

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N° 150

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Oncologie option Radiothérapie

par

Muriel BOTTI

née le 06/04/1978, à St Germain en Laye

Présentée et soutenue publiquement le *24 octobre 2008*

**RADIOCHIRURGIE PAR LINAC DES METASTASES CEREBRALES :
ETUDE RETROSPECTIVE NANTAISE DE 82 PATIENTS
PRESENTANT 1 A 3 METASTASES CEREBRALES**

Président : Monsieur le Professeur Marc-André Mahé

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Marc-André Mahé

LISTE DES ABBREVIATIONS

RC : radiochirurgie

LINAC : accélérateur linéaire

IET : irradiation de l'encéphale in toto

MMLC : collimateur micro multi-lames

Gy : Gray

KPS : index de karnofsky (en %)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
DESCRIPTION DE LA RADIOCHIRURGIE DES METASTASES CEREBRALES	8
A. ASPECTS TECHNIQUES.....	9
1. <i>Historique</i>	9
a) Les débuts	9
b) Développement de la RC par LINAC	10
2. <i>Définition de la RC</i>	10
3. <i>Principes physiques</i>	11
a) Appareils de traitement	11
b) Repère géométrique invariable.....	17
c) Méthodes d'imagerie.....	18
4. <i>Déroulement du traitement</i>	18
a) Etape 1 : fixation du cadre stéréotaxique.....	19
b) Etape 2 : acquisition des images.....	19
c) Etape 3 : dosimétrie.....	20
d) Etape 4 : traitement	23
B. ASPECTS RADIOBIOLOGIQUES	25
1. <i>Rappels</i>	25
a) Notion d'effet différentiel	25
b) Radiosensibilité intrinsèque (modèle linéaire-quadratique)	25
c) Facteur temps	27
d) Effet oxygène	27
2. <i>Principes radiobiologiques de la RC</i>	28
3. <i>Radiobiologie des complications</i>	29
a) Effet dose-volume	29
b) Effet topographie de la lésion.....	29
c) Effet homogénéité de la distribution de dose	29
d) Effet qualité du gradient de décroissance de dose	30
e) Effet d'une radiothérapie antérieure.....	30
4. <i>Tolérance des tissus sains</i>	30
a) Parenchyme cérébral	30
b) Tronc cérébral	31
c) Voies optiques.....	31
C. ASPECTS DOSIMETRIQUES.....	32
1. <i>Protocole thérapeutique</i>	32
a) Définition du volume cible.....	32

b)	Prescription de la dose	34
2.	<i>Planification dosimétrique</i>	35
a)	moyens balistiques	35
b)	Comparaison	39
c)	Détermination de la balistique.....	40
D.	DONNEES DE LA LITTERATURE	43
1.	<i>Facteurs pronostiques</i>	43
a)	Classification pronostique	43
b)	Facteurs pronostiques de la survie.....	44
c)	Facteurs pronostiques du contrôle local	45
d)	Facteurs pronostiques du contrôle cérébral à distance.....	45
e)	Critères d'éligibilité à une RC.....	45
2.	<i>Résultats de la RC</i>	46
a)	Traitement initial.....	46
b)	Traitement des récidives.....	54
3.	<i>Place de la chirurgie</i>	55
a)	Bénéfice de la chirurgie.....	55
b)	Chirurgie et IET	57
c)	Chirurgie versus RC.....	58
d)	Conclusions.....	58
4.	<i>Résumé des indications</i>	58
a)	Métastase unique.....	59
b)	Oligométastases (2 ou 3 métastases cérébrales)	61
c)	Récidive	61
5.	<i>Complications</i>	61
a)	Définitions.....	61
b)	Immédiates et Aiguës	63
c)	Tardives.....	64

**RADIOCHIRURGIE PAR LINAC DES METASTASES CEREBRALES : ETUDE
RETROSPECTIVE NANTAISE DE 82 PATIENTS PRESENTANT 1 A 3
METASTASES CEREBRALES65**

A.	PATIENTS ET METHODES.....	66
1.	<i>Sélection des patients</i>	66
B.	TRAITEMENT.....	68
C.	SUIVI ET REPONSE AU TRAITEMENT	70
D.	ANALYSE STATISTIQUE	70
E.	RESULTATS	71
1.	<i>Contrôle local</i>	71
2.	<i>Facteurs pronostiques du contrôle local</i>	71
3.	<i>Contrôle cérébral à distance</i>	71
4.	<i>Contrôle cérébral global</i>	71

5. <i>Survie</i>	73
6. <i>Facteurs pronostiques de la survie</i>	74
7. <i>Complications</i>	76
DISCUSSION	77
A. SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE.....	78
1. <i>Sélection des patients avec la classification RPA</i>	80
B. CONTROLE LOCAL	82
1. <i>Rôle de l'IET différée</i>	82
2. <i>Rôle de la dose</i>	83
C. COMPLICATIONS	84
CONCLUSION	86
ANNEXES	88
A. LE SCORE OMS.....	89
B. INDEX DE KARNOFSKY	90
BIBLIOGRAPHIE	91
RESUME	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

INTRODUCTION

Les métastases cérébrales sont les tumeurs malignes cérébrales les plus fréquentes. 20 à 40% des patients atteints d'un cancer développeront des métastases cérébrales¹. Elles sont la cause directe du décès dans environ 50% des cas après irradiation de l'encéphale in toto (IET)^{1,2} et entraînent fréquemment une détérioration neurologique et neurocognitive, altérant la qualité de vie³.

Dans une série autopsique de 2375 patients atteints d'un cancer, la fréquence des métastases cérébrales était de 24%⁴. Les cancers qui disséminent le plus fréquemment au niveau cérébral sont ceux du poumon et du sein, respectivement 40% et 17%, suivi de mélanome (11%), primitif rénal (6%) et digestifs (6%)⁵. La majorité des patients ont 1, 2 ou 3 métastases cérébrales, respectivement 49, 21 et 13 %⁶. 85% des métastases cérébrales sont situées dans les hémisphères cérébraux, 10-15% dans le cervelet et 1 à 3% dans le tronc cérébral⁶.

L'incidence des métastases cérébrales est actuellement en augmentation. Trois raisons principales expliquent cette tendance : augmentation de l'incidence des cancers du fait du vieillissement de la population, amélioration des techniques d'imagerie médicale et allongement de la survie des patients cancéreux.

Les principales options thérapeutiques incluent : l'IET, la chirurgie d'exérèse +/- IET, et la radiochirurgie (RC) +/- IET. Les patients non traités ou uniquement traités par corticothérapie ont une espérance de vie d'environ 1 mois². Chez les patients métastatiques cérébraux non sélectionnés, l'IET seule allonge la survie médiane à 3-5 mois⁷. Chez les patients sélectionnés avec métastase cérébrale unique extirpable, la chirurgie +/- IET améliore la survie globale médiane à 9-11 mois⁸⁻¹⁰. Ces résultats ont prouvé qu'en majorant le contrôle local des métastases cérébrales la survie pouvait être prolongée. Seuls 20 à 40% des patients sont en pratique éligibles pour ce traitement⁹. Les excellents taux de contrôle local et l'allongement de la survie obtenus avec la résection chirurgicale des métastases cérébrales ont conduit au développement de la RC pour des lésions d'abord inaccessibles chirurgicalement. Du fait de son caractère faiblement invasif, de sa faible morbidité et de ses excellents résultats cliniques la RC est rapidement devenue un outil majeur de l'arsenal thérapeutique des métastases cérébrales.

Des séries rétrospectives récentes de patients traités par RC ont rapporté des survies médianes de l'ordre de 7,5 à 13 mois pour des métastases d'histologies variées, uniques ou multiples, en traitement initial ou à la récurrence, avec ou sans IET d'emblée¹¹⁻¹⁷ et des taux de contrôle local à 1 an de 48% à 87%¹²⁻¹⁷.

Devant ces résultats, comparables à ceux de la chirurgie, la RC est de plus en plus fréquemment utilisée mais les critères de sélection optimale des patients et les modalités du

traitement restent encore discutées. Les complications liées à la RC sont rarement rapportées, les données souvent hétérogènes et difficilement comparables d'une étude à l'autre.

Dans un premier temps nous reverrons les principes généraux, physiques et radiobiologiques, régissant la RC ainsi que les données de la littérature concernant son application dans le traitement des métastases cérébrales. Puis nous exposerons la revue de 82 patients ayant bénéficié d'une RC par LINAC entre 2002 et 2007. Ces traitements ont été réalisés par l'équipe Nantaise composée des Neurochirurgiens du CHU Laennec de Nantes, des physiciens et des radiothérapeutes du Centre René Gauducheau.

Cette série institutionnelle rétrospective a pour objectif de décrire les résultats et complications du traitement radiochirurgical de patients présentant 1 à 3 métastases cérébrales et d'évaluer les différents facteurs pronostiques de survie et de contrôle local.

DESCRIPTION DE LA RADIOCHIRURGIE DES METASTASES CEREBRALES

A. ASPECTS TECHNIQUES

1. Historique

a) Les débuts

Après de longs travaux expérimentaux dont les débuts remontent à 1935, la RC fut initiée dans les années 50 par l'usage de petits faisceaux de protons et deutérons. La première utilisation en clinique fut réalisée en 1954, à Berkeley, par Lawrence et son équipe pour le traitement d'un adénome hypophysaire¹⁸.

Dans les années soixante, L. Leksell (Figure 1), a développé une machine dédiée à la RC, appelée Gamma-Unit.¹⁹ Il s'agit d'une coque hémisphérique de plomb contenant un grand nombre de sources de cobalt 60 (179 pour la première génération) permettant la délivrance de faisceaux de rayons gamma convergents. C'est à partir de 1966 qu'il exploita industriellement, sous le nom de Gamma Knife®, cette technique du Gamma Unit.



Figure 1 : Lars Leksell

La première métastase cérébrale traitée par RC le fut par Gamma-Unit, à l'institut Karolinska en Suède, à la fin des années 70. Sturm et al.²⁰ ont ensuite rapporté le traitement par LINAC de 12 lésions métastatiques cérébrales inopérables. A des doses entre 20 et 30 Gy ils ont montré une diminution du volume des lésions et de l'œdème péri-lésionnel ainsi que l'amélioration des symptômes neurologiques. Depuis de nombreuses séries ont montré l'intérêt de la RC dans la prise en charge de métastases cérébrales.

b) Développement de la RC par LINAC

A la fin des années 50, J.Talairach a mis au point à l'hôpital St Anne un système de repérage stéréotaxique des zones fonctionnelles à partir d'un cliché radiologique de face et de profil. Par la suite ce système a été développé pour la RC des malformations artérioveineuses : grâce à des collimateurs additionnels fixés sur un accélérateur linéaire et au positionnement du patient avec le cadre de Talairach sur une chaise basculable, le traitement radiochirurgical pouvait se réaliser par diadèmes d'irradiation non coplanaires.

Au début des années 80, l'ensemble du dispositif a été perfectionné par O.Betti à Buenos Aires avec 4 innovations, essentielles pour l'utilisation radiochirurgicale d'un accélérateur linéaire conventionnel ²¹⁻²³ :

- l'adaptation du système stéréotaxique de Talairach afin qu'il devienne un système de coordonnées polaires à isocentre déplaçable
- la conception d'un système secondaire de collimateur avec la moindre pénombre possible
- un système de soutien du corps du malade adaptable à toutes les positions de la tête
- Un logiciel de calcul puissant adéquat aux mini-faisceaux employés pour établir un plan de traitement

Ces caractéristiques sont réunies dans l'unité multi-faisceaux d'irradiation convergente (UMIC) qui a été employée dans les années 80 à Buenos Aires, Paris et Lille.

Différentes modalités d'évolution technique se sont depuis succédées : l'accélérateur linéaire adapté en 1986 puis l'accélérateur modifié et enfin l'accélérateur dédié (cf. chapitre 3.a) appareils de traitement).

2. Définition de la RC

Le terme de RC, introduit par Leskell en 1951, se réfère à une fraction unique d'une dose élevée de radiations, délivrée dans un volume cible réduit.

La RC cérébrale est donc une technique d'irradiation externe qui consiste à irradier un ou plusieurs volumes lésionnels intracérébraux, avec une précision stéréotaxique et sans effraction de la boîte crânienne, par le biais de leur exposition à une dose unique, élevée et focalisée de radiations.

La RC est basée sur l'utilisation de mini-faisceaux d'irradiation convergents qui permettent de délivrer une dose élevée à un volume très circonscrit au sein du parenchyme cérébral, avec un fort gradient décroissant de dose en périphérie de la cible.

Les caractéristiques radiobiologiques des tissus sains limitent l'utilisation de la RC à des cibles ne dépassant pas 3-4 cm de diamètre.

3. Principes physiques

a) Appareils de traitement

Nous détaillerons ici les principaux appareils de traitement utilisés couramment pour la RC des métastases cérébrales.

