.