(1) Gamma Knife ®

Une unité de Gamma Knife ® est constituée de 201 sources fixes de cobalt 60 fixées dans un bouclier hémisphérique en acier. Chaque source contient plusieurs pastilles de cobalt 60 enchâssées dans un cylindre. Les sources de cobalt sont disposées de telle sorte que leurs faisceaux convergent en un point central appelé isocentre.

Cette unité comporte également un casque de collimation avec 201 ouvertures, ou orifices. Ces orifices peuvent être bouchés afin d'obstruer totalement certains faisceaux et ainsi éviter l'irradiation d'aires sensibles. Ils servent de collimateurs secondaires dont le diamètre varie en fonction du volume à traiter. Un choix de 4 tailles permet d'obtenir des faisceaux circulaires de 4, 8, 14 ou 18 mm de diamètre.

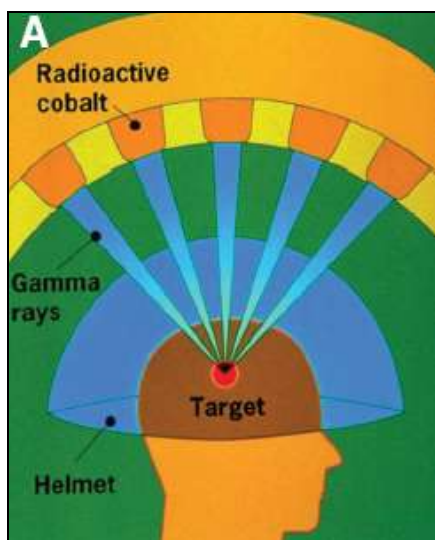


Figure 2 : Convergence à l'isocentre des sources de Cobalt



Figure 3 : Gamma Knife (Elekta®), modèle C.

Le Gamma Knife ® n'a pas de pièces en mouvement durant le traitement, ce qui contribue à une meilleure fiabilité mécanique. La précision mécanique (qui désigne la convergence entre axe du faisceau et isocentre) de l'ordre de +/- 0,3mm²⁴.

Le patient, porteur de son cadre, est allongé et sa tête placée dans l'appareil en tenant compte de l'isocentre. Après le choix des sources et collimateurs, la dose est définie par la durée de l'irradiation. En cas d'isocentres multiples, le patient est sorti provisoirement de la machine, le temps de définir les paramètres de l'irradiation suivante.

Le cobalt 60 a une demi-vie de 5,26 ans. Puisque l'activité naturelle de chaque source décroît avec le temps, la durée de chaque traitement doit être augmentée. Lorsque les sources ont eu une décroissance telle que le temps nécessaire au traitement devient trop long, elles doivent être changées. La périodicité est d'environ 6 à 8 ans.

(2) *LINAC (accélérateur linéaire)*

L'accélérateur de particules permet l'émission d'électrons ou de faisceaux de photons.

Les électrons sont générés par une cathode thermoélectronique (appelée canon à électrons). Le faisceau est ensuite accéléré dans une cavité rectiligne composée de plusieurs compartiments où règne le vide. Cette accélération est produite par une onde électromagnétique hyperfréquence issue d'un magnétron ou d'un klystron. Les photons X sont obtenus par bombardement d'une cible de tungstène placée sur le trajet des électrons.

A l'extrémité du guide accélérateur, l'appareil est muni d'une tête radiogène, permettant la définition et le contrôle du faisceau, ainsi que d'un dispositif de collimation limitant le champ irradié. Les LINAC peuvent utiliser soit des faisceaux coniques de section circulaire grâce à l'adjonction d'un collimateur secondaire (un choix de collimateurs circulaires de 0,5mm à 40mm est possible), soit des faisceaux de forme quelconque grâce à l'adjonction d'un collimateur micro-multilames (MMLC).

La plupart des LINAC a un « bras » pivotant sur 360 degrés autour de l'axe horizontal, ce qui permet au faisceau de décrire un arc autour du patient. La rotation de la table de traitement (sur 180 degrés par rapport à l'axe vertical) permet l'obtention de davantage d'arcs de traitement. 3 à 7 arcs sont habituellement utilisés lors des traitements de RC, ce qui permet d'obtenir une décroissance rapide de dose dans toutes les directions.

Les évolutions techniques nécessaires à la transformation du LINAC pour la pratique de la RC ont généré des termes techniques dont voici les définitions²⁵:

- **Accélérateur linéaire adapté** (Figure 4) : machine accélératrice linéaire d'électrons construite pour la radiothérapie conventionnelle. Cet appareil est adapté, pour une partie de son utilisation, à la pratique de certains actes radiochirurgicaux, grâce à des moyens de contention et de collimation spéciaux (collimateur externe monté sous la tête de l'accélérateur).
- **Accélérateur modifié** (souvent qualifié de **dédié**) (Figure 5) : machine de radiothérapie construite pour la radiothérapie. Celle-ci a été équipée d'un certain nombre d'accessoires spécifiques à la RC, lui donnant, a priori, une meilleure précision que les appareils adaptés (collimateur intégré de manière permanente).
- **Accélérateur dédiés vrais**: accélérateurs dont les caractéristiques de construction seraient orientées vers la RC, non seulement en ce qui concerne les éléments de contention du patient et les éléments de collimation, mais aussi au niveau des éléments de production par l'accélérateur linéaire.



Figure 4 : LINAC adapté

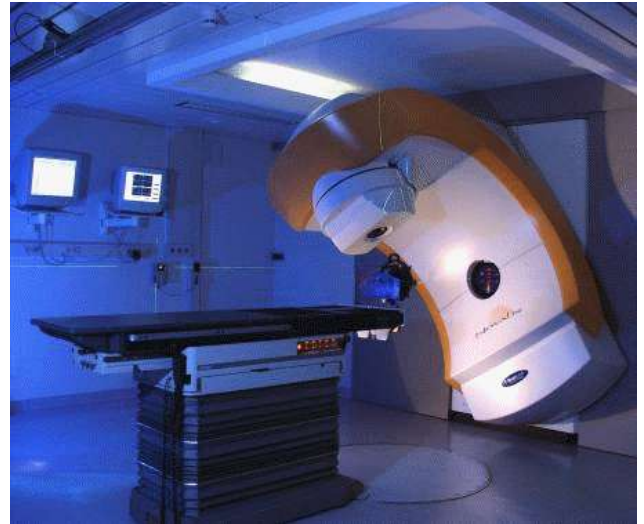


Figure 5 : LINAC dédié (Novalis, Brainlab ®)

A condition de se prêter à un programme d'assurance qualité rigoureux la précision mécanique d'un LINAC adapté est de l'ordre du millimètre²⁶. Les LINAC dédiés de dernière génération ont maintenant une précision identique à celle du Gamma-Knife ®, estimée à moins de 0,5mm²⁷.

(3) RC robotique

Le gamma-knife ® est un système basé sur un cadre avec des limitations inhérentes à la géométrie du casque. Pour pallier à ces limitations et permettre également la RC extracraniale la RC robotique a fait l'objet de développements récents^{28,29}.

La RC robotique consiste en un LINAC 6 MV de faible poids monté sur un bras robotisé capable de viser selon 6 axes différents. Le guidage par l'image en temps réel (imagerie « embarquée ») est réalisé par deux sources de rayons X orthogonales dirigées sur des détecteurs en silicone, ce qui permet de traquer les mouvements du patient. L'imagerie par rayons X en temps réel est comparée aux imageries de références obtenues lors du scanner pré-thérapeutique. Le traitement informatisé de ces données permet de transmettre au bras robotisé les nouvelles coordonnées de la cible et donc, par un mouvement du bras robotisé, d'adapter le faisceau en temps réel.

Le Cyber Knife ® (Figure 6) permet donc de s'affranchir du cadre stéréotaxique rigide et utilise de façon extemporanée deux écrans orthogonaux de radiographie pour définir à tout instant la position de la tête du patient.



Figure 6 : Cyber Knife ®

Ce système mobile de LINAC offre la possibilité d'une centaine de positionnements différents, chacun avec de multiples angles d'approche. Il en résulte un grand degré de liberté dans la planification du traitement.

La précision globale du Cyber-Kinfe ® (< 1mm) est comparable à celle d'une RC avec cadre invasif³⁰.

(4) Comparaison des appareils de traitement

Tableau I : Comparaison Gamma Knife ®, LINAC et robotique

Type d'équipement	Avantages	limites
Gamma Knife	<ul style="list-style-type: none">▪ Dédié à la RC▪ Temps de préparation court▪ Haut degré de précision (<1mm)▪ Fiabilité technique	<ul style="list-style-type: none">▪ Décroissance de la source▪ Pas de flexibilité dans l'usage (extrémité céphalique uniquement)▪ Coût élevé de l'investissement
LINAC	<ul style="list-style-type: none">▪ Peut être utilisé pour des activités de radiothérapie conventionnelle, de radiothérapie stéréotaxique fractionnée et de RC extra-encéphalique (adapté et dédié)▪ Utilisation de MMLC pour augmenter la précision des arcs de traitement	<ul style="list-style-type: none">▪ Préparatifs consommateurs de temps▪ Contrôle qualité important (adapté)▪ Moins de précision dans l'appréciation de l'isocentre (adapté)
Robotique	<ul style="list-style-type: none">▪ Flexibilité dans l'usage▪ Traitements non-isocentriques▪ Pas de cadre stéréotaxique▪ Imagerie « embarquée »	<ul style="list-style-type: none">▪ Pas de MMLC (collimateurs circulaires uniquement)▪ Coût très élevé de l'investissement

L'essai du RTOG 90-05, qui avait pour objectif l'étude de la dose maximale tolérée, suggérait une efficacité supérieure du Gamma-Knife ®. Ces résultats ont toutefois été critiqués en raison de nombreux biais³¹.

Pour Verhey et al., le gamma-knife ®, qui permet des plans de traitement multi-isocentriques complexes, est supérieur en terme de conformation pour les lésions très irrégulières si on le compare aux LINAC adaptés³². Cependant, avec les LINAC dédiés actuels, des dosimétries

optimales sont possibles en technique mono-isocentrique même pour des cibles très irrégulières³³.

En ce qui concerne la RC robotique son équivalence en terme d'efficacité reste à déterminer.

b) Repère géométrique invariable

Classiquement, ce repère géométrique invariable est donné par la fixation d'un cadre stéréotaxique dans les os du crâne du patient. Associé à l'acquisition d'examen d'imagerie de haute résolution (scanner et IRM) il permet de situer avec précision la tumeur et les organes à risque dans un espace référencé par des coordonnées tridimensionnelles (Figure 7). Les données recueillies sont ensuite transférées à un système de traitement de données numérisées qui permet le calcul précis des coordonnées et des caractéristiques de la cible.

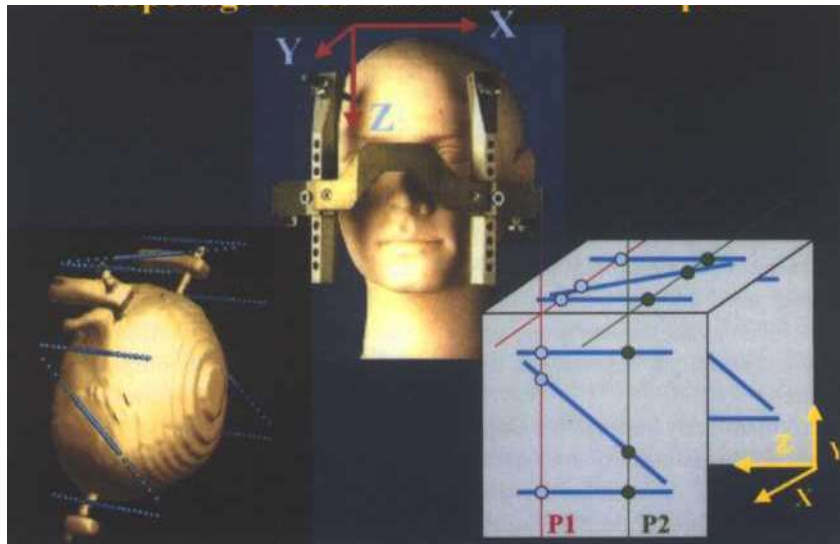


Figure 7 : repérage en condition stéréotaxique

Ce cadre assure également 2 autres fonctions essentielles :

- la contention de la tête du patient
- fournir le repère stéréotaxique sur lequel les faisceaux sont alignés

Ils sont fixés par le neurochirurgien au contact de la table externe des os du crâne, sous anesthésie locale, pour toute la durée de la procédure. Le cadre est compatible avec la table d'imagerie (TDM ou IRM) et la table de traitement. La précision du repérage stéréotaxique avec ce type de cadres est $\leq 1\text{mm}$.²⁶

c) Méthodes d'imagerie

La détermination des volumes cibles et à risque fait appel au scanner et/ ou à l'IRM pour la RC des métastases cérébrales. Cette imagerie est réalisée cadre en place, permettant ainsi de déterminer les coordonnées spatiales et les caractéristiques des volumes cibles définis par la prise de contraste. Le scanner est indispensable à la dosimétrie qui tient compte des différences d'unités Hounsfield. Fixés sur le cadre stéréotaxique, des dispositifs en N radio-opaques déterminent la cote de la coupe et permettent d'en obtenir les coordonnées dans l'espace stéréotaxique. Des logiciels spécifiques permettent la détermination automatique de la trace des repères en N dans les images et le calcul rapide des coordonnées d'un point cible désigné par l'utilisateur.

A l'heure actuelle, la plus grande imprécision de la RC provient de l'imagerie neuroradiologique. Les précisions submillimétriques rapportées pour le Gamma-knife® et le LINAC ignorent les erreurs potentielles dues à l'imagerie, au choix de la cible, au calcul de dose, à la précision spatiale des appareils de radiation et aux préparatifs (dont le positionnement du patient par rapport à l'appareil). Une fois que la cible a été définie, les facteurs limitant sont l'imagerie et la planification³⁴. Les résolutions des différentes modalités d'imagerie sont de l'ordre du millimètre.²⁶ Tous les types d'imagerie induisent des degrés d'erreurs potentielles : l'IRM engendre une distorsion spatiale de l'image alors que la limite de résolution des modèles courants de scanographes est supérieure à la précision de 0,1 à 0,3 mm de certains appareils de radiation. Notons que les dernières générations d'appareils d'imagerie intégrant des calculateurs de plus en plus puissants, les erreurs potentielles qu'ils induisent sont diminuées.

Des méthodes de recalage d'image entre scanner et IRM ont été proposées afin de se prémunir d'éventuelles erreurs de localisation à l'IRM liées aux artefacts magnétiques (qui ont une médiane de 4mm)³⁵. Le recalage d'images permet d'associer la qualité morphologique de l'IRM à la fidélité géométrique du scanner et permet donc de mieux définir le volume cible³⁶.

4. Déroulement du traitement

Nous détaillerons ici la procédure de RC telle qu'elle est actuellement réalisée à Nantes.

Le patient aura été, lors de la consultation initiale, informé du déroulement du traitement et des complications éventuelles. Une notice explicative détaillant l'ensemble de la procédure, réalisée en collaboration avec le service de Neurochirurgie, lui a également été remise.

Le patient est hospitalisé dans le service de neurochirurgie la veille du traitement.

a) Etape 1 : fixation du cadre stéréotaxique

Celle-ci est réalisée le matin du traitement. La fixation est effectuée par le Neurochirurgien sous anesthésie locale, au bloc opératoire. Le cadre utilisé est un cadre de Leksell, fixé par 4 vis d'implantation trans-cutanées (Figure 8). Ce système de contention et de repérage définit un référentiel de coordonnées (X, Y, Z) qui sera commun aux différents modes d'imagerie utilisés. Toute l'analyse ultérieure des images et l'étude dosimétrique seront réalisées dans ce référentiel 3D.



Figure 8 : Cadre de Leksell

b) Etape 2 : acquisition des images

Il s'ensuit la réalisation du scanner dosimétrique (GE ® light speed), les coupes TDM ont une épaisseur de 1,25 mm. Il est réalisé avec injection de produit de contraste, du vertex à la base du crâne.

Le scanner est réalisé en conditions stéréotaxiques. Un boîtier de repérage, muni sur 3 de ces faces de marqueurs spécifiques radio-opaques, de géométrie connue, est fixé au cadre

de Leksell (Figure 9). Il permet, après traitement informatique, de repérer dans l'espace 3D la position et l'orientation des structures anatomiques dans ce référentiel.

Les intersections de ces repères avec les différents plans de reconstruction déterminent sur les images des points caractéristiques de la position et de l'orientation angulaire de la coupe.

Les images sont ensuite transférées au logiciel de dosimétrie. Il est essentiel d'avoir des coupes jusqu'au sommet du scalp pour assurer la précision dans le calcul de la dose.

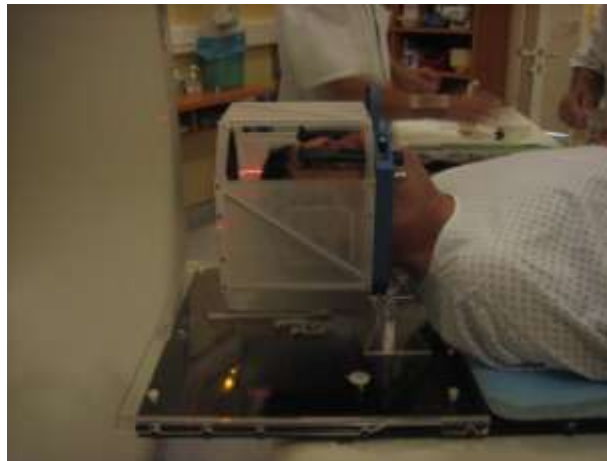


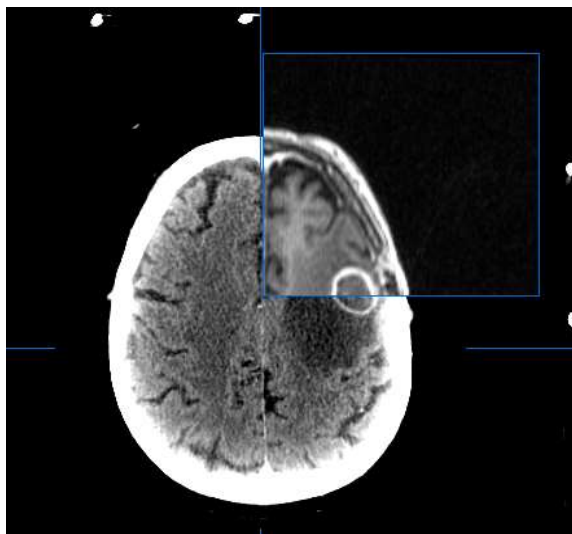
Figure 9 : Scanner dosimétrique

c) Etape 3 : dosimétrie

L'étude dosimétrique 3D du plan de traitement est réalisée avec le logiciel de dosimétrie 3D Brain Scan (Brain Lab ®).

Préalablement le logiciel effectue un recalage des images de l'IRM pré-thérapeutique et du scanner dosimétrique (Figure 10). Le physicien sélectionne la coupe de référence du scanner du plan axial, les coupes axiales d'IRM sont alors recalées (par superposition). Ce contrôle est visuel et ne dépend que de l'opérateur.

Figure 10 : recalage TDM-IRM



Le contourage des organes à risques (OAR) (tronc cérébral, voies optiques) et des contours externes du patient est effectué automatiquement par le logiciel (Figure 11). L'exactitude de ce contourage est ensuite vérifiée coupe par coupe et corrigé si besoin.

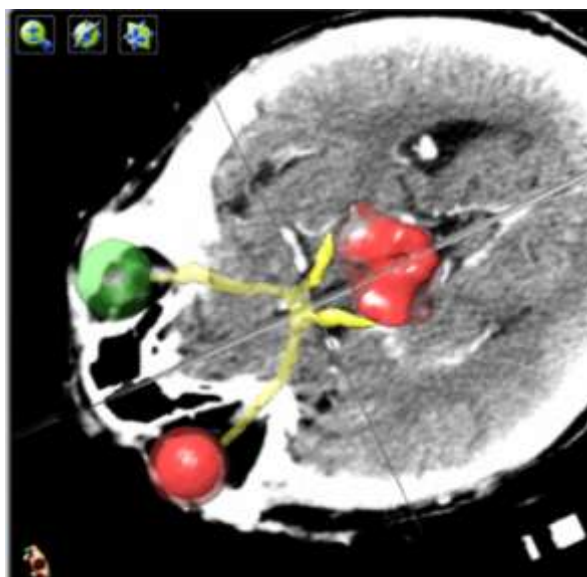


Figure 11 : contourage OAR

- Détermination du volume cible:

Il est dessiné par le radiothérapeute en entourant la prise de contraste sur chaque coupe du scanner et de l'IRM puis il est projeté en 3 dimensions sur le logiciel de dosimétrie 3D Brain Scan (Brain Lab) (Figure 12).

Le contourage du volume cible et des OAR est essentiel pour le calcul des histogrammes dose-volume.

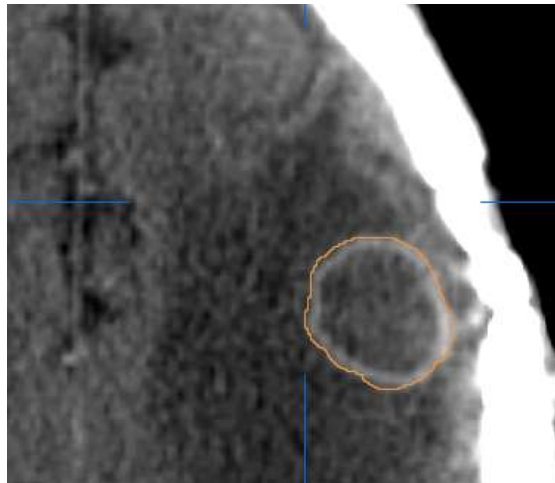


Figure 12 : contourage volume cible

- Prescription de la dose :

La prescription de la dose se fait en fonction de la dose à délivrer en périphérie du volume cible et dépend du nombre de lésions, de leur taille, de la radiorésistance du type histologique ...

- Détermination de la balistique :

Le physicien sélectionne une des modalités de traitement et établit un plan de traitement.

L'étude dosimétrique permettra ensuite de définir les paramètres optimaux de l'irradiation de la cible. Les isodoses sont visualisées sur les coupes TDM et des histogrammes doses volumes (HDV) sur le volume cible et les organes à risque sont réalisés (Figure 13, 14).

Une fois la dosimétrie réalisée et validée, les données sont transférées au LINAC.

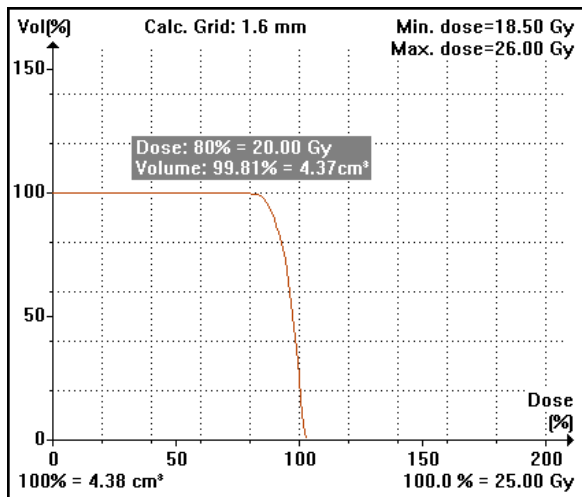


Figure 13 : HDV volume cible

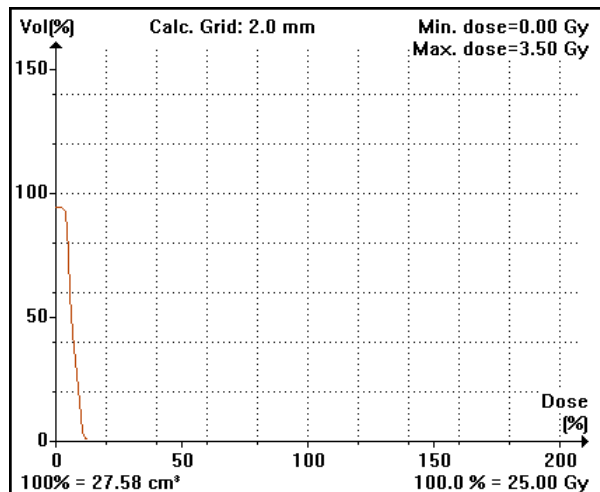


Figure 14 : HDV OAR (chiasma optique)

d) Etape 4 : traitement

Une vérification de l'isocentre est d'abord réalisée. Afin que l'isocentre du LINAC et celui du volume cible déterminé lors de la planification dosimétrique coïncident, des calques élaborés par le logiciel de dosimétrie sont placés sur le boîtier de stéréotaxie. Ils sont au nombre de trois (un antérieur, deux latéraux). Sur chaque calque est matérialisé le contour du volume à irradier et l'isocentre du volume cible. Ces calques sont collés sur le boîtier stéréotaxique de centrage.

Le support du cadre de stéréotaxie est ensuite fixé sur la table de traitement. Le patient est installé en position allongée sur la table de traitement, le cadre est vissé au support du cadre. Le boîtier et ses calques de centrage sont fixés sur le cadre (Figure 15).



Figure 15 : vérification isocentre

A l'aide de lasers orthogonaux d'alignement installés sur les murs de la salle de traitement (l'exactitude des lasers étant au préalable vérifiée par le physicien) le centrage sur le volume cible est effectué. Le boîtier est ensuite retiré, la RC peut débuter. Elle dure environ 15 minutes (Figure 16).



Figure 16 : Traitement

Une fois la procédure terminée, le cadre est retiré par le radiothérapeute en salle de traitement et le patient est reconduit dans le service de Neurochirurgie.

Le traitement s'effectue sous couvert d'une corticothérapie systématique.

Le retour à domicile est possible le lendemain du traitement, en l'absence de complications, avec une prescription de corticoïdes per os et d'antalgiques si besoin.

B. ASPECTS RADIOBIOLOGIQUES

1. Rappels

a) Notion d'effet différentiel

Les lésions cellulaires élémentaires induites par les radiations ionisantes sont essentiellement sur l'ADN du noyau.

- Lésions létales : elles sont irréparables et touchent des fonctions vitales pour la cellule. La mort cellulaire peut être immédiate (rare aux doses utilisées en radiothérapie) ou différée, la cellule cessant de se diviser après plusieurs mitoses.
- Lésions sub-létales : elles ne sont pas individuellement létales et sont réparables ; l'accumulation de ces lésions sub-létales dans la cellule peut tout de même conduire à sa mort (capacité de réparations dépassées).

Les capacités de réparation de l'ADN sont plus importantes dans les cellules normales que dans les cellules tumorales. Ceci est à la base de l'effet différentiel observé après une irradiation. Le but du fractionnement est précisément de faire apparaître cet effet différentiel : les cellules tumorales ayant des capacités moindres de réparation, elles accumulent d'une séance à l'autre des lésions sub-létales qui aboutiront à la mort cellulaire.

b) Radiosensibilité intrinsèque (modèle linéaire-quadratique)

La proportion de cellules survivantes ou taux de survie cellulaire diminue lorsque la dose augmente. La courbe de survie cellulaire (Figure 17) en fonction de la dose suite à une irradiation présente un épaulement suivi d'une partie terminale tendant à devenir rectiligne. On parle de modèle linéaire–quadratique avec deux composantes α et β .

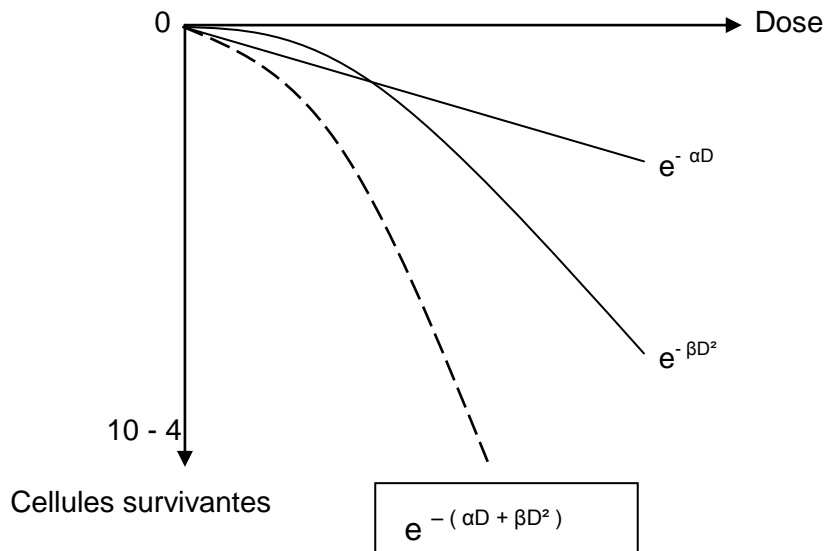


Figure 17 : Courbe de survie cellulaire

La composante α de la mortalité cellulaire est proportionnelle à la dose délivrée (composante linéaire) et représente la mortalité cellulaire par lésions non réparables (létales d'emblée).

La composante β est proportionnelle au carré de la dose (composante quadratique) et représente la mortalité due à l'accumulation de lésions sub-létales.

Le rapport α/β (exprimé en Gy) est le reflet de la sensibilité des tissus aux variations de la dose par fraction : un α/β bas (< 5 Gy) implique une forte sensibilité aux variations de la dose par fraction, un α/β élevé (10-20 Gy) implique une faible sensibilité aux variations de la dose par fraction.

Les tissus sains à renouvellement rapide ont un rapport α/β élevé (10-15 Gy). Ils réagissent de façon aigue à l'irradiation. Ces réactions aigues sont peu sensibles à l'augmentation de la dose par fraction, elles dépendent plus de la dose totale et de l'étalement.

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

Les tumeurs ont le plus souvent un rapport α/β élevé (10 – 20 Gy) et sont donc peu sensibles au fractionnement. A l'inverse pour certains mélanomes le rapport α/β est très bas (de l'ordre de 1 Gy) ce qui impose d'utiliser des doses par fraction élevées, au risque de voir apparaître des complications tardives.

c) Facteur temps

- Le fractionnement : le fractionnement est le nombre de fractions pour une dose totale donnée. Le fractionnement classique est de 5 séances de 1,8 à 2 Gy par semaine.
- L'intervalle entre deux fractions : l'intervalle entre deux fractions joue un rôle important dans la réparation des lésions de l'ADN. Pour le tissu tumoral ce délai est supérieur à 24h. Il semble qu'un délai de 6h entre deux fractions soit un minimum pour assurer un taux satisfaisant de réparation dans les tissus sains.
- L'étalement : l'étalement correspond au nombre de jours entre la première et la dernière séance de radiothérapie. Ce facteur affecte plus les tissus dont les cellules se divisent souvent (tissus à réactions précoces et tissus tumoraux) que les tissus dont les cellules se divisent moins souvent (tissus à réactions tardives).

d) Effet oxygène

L'oxygène présent dans les cellules au moment de l'irradiation augmente l'effet de celle-ci en se combinant avec les radicaux libres pour former des molécules hyperoxygénées ; la toxicité de ces substances s'ajoute à celle du rayonnement.

L'hypoxie constitue donc un facteur important de radiorésistance, d'autant plus que l'irradiation est délivrée en une seule fois. L'étalement de la dose favorise la réoxygénation des cellules hypoxiques. Le mécanisme le plus souvent évoqué est la migration des cellules hypoxiques vers des zones mieux oxygénées, qui est favorisée par l'élimination des cellules qui s'y trouvaient.

2. Principes radiobiologiques de la RC

L'irradiation monofractionnée constitue un paradoxe dans les principes qui régissent l'irradiation des tumeurs malignes, qui reposent sur le phénomène de ré-oxygénation tumorale et l'effet différentiel entre tissus sains et malins, deux paramètres qui imposent le fractionnement. Cependant les résultats des études cliniques montrent que la délivrance d'une dose unique permet de contourner la radiorésistance de tumeurs telles que les mélanomes malins et les carcinomes d'origine rénale.

L'objectif biologique diffère en radiothérapie conventionnelle et RC :

- la radiothérapie conventionnelle exploite les différences de réponse (capacité de réparation) aux radiations des tissus normaux et pathologiques de manière à éliminer progressivement les tissus pathologiques en épargnant au mieux les tissus sains. Le fractionnement permet une sélectivité biologique.
- la RC cherche à détruire le tissu pathologique en épargnant le tissu sain, en jouant sur la distribution relative de dose de radiations. Ici c'est donc la sélectivité topographique qui permet l'épargne des tissus sains.

Les métastases cérébrales, de par leurs caractéristiques habituelles (petite taille, forme sphérique, peu infiltrante, bien circonscrites et situées préférentiellement à la jonction substance grise - substance blanche où les risques de toxicité sont faibles), constituent une « cible de choix » pour un traitement sélectif sur le plan topographique. Les doses élevées sont délivrées à un volume limité avec un gradient élevé de décroissance de dose en périphérie, le tissu sain adjacent reçoit donc une dose limitée. Le ratio thérapeutique (probabilité de contrôle local versus probabilité de complications) est ainsi optimal.

En appliquant le modèle linéaire quadratique à une dose radiochirurgicale de 20 Gy on retrouve une dose équivalente en fractionnement classique de 100 Gy aux tissus sains et de 50 Gy pour les tissus tumoraux³⁷. Or ces doses sont insuffisantes en fractionnement classique pour obtenir le contrôle local d'un volume cible macroscopique, se pose donc la question de l'effet biologique induit par une fraction de dose élevée. Une des hypothèses principales serait un effet direct sur l'endothélium vasculaire, habituellement radiorésistant, mais dont l'apoptose pourrait être déclenchée par des fractions supérieures à 8-11 Gy³⁸. L'effet anti-tumoral des niveaux de dose délivrée passerait par des effets cytotoxiques directs (apoptose ou mort mitotique), des phénomènes de nécrose par l'intermédiaire de lésions vasculaires induites³⁹ et par la stimulation de la réponse immunitaire⁴⁰.

Par ailleurs , il faut souligner une différence importante observée entre la radiothérapie conventionnelle et la RC concernant les lésions dites radiorésistantes comme les métastases de cancer du rein, de sarcomes ou de mélanomes : les taux de réponse de ces lésions sont beaucoup plus élevés après une irradiation mono fractionnée qu'après une irradiation fractionnée et comparables à ceux des lésions considérées comme radiosensibles⁴¹⁻⁴⁶. Les concepts traditionnels de radiorésistance et radiosensibilité ne sont pas corrélés à la réponse des métastases cérébrales à la RC. De par son mécanisme d'action, l'efficacité de la RC semble indépendante de l'activité mitotique ou de la radiosensibilité intrinsèque de la cible⁴⁷.

3. Radiobiologie des complications

a) Effet dose-volume

En RC, par définition, la dose délivrée à la cible est hétérogène variant d'un point recevant la dose maximum à la dose minimale à la cible correspondant à «l'isodose de référence périphérique». Cette *dose minimale* ou *dose périphérique* ou *dose de prescription* est celle que l'on considère comme indicative de l'effet radiobiologique. La dose délivrée en périphérie est cependant insuffisante pour prédire l'effet radiobiologique, et donc l'efficacité et l'éventuelle toxicité du traitement. Le paramètre volume de traitement est aussi important que la dose périphérique pour tout calcul de prédiction.

Le taux de complications est fonction du volume de tissu sain irradié, comme l'ont montré plusieurs auteurs^{48,49}. L'étude d'escalade de dose conduite par le RTOG a également montré que la dose maximale tolérée était proportionnelle au volume de la lésion cible⁵⁰.

b) Effet topographie de la lésion

Flickinger a évalué le risque de développement de complications symptomatiques cliniquement et a identifié 4 groupes topographiques ayant des courbes dose-volume de prédiction du risque croissantes : le lobe frontal ; le cervelet, le lobe temporal et le lobe pariétal ; le lobe occipital et les ganglions de la base et, enfin, le bulbe, thalamus, pont, ventricule et corps calleux⁵¹.

c) Effet homogénéité de la distribution de dose

L'homogénéité de distribution de dose à l'intérieur du volume est en radiothérapie d'une très grande importance puisque une partie très importante du volume irradié est constitué de

parenchyme sain, et que tout « pic de dose » est susceptible d'être accompagné d'une augmentation importante de l'énergie délivrée au tissu sain allant avec un accroissement du risque de complication. En RC, la dose délivrée est à la fois élevée mais aussi très inhomogène du fait de la décroissance rapide de la dose sur une petite distance. La décroissance de dose est de 2,1 mm de l'isodose 90% à l'isodose 50% et de 4mm pour la 90% à la 20%⁵². Le sous-dosage localisé, particulièrement à la périphérie tumorale, peut favoriser le risque de récurrence locale alors que le surdosage localisé expose au risque de complications. Ceci est particulièrement vrai pour les tumeurs proches d'organes à risque. En RC l'effet d'homogénéité reste débattu, pour Nedzi et al. l'hétérogénéité augmente le risque de complications⁵³ alors que pour d'autres auteurs les pics de dose améliorent le contrôle local tumoral^{54,55}.

d) Effet qualité du gradient de décroissance de dose

C'est un élément capital en terme d'innocuité puisque l'objectif de la RC est la sélectivité topographique. Dans le modèle des malformations artério-veineuses, Flickinger a rapporté comme facteur prédictif de complication (radiologique et/ou clinique) le plus puissant le volume péri-lésionnel recevant une dose supérieure ou égale à 12 Gy⁵⁶. Il est capital pour évaluer la qualité d'une intervention radiochirurgicale de mesurer l'exhaustivité de la couverture lésionnelle (conformité) et l'épargne du tissu sain adjacent (sélectivité)

e) Effet d'une radiothérapie antérieure

L'exposition à une radiothérapie antérieure est un facteur de risque reconnu. La sélection de la dose doit intégrer la date et la dose de radiothérapie antérieure, le volume de la lésion, la nature de la pathologie...La réduction de dose effectuée pour tenir compte de la radiothérapie antérieure est habituellement de l'ordre de 2 Gy.

4. Tolérance des tissus sains

a) Parenchyme cérébral

Il existe peu de données en ce qui concerne la tolérance du parenchyme cérébral dans les conditions de traitement habituelles. En effet des études ont été conduites pour des fractions uniques mais sur l'encéphale in toto ou des larges volumes et en ce qui concerne la RC la majorité des études portent sur l'animal en l'absence de cible pathologique.

Le tissu cérébral normal est un tissu à réponse lente (rapport α/β bas), avec une forte sensibilité aux variations de la dose par fraction et un risque théorique élevé de complications tardives (principalement la radio-nécrose).

Le fait que les métastases cérébrales se développent le plus fréquemment au niveau de la jonction des substances blanches et grises, régions « non fonctionnelles » sur le plan neurologique, permet de délivrer une forte dose sans morbidité importante. De plus, beaucoup de métastases sont pseudo-encapsulées, sans extension cellulaire majeure et il est donc possible de les traiter efficacement avec une marge limitée entre le volume tumoral macroscopique et le volume anatomo-clinique. Enfin le gradient de dose permet de ne délivrer une dose significative qu'à un volume réduit de parenchyme cérébral normal. En pratique les complications tardives (radionécrose) sont donc rares du fait du faible volume de tissus sains irradiés.

Voges et al. ⁵⁷ ont montré un risque accru de toxicité tardive quand le volume de parenchyme cérébral recevant plus de 10 Gy en une fraction est > 10cc. Les volumes traités en RC sont habituellement < 10 cm³ et aux doses usuelles (10-25Gy) le risque de radionécrose est évalué à 3% ⁵⁸.

b) Tronc cérébral

En RC cérébrale les OAR sont essentiellement les voies optiques et le tronc cérébral.

Les doses de tolérance de l'irradiation monofractionnée du tronc cérébral sont mal connues. Certaines expériences chez l'animal ont montré une bonne tolérance après des doses de 20 à 50 Gy sans radionécrose à 6-9 mois^{59,60}. Une dose de 12 Gy en une fraction dans moins de 1cc de tronc cérébral est communément acceptée.

c) Voies optiques

Les voies optiques, du fait de leur enjeu fonctionnel particulier, ont fait l'objet d'une étude attentive.

La majorité des auteurs reconnaissent qu'une dose de 10 Gy en une fraction est probablement la dose acceptable à laquelle le risque de complications des voies optiques est de l'ordre de 1%⁶¹⁻⁶⁶. La consigne, assez consensuelle, est de ne pas dépasser 8 Gy sur les voies optiques en irradiation mono-fractionnée.

C. ASPECTS DOSIMETRIQUES

La planification dosimétrique nécessite de définir le volume cible ainsi que la dose à délivrer, sélectionner les paramètres des différents faisceaux, calculer la distribution de dose dans le volume cible, limiter la dose aux organes à risque ainsi qu'au tissu cérébral.

1. Protocole thérapeutique

a) Définition du volume cible

La RC est une technique d'irradiation extrêmement précise et suppose donc une délimitation du volume cible tout aussi précise. Le contourage est effectué sur l'imagerie dosimétrique réalisée avec injection de produit de contraste et s'appuie idéalement sur un recalage scanner-IRM. Le volume cible est dessiné en entourant la prise de contraste sur chaque coupe.

Des recommandations pour la définition des volumes cibles et des organes à risque sont fixés par l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) ^{67,68}.

Le volume tumoral macroscopique (gross tumor volume, GTV) comprend l'ensemble des lésions tumorales mesurables, palpables ou visibles avec les moyens actuels d'imagerie.

Le volume cible anatomo-clinique (clinical target volume, CTV) comprend l'ensemble du volume anatomique dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse macroscopique et/ou microscopique. Il implique l'évaluation des risques d'envahissement en fonction des connaissances cliniques et la prise en compte des risques encourus par les tissus sains inclus dans ce volume.

Le volume cible prévisionnel (planning target volume, PTV) est le volume le plus large, tenant compte de toutes les incertitudes, et sur lequel s'effectue l'étude dosimétrique permettant de définir le plan de traitement. Concept géométrique, il est défini à partir du CTV et d'une marge de sécurité prenant en compte toutes les incertitudes liées au patient, à la mise en place et à l'équipement. Ce volume peut être limité dans certaines directions à cause de la tolérance des organes à risque (Figure 18) .

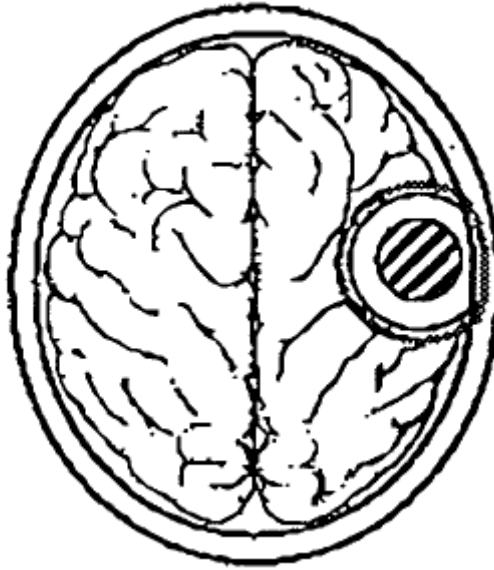


Figure 18 : Volumes

L'ICRU a défini deux marges élémentaires dont la combinaison doit permettre de mieux évaluer la marge globale permettant de passer du CTV au PTV.

La marge interne (internal margin, IM) est ajoutée au CTV pour prendre en compte les mouvements physiologiques des organes dans le patient. Cela conduit à une définition d'un volume intermédiaire entre le PTV et le CTV : le volume cible interne (internal target volume, ITV)

La marge liée aux incertitudes de réalisation du traitement (set up margin, SM) correspond au décalage potentiel entre la zone irradiée (coordonnées de l'installation) et le volume interne (coordonnées du patient), lié à des inexactitudes ou un manque de reproductibilité.

Ainsi, l'ajout au CTV de ces deux types de marges définit le PTV.

Sur la base de ces définitions et recommandations on peut donc préciser le volume cible pour la RC :

- la RC étant réalisé en une seule fraction l'incertitude de repositionnement n'existe pas. Ce traitement ne nécessite donc pas l'ajout de set up margin au CTV.
- Le cerveau n'ayant pas de mouvement physiologique il ne faut pas ajouter d'internal margin.
- Au total : le PTV est égal au CTV, lui-même égal au GTV +/- une marge. Le GTV est dans le cas des métastases cérébrales assimilé à la prise de contraste visible en imagerie.

La question de la marge autour de la prise de contraste reste encore irrésolue. La nature non infiltrative des métastases cérébrales fait que la plupart des études recommandent de prendre comme CTV (et donc comme PTV) uniquement la prise de contraste visible en imagerie⁶⁹⁻⁷¹. D'autres auteurs recommandent de prendre une marge de sécurité de 1 à 2mm autour du GTV^{72,73}, afin de prendre en compte la possible présence de cellules tumorales en dehors de la lésion, les incertitudes du contourage et les erreurs de localisation de la cible par l'IRM et la technique d'irradiation. Une étude anatomo-pathologique confirme la présence d'une infiltration dans 63% des métastases cérébrales étudiées. Cette infiltration péri-tumorale peut être supra-millimétrique pour les métastases de mélanome et de cancer bronchique à petites cellules, mais reste infra-millimétrique pour les autres histologies⁷⁴. D'après Noel et al., qui ont comparé pas de marge versus marge de 1mm, une marge de 1mm autour de la métastase semble améliorer le contrôle local comparativement à l'absence de marge et ce, sans majoration de la toxicité.⁷⁵

b) Prescription de la dose

La prescription de la dose se fait de manière concertée entre le radiothérapeute et le neurochirurgien en fonction de la dose à délivrer à la périphérie du volume cible. Le choix de la dose dépend de la radiosensibilité du type histologique du primitif, de la taille et du nombre des lésions et de leur localisation (protection d'OAR voisins).

Le principe de la RC est de prescrire la dose sur l'isodose périphérique qui englobe le mieux le volume cible. Cette dose périphérique représente généralement la dose minimale reçue par la cible.

En pratique pour étudier la répartition des iso-surfaces à la périphérie du volume tumoral, il faut s'aider des représentations graphiques 3D de la lésion et des histogrammes doses - volume (HDV). Le choix de l'isodose de prescription (entre 70 et 85%) tiendra compte de la bonne couverture du volume cible et de l'index de conformation.

Les dose sont habituellement prescrites sur l'isodose périphérique 50% avec le Gamma Knife® et 70-80% avec LINAC.

La dose de RC à délivrer dans une métastase cérébrale pour obtenir le meilleur rapport thérapeutique reste elle aussi irrésolue. Les données de la littérature sont très hétérogènes en terme de prescription de la dose (dose moyenne, dose médiane, maximale, minimale, en périphérie, à l'isocentre...) ce qui rend difficile d'établir un consensus clair.

Dans le cadre du protocole du RTOG 90-05⁵⁰, Shaw et al. ont défini les doses maximales tolérables qui devaient être délivrées à la périphérie de la lésion pour obtenir un minimum de complications. Les patients avaient tous été antérieurement irradiés et présentaient soit une récurrence métastatique cérébrale soit une récurrence de tumeur cérébrale primitive. Les auteurs ont donc conclu que les doses maximales tolérables étaient :

- 24 Gy pour des lésions de diamètre < 20mm
- 18 Gy pour des lésions de diamètre entre 21 et 30mm
- 15 Gy pour des lésions de diamètre entre 31 et 40mm

Cependant il est difficile de faire de ces conclusions un standard au vu des nombreuses insuffisances statistiques présentes dans cette étude³¹.

2. Planification dosimétrique

a) moyens balistiques

La RC par LINAC offre différentes possibilités en terme de technique de délivrance du traitement. Les possibilités de faisceau sont multiples soit non coplanaire lors de l'utilisation d'un MMLC statiques, soit des arc-thérapies pour les collimateurs circulaires ou MMLC dynamiques.

(1) *Types de collimateurs*

Les LINAC peuvent utiliser soit des faisceaux coniques de section circulaire de 4 à 50 mm grâce à l'adjonction d'un collimateur secondaire circulaire, soit des faisceaux de forme quelconque grâce à l'adjonction d'un MMLC.

- **Collimateurs circulaires** : de tailles variées (4 à 50mm), ont des tailles d'ouverture produisant une pénombre réduite (de l'ordre de 2 à 4mm). Ils sont conçus et usinés de manière à produire des distributions de dose sphérique (Figure 19).



Figure 19 : collimateurs circulaires

- **MMLC** : désignent un collimateur formé de multiples petites lames motorisées qui se déplace perpendiculairement à l'axe du faisceau (Figure 20). Le déplacement individuel de chacune de ces lames permet de conformer le faisceau au volume cible et d'exclure les OAR en mode « beam eye view » (Figure 21). Ils peuvent être statiques ou dynamiques. Les plans de traitement peuvent être effectués avec des configurations de lames spécifiques pour chaque faisceau fixe (radiothérapie conformationnelle 3D).

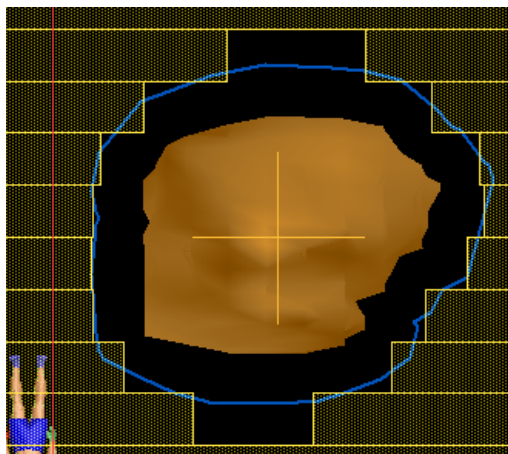


Figure 20 : MMLC

Figure 21 : mode « beam eye view »

Il est également possible de moduler de manière dynamique l'intensité du faisceau en déplaçant constamment les lames au cours de l'irradiation, c'est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Avec la RCMI l'intensité du faisceau est modifiée afin de créer des zones hétérogènes dans le champ. Ceci permet de conformer le faisceau à des cibles concaves ou d'épargner des OAR à proximité.

(2) *Arc-thérapie*

Elle est réalisée par la rotation du bras autour de la tête du patient qui produit un arc de radiation dont l'isocentre est centré sur la cible. C'est une irradiation rotationnelle, le bras de l'accélérateur décrivant, dans un plan vertical, un arc autour du patient (Figure 22). Plusieurs arcs non coplanaires (généralement 5 à 7), convergents vers l'isocentre, sont utilisés pour la RC des métastases cérébrales. La convergence des multiples arcs non coplanaires permet de concentrer la dose à l'isocentre avec un fort gradient de décroissance de dose aux tissus sains.

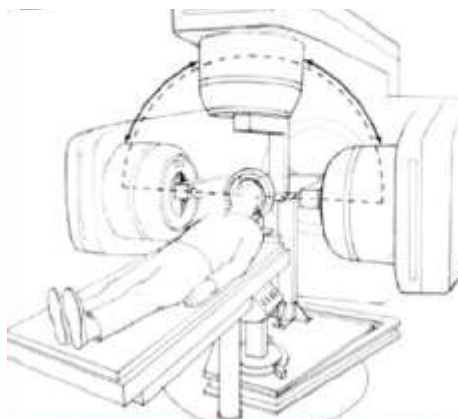
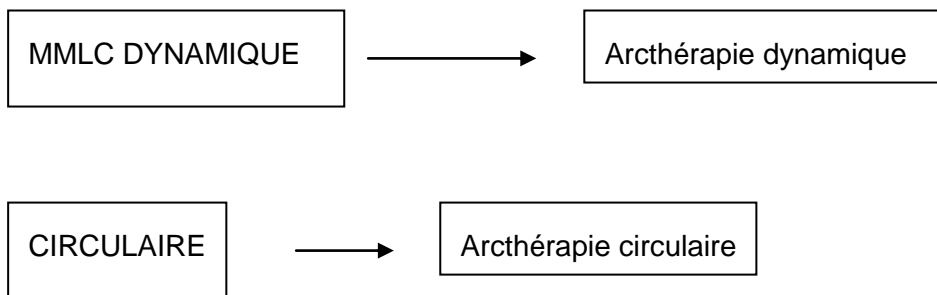


Figure 22 : Arcthérapie

L'arthérapie dynamique (MMLC dynamique) permet de modifier la forme du faisceau au cours de la rotation du bras, tous les dix degrés au Novalis ®, et donc de suivre les contours de la cible.

En fonction du type de collimateur utilisé on distingue :

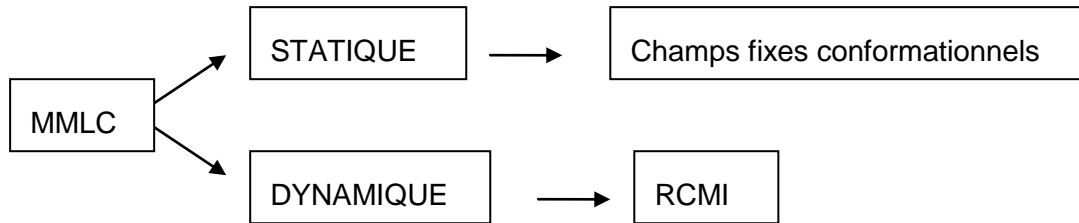


Au final un plan de traitement d'arc thérapie est défini par : le nombre d'arcs et leurs angulation, l'amplitude de chaque arc, l'ouverture ou la forme du collimateur, la dose délivrée par chaque arc (pondération du faisceau). Toutes ces variables sont facilement définies et permettent de conformer le faisceau à la forme de la cible.

(3) *Champs fixes conformationnels*

La technique par champs fixes fait appel à de multiples mini-faisceaux statiques convergents. Le MMLC, avec ou sans modulation d'intensité, permet de réaliser la conformation du faisceau au volume cible.

En fonction du type de collimateur on distingue :



b) Comparaison

Plusieurs auteurs ont comparé les différentes techniques d'irradiation en se basant sur les HDV aux tissus sains et au volume cible ainsi que sur la distribution des isodoses.

Ainsi les champs fixes conformationnels fournissent des distributions d'isodoses et des HDV comparables à celle de l'arcthérapie circulaire pour des cibles sphériques^{76-78 79,80}. Cependant, si la cible est irrégulière les champs fixes conformationnels s'avèrent supérieurs à l'arcthérapie circulaire en terme d'épargne des tissus sains et d'homogénéité de la dose^{76,77,79,80}.

Solberg et al.⁸¹ ont comparé l'arcthérapie dynamique versus champs fixes conformationnels versus arcthérapie circulaire pour différents types de cibles : 1) pour une cible volumineuse et irrégulière intérêt de l'arcthérapie dynamique et des champs fixes conformationnels qui assurent une meilleure homogénéité de la dose au sein de la cible ; 2) dans tous les cas ces deux techniques réduisent la dose au tissu sains.

Cardinale et al.⁷⁹ ont comparé les plans de traitement par arc-thérapie circulaire, champs fixes conformationnels et IMRT pour 3 types de lésions intra-cérébrales : une ellipsoïde avec des axes de 4 et 2 cm, une hémisphérique de 4 cm de diamètre et une de forme irrégulière avec une dimension maximale de 5,3 cm. Dans le cas de la tumeur ellipsoïde, les trois modalités d'irradiation sont équivalentes en terme de conformité. Dans le cas de lésions hémisphériques et de forme irrégulière, la conformité de dose et l'épargne des tissus sains sont plus favorables avec la RCMI.

Enfin Ding et al.⁸² ont comparé champs statiques conformationnels versus arcthérapie dynamique versus RCMI : 1) l'arcthérapie dynamique est performante pour la majorité des cibles ; 2) pour les petites lésions ($PTV \leq 2\text{cm}^3$) les champs fixes conformationnels et l'arcthérapie dynamiques sont équivalents, la RCMI n'est pas indiquée pour les petites lésions ; 3) pour les lésions volumineuses ($PTV \geq 100\text{cm}^3$) les plans de traitement avec RCMI sont meilleurs sur l'ensemble des paramètres.

La RCMI semble être la technique préférentielle pour des lésions de grand volume et/ou irrégulières, aussi bien en terme de conformité de dose que d'épargne des tissus sains. L'arthérapie circulaire est inférieure aux autres techniques en terme d'épargne des tissus sains et également en terme de conformité de dose pour des cibles irrégulières.

c) Détermination de la balistique

(1) Techniques préférentielles

Du fait de leur forme sphérique les métastases cérébrales sont habituellement traitées en mono-isocentrique.

La RCMI n'est pas indiquée pour la RC des métastases cérébrales pour deux raisons : 1) la grande majorité des métastases cérébrales sont sphériques et de petit volume ; 2) elle nécessite un temps de planification dosimétrique et de contrôle incompatibles avec le déroulement du traitement sur une journée.

L'arthérapie circulaire est peu utilisée depuis la généralisation des MMLC puisque comme l'a montré Solberg⁸¹ elle s'avère moins performante que les techniques conformationnelles.

La RC stéréotaxique par LINAC des métastases cérébrales est donc réalisée en pratique selon deux techniques : arthérapie dynamique (Figure 23) ou champs fixes conformationnels (Figure 24).

L'arc-thérapie dynamique est habituellement utilisée car on obtient une meilleure conformation au volume cible ; dans les situations où un organe à risque est proche de la cible on lui préfère les champs statiques conformationnels.

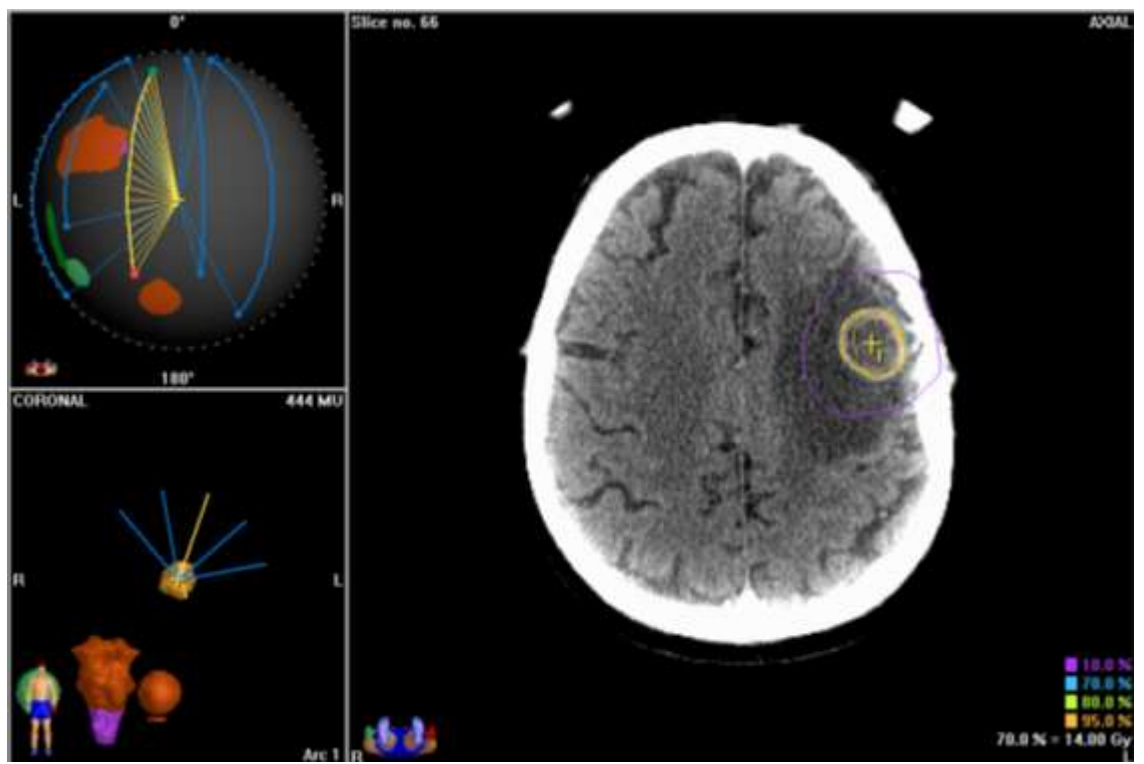


Figure 23 : Plan de traitement par arcthérapie dynamique (5 arcs)

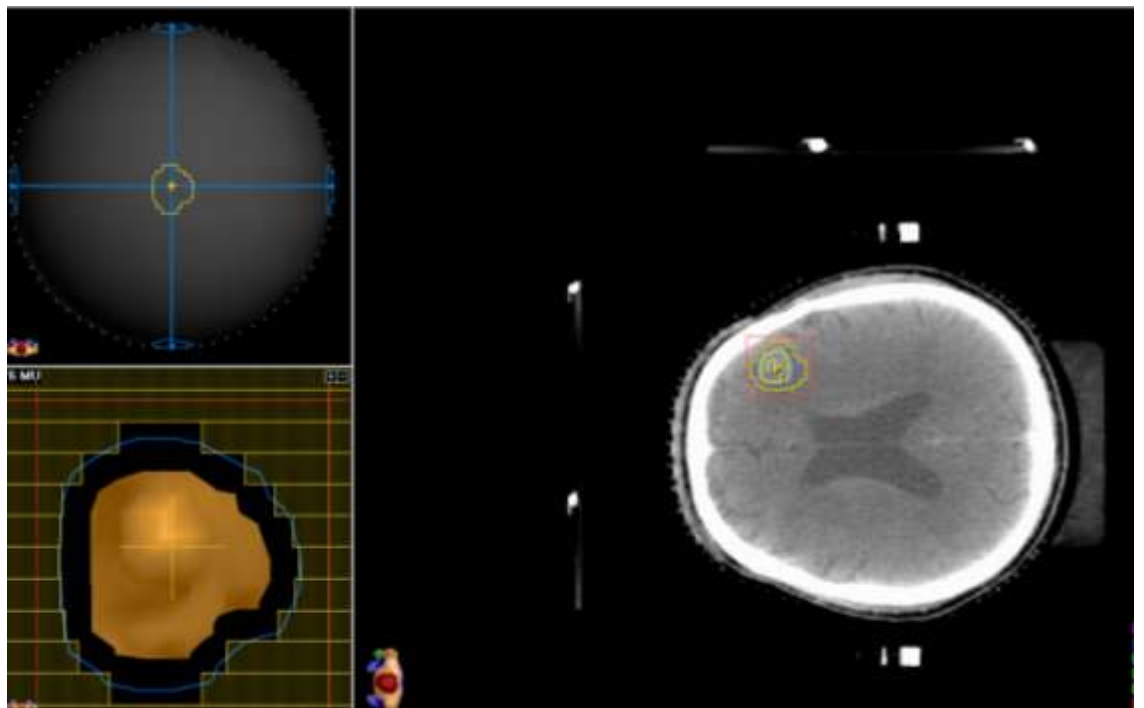


Figure 24 : Plan de traitement par 5 champs statiques conformationnels

(2) *L'optimisation dosimétrique*

C'est l'une des étapes les plus délicates, elle consiste à déterminer les paramètres de traitement qui permettront de couvrir le volume cible en évitant les tissus sains avoisinants.

Pour cela on jouera sur le nombre et la position des isocentres, le nombre de faisceaux, leur étendue angulaire (pour l'arthérapie), leur pondération, l'angulation entre la table et l'axe du LINAC, la position des lames du MMLC ...

Les angles des bras sont ajustés grâce au mode beam eye view pour éviter que le faisceau de rayons X passe directement au travers des voies optiques (cristallin, nerf optique, chiasma). Les lames du MMLC sont également ajustées pour protéger les OAR et améliorer la conformité de la dose.

Les HDV pour les organes à risque, le parenchyme cérébral et le volume cible sont utiles pour discriminer différents plans de traitement et pour documenter l'irradiation effectuée.

D. DONNEES DE LA LITTERATURE

Définitions des termes utilisés dans cette partie :

- Contrôle local = contrôle au sein du volume cible en cas de RC (ou du site opéré en cas de chirurgie d'excérèse).
- Contrôle cérébral à distance = contrôle à distance du volume cible ou de la cavité opératoire.
- Contrôle cérébral global = contrôle cérébral local et à distance.

1. Facteurs pronostiques

a) Classification pronostique

Gaspar et al.¹ ont évalué 1200 patients de précédentes études du RTOG chez les patients métastatiques cérébraux. L'analyse statistique par recursive partitioning analysis a permis d'identifier les 3 principaux facteurs pronostiques ces patients : âge du patient (> 65 versus < 65) ; le statut fonctionnel (KPS>70 versus < 70) ; maladie extra crânienne contrôlée versus non contrôlée. Les auteurs ont ensuite regroupé les patients selon 3 classes RPA en fonction de ces variables. La variable majeur du pronostic de ces patients est le statut fonctionnel, les patients avec un KPS<70 (RPA 3) ont le pronostic le plus défavorable (Tableau II). Cette classification pronostique permet de comparer des groupes homogènes de patients et, ainsi, de comparer différentes options thérapeutiques.

Cette méthode a été validée par une étude randomisée de Gaspar et al.⁸³ et confirmée par plusieurs séries impliquant d'autres modalités de traitement, comme la chirurgie ou la RC⁸⁴⁻⁸⁸

Tableau II : Classification pronostique RPA¹

Classe RPA	Description	Survie médiane*
I	Age < 65, KPS ≥ 70, Primitif contrôlé, et Absence de métastases extra- cérébrales	7.1 mois
II	KPS ≥ 70, et un des critères suivant : - Age ≥ 65 - Primitif non contrôlé - Métastases extra-cérébrales	4.2 mois
III	KPS < 70	2.3 mois

* patients traités par IET

Depuis, plusieurs séries ont rapporté les survies médianes après RC +/- IET en fonction de la classification RPA et rapportent des survies comprises entre 11 et 28 mois pour la classe RPA 1, entre 7 et 11 mois pour la classe RPA 2, entre 3 et 9 mois pour la classe RPA 3^{16,84,89-91}.

b) Facteurs pronostiques de la survie

En dehors de facteurs décrits par Gaspar et al., on retrouve fréquemment dans la littérature les facteurs suivants chez les patients traités par RC :

- métastase cérébrale unique^{69,92 46,93-95}
- métastase supratentorielle^{96,97}
- Les données sont discordantes en ce qui concerne le primitif : pour certains c'est un carcinome rénal qui est de bon pronostic^{98,99}, pour d'autres c'est un carcinome mammaire^{17,70,99} ; et pour d'autres c'est un primitif mélanome^{13,100}

- lésion peu volumineuse^{13,14,17,97,101}

c) Facteurs pronostiques du contrôle local

Les facteurs pronostiques favorables du contrôle local en analyse multivariée sont :

- Volume tumoral^{11,13-15,17,100}
- Dose périphérique minimale^{11,12,69,71,73,93,102}
- EIT associée^{11,13,70,73,84,93,103}
- Ici encore les primitifs favorables varient selon les études : primitif rénal^{14,70}, primitif mélanome^{69,70,104}, primitif sein¹⁰⁵

d) Facteurs pronostiques du contrôle cérébral à distance

Les facteurs pronostiques favorables du contrôle à distance sont :

- activité extracrânienne de la maladie contrôlée^{12,94,96,97,106}
- métastase cérébrale unique^{98,106}
- Histologie autre que mélanome¹⁰⁶
- délai entre diagnostic primitif et diagnostic métastases cérébrales ≥ 24 mois⁹⁸

e) Critères d'éligibilité à une RC

Ils restent encore discutés. Les études des facteurs pronostiques ont cependant permis d'établir quelques recommandations générales.

La RC seule peut être proposée aux patients remplissant les critères d'inclusion habituels des études randomisées, et qui ont une espérance de vie d'au moins 3 mois. Bien qu'il existe des exceptions, par exemple lorsque l'altération de l'état général est la conséquence des lésions cérébrales traitables¹⁰⁷, le KPS doit être ≥ 70 . Les essais ont inclus des patients présentant jusqu'à 3 à 4 MC. Les patients avec plus de 4 MC traités par RC +/- EIT représentent des patients hyper sélectionnés qui ont un petit volume de lésions malgré un nombre important de métastases cérébrales, un KPS élevé, et bien souvent des lésions

identifiées seulement sur l'IRM réalisée le jour de la RC lorsque le cadre est en place. Bien que certains essais aient inclus des patients avec des lésions mesurant jusqu'à 3,5 cm, l'efficacité et la sécurité de l'approche radiochirurgicale est validée pour des lésions de moins de 3cm et particulièrement pour des lésions < 2 cm.

Pour C.Nieder⁸⁸ les patients susceptibles de bénéficier en terme de survie d'un traitement localement agressif pour des MC sont ceux de la classe RPA 1, si l'on considère le temps jusqu'au décès de cause extra-cérébrale les patients de classe RPA 2 peuvent également bénéficier de ce type de traitement. Les patients RPA 3 n'ont habituellement pas un pronostic suffisamment bon pour leur proposer un traitement radiochirurgical.

2. Résultats de la RC

a) Traitement initial

(1) Apport de la RC à l'EIT

Les résultats des trois essais prospectifs randomisés ayant étudié l'apport d'un boost radiochirurgical à l'EIT sont synthétisés dans le tableau III. Dans ces essais les patients éligibles pour un boost radiochirurgical avaient des métastases de diamètre ≤ 4 cm, un KPS ≥ 70 et jusqu'à 4 métastases cérébrales.

Tableau III : Essais randomisés comparant IET VS IET + RC

MC = nombre de métastases cérébrales ; Nbre = nombre ; pts = patients ; Méd = mois ; NS = non significatif

Essai	MC	Bras de l'essai	Nbre pts randomisés	Survie méd. (mois)	Contrôle local à 1 an (%)
Chougule et al.¹⁰⁸ 2000 (abstract)	1-3	RC seule	36	7	87
		RC + IET (30 Gy/10f)	37	5	91
		IET (30 Gy/10f)	31	9	62
				NS	(<i>p</i> ?)
Kondziolka et al.¹⁰⁹ 1999	2-4	IET (30 Gy/12f)	14	7,5	0
		RC + EIT (30 Gy/12f)	13	11	92
				<i>p</i> = 0,22	<i>p</i> = 0,0016
Andrews et al.¹¹⁰ 2004 (Essai 9508 du RTOG)	1-3	IET (37,5 Gy/15f)	167	5,7	71
		RC + IET (37,5 Gy/15f)	164	6,5	82
				<i>p</i> = 0,135	<i>p</i> = 0,01

Sur le contrôle local :

Ces 3 essais randomisés ont mis en évidence une majoration du taux de contrôle local chez les patients traités par RC + IET versus IET seule. Les taux de contrôle local à 1 an étaient compris entre 82% et 92% dans le bras boost radiochirurgical versus 0% à 71% dans le bras IET seule. L'essai du RTOG¹¹⁰, le plus convaincant, a rapporté un meilleur contrôle des lésions traitées à 1 an dans le groupe IET + RC (82%) par rapport au bras IET seule (71%, *p* = 0,01). L'essai de Kondziolka et al.¹⁰⁹ ont également rapporté un taux de contrôle intra-cérébral supérieure dans le bras RC mais vu le peu de patients inclus ces résultats restent sujets à caution. L'essai de Chougule et al.¹⁰⁸ est également difficile à analyser car certaines lésions ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse antérieure et les patients avec résection chirurgicale antérieure n'étaient pas correctement équilibrés entre les bras de l'essai.

Sur la survie globale :

Aucun des essais n'a mis en évidence une différence significative en terme de survie globale entre les deux traitements. La majorité des patients étaient décédés d'une évolution extra crânienne de la maladie.

Les médianes de survie étaient comprises entre 5,7 et 7,5 mois pour les bras EIT seule et entre 5 et 11 mois pour les bras RC+ IET.

L'essai du RTOG 95-08¹¹⁰ a étudié les survies par sous-groupes, bien que ceci n'avait pas été initialement prévu. En analyse multivariée, l'association IET et boost radiochirurgical améliore significativement la survie chez les patients RPA I ($p < 0,0001$) et chez les patients avec des carcinomes épidermoïdes ou primitifs bronchiques non à petites cellules ($p = 0,0121$).

Sur les métastases uniques :

L'essai du RTOG 95-08¹¹⁰ était planifié pour détecter une augmentation de 75% de la survie globale (puissance statistique de 80%) des patients avec métastase unique (non résécable ou patient inopérable). La survie était de 6,5 mois chez les patients traités par boost radiochirurgical versus 4,9 mois chez les patients traités par IET seule ($p = 0,0393$).

Sur la qualité de vie et le contrôle des symptômes :

Seul l'essai du RTOG 95-08¹¹⁰ a rapporté l'évolution du KPS. A 6 mois, les patients traités par boost radiochirurgical maintenaient ou amélioraient leur KPS initial par rapport aux patients traités par IET seule (43% versus 27% ; $p = 0,03$). A 6 mois, la corticothérapie avait pu être diminuée chez 41 des 76 patients traités par boost radiochirurgical versus 25 des 75 patients traités par IET seule ($p = 0,0158$). Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'évolution du MMS.

Sur la toxicité

Kondziolka et al.¹⁰⁹ n'ont rapporté « aucune toxicité neurologique ou systémique liée à la RC ». L'essai du RTOG 95-08¹¹⁰ a rapporté une majoration des toxicités aiguës dans le groupe boost RC (3% de toxicités de grade III et IV) par rapport au groupe IET seule (0% de toxicités de grade III-IV). De la même manière pour les toxicités chroniques : 6% de grades III-IV versus 3% dans le groupe IET seule. Du fait du faible nombre d'évènements cette différence en terme de toxicité n'était pas significative.

CONCLUSIONS :

Ces 3 essais ont mis en évidence une augmentation significative du contrôle local après boost radiochirurgical chez les patients présentant au maximum 4 métastases cérébrales. La RC associée à l'IET permet également une amélioration de la survie globale chez des patients sélectionnés avec métastase cérébrale unique. Les patients avec métastases multiples ne semblent pas bénéficier en survie globale de l'apport d'un boost radiochirurgical (non pas du fait d'un manque de contrôle intracrânien mais des décès liés à évolution systémique de la maladie).

(2) RC seule

Une nouvelle approche dans la prise en charge des patients métastatiques cérébraux consiste à omettre l'IET dans la prise en charge initiale lorsque les patients ont un nombre limité de MC (la définition exacte du nombre limité de lésions est variable selon les institutions et peut varier de 3 à 10, voire plus). Des procédures radiochirurgicales répétées sont alors effectuées lors de l'apparition de nouvelles métastases cérébrales. L'objectif étant de différer autant que possible la réalisation de l'IET, afin d'éviter la neurotoxicité tardive de l'IET¹¹¹. Des études récentes ont cependant démontré que le principal facteur prédictif de dégradation neurologique et neurocognitive était la récurrence métastatique cérébrale^{3,112,113}. Cette attitude reste donc discutée.

Les données des principales séries ayant rapporté les résultats de la RC seule comme traitement initial, pour des métastases cérébrales uniques et/ou multiples, sont détaillées dans le tableau IV.

Tableau IV : Résultats de la RC seule comme traitement initial

étude	pts/ MC	Taille MC (cm)	primitif	KPS	D périph. Méd. (Gy)	Contrôle local à 1 an (%)	Contrôle cérébral à distance à 1 an (%)	Contrôle cérébral global à 1 an (%)	Survie méd. (mois)	Survie à 1 an (%)
Simonova⁹⁹ 2000	237 / 237	≤ 4	varié	≥ 40	21,5	95	-	-	10	38,8
Lutterbach⁹⁸ 2003	101 / 155	≤ 3	varié	> 50	18	91	53	51	7,6	27
Hasegawa¹⁰⁰ 2003	172 / 218	≤ 3,5	varié	≥ 50	18,5	87	57	43	8	36
Gaudy-Marqueste⁴⁴ 2006	106 / 221	-	mélanome	> 60	25	69	-	-	5,1	13,2
Rades¹¹⁴ 2007	95 / -	≤ 4	varié	≥ 70	23,5	64	61	49	13	52
Sawrie¹⁰⁶ 2008	100 / -	-	varié	-	-	-	49	-	11,8	55

D = dose, méd.= médiane ; périph.= périphérique ; MC = métastase cérébrale ; pts = patients

La RC seule comme traitement initial des métastases cérébrales permet donc des survies médianes de 5 à 13 mois et des taux de contrôle local à 1 an de 60 à 91% (Tableau IV et Tableau V).

(3) *Apport de l'EIT à la RC*

Plusieurs séries rétrospectives ont comparé RC +/- IET (Tableau V). Il est important de souligner le biais principal des études rétrospectives : les patients n'ayant pas reçu de EIT initiale présentaient des facteurs de bon pronostic et ceci explique des taux de survie meilleurs dans les bras RC seule.

Un essai randomisé a été publié sous forme d'abstract et un seul essai prospectif randomisé a été publié à ce jour.

Tableau V : Etudes ayant comparé RC versus RC + IET (* taux brut)

Etude	Bras	N pts	N MC	S méd. (mois)	S à 1 an (%)	Contrôle local à 1 an (%)	Contrôle à distance à 1 an (%)	Contrôle global à 1 an (%)	Place RC
PROSPECTIFS RANDOMISES									
Aoyama¹⁰³	RC	67	1 - 4	8	28,4	72,5	36,3	23,6	initial
2006	RC+IET	65		7,5	38,5	88,7	58,5	53,2	
Chougule¹⁰⁸	RC	36	≥ 1	7		87*	57*		initial + récidive
2000	RC+IET	37		5		91*	81*		
(abstract)									
ESSAIS RETROSPECTIFS									
Shehata¹¹	RC	81	≥ 1			77			initial + récidive
2004	RC+IET	79				96			
Sneed⁸⁹	RC	268	≥ 1	8,2	38				initial
2002	RC+IET	301		8,6	35				
Chidel⁸⁴	RC	78	≥ 1	10,5	43	60	58	42	Initial
2000	RC+IET	57		6,4	30	75	80	60	
Pirzkall⁷³	RC	118	1 - 3		19,2	89%	77%*		Initial
1998	RC+IET	78			30,4	92%	85%*		

Sur le contrôle cérébral global :

La RC seule versus RC + IET altère le contrôle intracranien de la maladie, aussi bien localement, au sein du volume cible, que sur le reste du parenchyme cérébral.

Sur la survie globale :

La RC initiale avec IET à la récurrence ne diminue pas la survie globale des patients comparée à EIT d'emblée. Sneed et al. ont analysé les patients de 10 institutions, traités par RC seule versus RC+IET, en fonction des classes RPA. Après ajustement sur les classes RPA l'IET différée (à la rechute) ne compromet pas la survie et ce, quelque soit la classe⁸⁹.

Sur la qualité de vie ou le contrôle des symptômes :

Aucune comparaison solide sur l'apport de l'IET n'a été effectuée en terme de qualité de vie ou de contrôle des symptômes. La seule étude ayant rapportée l'évolution du KPS après traitement est celle d'Aoyama¹⁰³ : le taux de préservation du KPS à 1 an (KPS \geq 70) était de 25% dans le bras RC seule versus 37% dans le bras IET ($p= 0,54$). Aucune étude n'a utilisée des tests spécifiques de qualité de vie.

Sur la toxicité :

Dans l'essai de Aoyama¹⁰³ il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survenue de complications aiguës et tardives entre les deux bras.

Dans une série rétrospective de 200 patients traités par RC pour des métastases cérébrales, des effets secondaires ont été rapportés dans 63% des cas après RC + IET et 34% des cas après RC seule ($p < 0,001$)¹¹⁵. L'alopécie, les problèmes de mémoire à court et long terme, la fatigue, les troubles de concentration et les troubles de l'humeur étaient moins fréquents dans le groupe RC seule. Seuls 5% des patients traités par RC seule se sont plaints d'une asthénie et 76% se sont déclarés satisfaits du traitement.

Dans l'étude de Varlotta J., chez 110 patients ayant survécu 1 an après un traitement par RC ou RC +IET, le taux de complications n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes ($p = 0,77$)¹¹⁶.

CONCLUSIONS :

Il y a donc maintenant une évidence de niveau I indiquant que l'association de l'IET à la RC ne prolonge pas la survie globale ni la durée d'indépendance fonctionnelle (KPS>70) mais améliore considérablement le contrôle cérébral global de la maladie. Aucune conclusion n'est possible en terme d'impact sur la qualité de vie et la fonction neurocognitive.

b) Traitement des récidives

Tableau des études ayant rapportées les résultats de la RC dans le traitement des récidives métastatiques cérébrales (Tableau VI).

Tableau VI : résultats de la RC dans le traitement des récidives

Etude	N pts	Survie méd (mois)	Survie à 1 an (%)	Dose méd périph.	Contrôle local à 1 an (%)	Ttmt antérieur
Shaw ⁵⁰ 2000 Prospectif	100	7,5	26	-	-	IET
Noel ⁹⁴ 2003	36	8	36	14	86%	IET
Hoffman ⁹³ 2001	53	10	42	18	36%	IET, RC
Noel ¹¹⁷ 2001	54	7,8	31	20,6	91%,	IET
Chen ¹¹⁸ 2000	45	6	-	-	92,4	Chir, RC
Davey ¹¹⁹ 1994	12	6	20	25	-	IET

* taux brut ; N = Nombre ; pts = patients ; méd = médian(e) ; chir = chirurgie ; ttmt = traitement

La RC dans le cadre de récurrences de métastases cérébrales après EIT permet d'obtenir des taux de contrôle local à 1 an de 36 à 92%, et des survies médianes variant de 6 à 10 mois chez des patients sélectionnés. La taille de la lésion est un facteur limitant d'une ré-irradiation en raison du risque de neurotoxicité⁵⁰.

Il est difficile de conclure quant à son intérêt et sa toxicité vu le peu d'études, le faible nombre de patients inclus ainsi que l'hétérogénéité des patients et des traitements. Il n'est pas certain que les taux de survie soit le reflet de l'efficacité de la RC, il peut s'agir seulement de l'histoire naturelle de ces patients de bon pronostic. Il n'existe pas de données en ce qui concerne la qualité de vie ou le contrôle symptomatique.

3. Place de la chirurgie

Pendant de nombreuses années, l'exérèse chirurgicale des métastases cérébrales était considérée comme une attitude palliative, avec un bénéfice principalement chez les patients atteints de tumeurs radiorésistantes (mélanome, carcinome colique et carcinome rénal). Des études prospectives ont ensuite montré que, chez des patients correctement sélectionnés, la chirurgie pouvait effectivement prolonger la survie des patients métastatiques cérébraux.

a) Bénéfice de la chirurgie

(1) MC uniques

La chirurgie reste une modalité importante du traitement des métastases cérébrales uniques, particulièrement chez les patients avec des facteurs pronostiques favorables et une maladie systémique contrôlée¹²⁰.

3 essais randomisés contrôlés ont examiné IET versus IET + chirurgie pour métastase cérébrale unique^{9,10,121} et deux de ces essais ont démontré un bénéfice en survie de la chirurgie^{9,10} (Tableau VII).

Dans ces deux essais les patients qui bénéficiaient d'une chirurgie maintenaient une indépendance fonctionnelle (mesurée par le KPS) plus longtemps que dans le groupe IET seule.

Seul l'essai de Mintz¹²¹ est resté négatif pour démontrer une différence en terme de survie. Il faut cependant noter que les patients de cette étude étaient peu sélectionnés avec 45% des patients qui avaient une dissémination extra-cérébrale (versus 38% dans l'étude de Patchell⁹

et 32% dans l'étude de Noordijk¹⁰) et il y avait une distribution hétérogène des primitifs entre les deux groupes (plus d'histologies radiorésistantes dans le groupe chirurgie).

Tableau VII : Essais randomisés IET versus Chirurgie + IET

Essai	Bras de l'essai	N pts	Survie médiane (mois)		Indépendance fonctionnelle (mois)
Mintz¹²¹	30 Gy/10 f + Chir.	41	5,6	NS	NS
1996	30 Gy/10 f	43	6,3		
Noordijk¹⁰	40 Gy/20f, 2f/j + Chir	32	10	p = 0,04	7,5 p = 0,06
1994	40 Gy/20f, 2f/j	31	6		3,5
Patchell⁹	36 Gy/12f + Chir	25	9,2	p < 0,01	8,6 p < 0,005
1990	36 Gy/12f	23	3,5		1,8

Pts = patients, f = fraction, N = nombre, NS = non significatif, Chir = chirurgie

(2) MC multiples

Le bénéfice d'une résection chirurgicale pour les métastases multiples est moins claire que pour les métastases uniques. Des études rétrospectives suggèrent une absence de bénéfice de la chirurgie comparée à l'EIT chez les patients avec métastases cérébrales multiples^{122,123} (référence : Haar F Surgical for metastatic intracranial neoplasm Cancer 1972 ; Ransohoff J Surgical management of metastatic tumors Semin Oncol 1975). Ces études incluaient des patients avec une maladie systémique avancée ou des patients chez qui une partie seulement des métastases cérébrales avaient été réséquées.

Dans une série rétrospective, Bindal et al. ont montré que les patients avec métastases multiples traités par résection chirurgicale de toutes les lésions avaient une survie médiane comparable au groupe contrôle métastase unique opérée (14 mois dans chaque groupe). Un allongement de la survie significatif a été retrouvé chez les patients qui avaient bénéficié d'une résection de la totalité de leur métastases cérébrales versus ceux chez qui au moins

une lésion avait été laissée en place (14 versus 6 mois; $p= 0,003$)¹²⁴. Les conclusions de ces études étaient que la résection de toutes les métastases cérébrales chez les patients avec MC multiples pouvait permettre des taux de survie comparables à ceux observés après chirurgie d'une métastase cérébrale unique. Aucune étude prospective randomisée n'a étudiée l'intérêt de la chirurgie pour les patients avec métastases cérébrales multiples.

b) Chirurgie et IET

Dans chacune des études prospectives qui ont examiné le bénéfice de la chirurgie pour métastases cérébrales uniques tous les patients recevaient une IET au décours. Se pose donc la question de savoir si une IET complémentaire est effectivement nécessaire.

Un seul essai randomisé a étudié la chirurgie seule versus chirurgie + IET pour les métastases cérébrales uniques avec résection macroscopique complète⁸. L'IET délivrait la dose de 50,4 Gy en 28 fractions et 5,5 semaines. Cet essai a montré que les récurrences cérébrales étaient plus fréquentes dans le groupe chirurgie seule que dans le groupe chirurgie + IET (récidive au site opéré : 46% versus 10% ; $p< 0,001$ et récurrence intracérébrale à distance : 37% versus 14% ; $p<0,01$). Les décès de cause neurologique étaient également plus fréquents dans le groupe chirurgie seule (44% versus 14% ; $p= 0,003$). Cependant, aucune différence en terme de survie globale ou d'allongement de la durée d'indépendance fonctionnelle n'a été retrouvée, la majorité des patients étant décédés d'une progression systémique de leur maladie. Les données en ce qui concerne la qualité de vie et la toxicité n'étaient pas rapportées.

Deux raisons sont susceptibles d'expliquer l'absence d'avantage en terme de survie, dans cette étude, d'une IET post chirurgicale :

- La majorité des patients vont décéder de la progression extra-cérébrale de leur maladie avant que l'on ait pu déterminer la durée totale de contrôle cérébral.
- 61% des patients du groupe chirurgie seule ont bénéficié d'une IET différée à la rechute et donc l'effet de l'absence d'irradiation complémentaire sur la survie n'a pas été réellement examiné.

L'impact de l'IET sur la survie nécessite d'être réévaluée dans le futur, lorsque les résultats des traitements systémiques allongeront encore la survie de ces malades.

c) Chirurgie versus RC

La majorité des études rétrospectives ayant comparé RC versus chirurgie pour des lésions uniques accessibles chirurgicalement ont rapporté des résultats similaires en terme d'efficacité^{104,125-128}. Le bénéfice de la chirurgie en association à l'IET décrit par Patchell et Noordijk est analogue à celui décrit par Andrews pour la radiochirurgie en association à l'EIT. Certains auteurs ont rapporté un coût, une morbidité et une durée d'hospitalisation moindre avec la RC^{104,127}.

Il n'existe pas de conclusion tranchée entre RC ou chirurgie pour des lésions éligibles pour les deux traitements.

Les conclusions de la plupart des études rétrospectives plaident en faveur de la réalisation d'une étude prospective randomisée comparant chirurgie versus RC pour les métastases cérébrales accessibles à une résection chirurgicale. A ce jour aucune étude de ce type n'a été publiée. Une essai international de phase III randomisé de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) est toujours en cours d'inclusion et compare chirurgie versus RC avec ou sans EIT adjuvante¹²⁹.

d) Conclusions

Chez les patients sélectionnés avec métastase cérébrale unique, la survie est majorée par une résection chirurgicale suivi d'une IET par rapport IET seule^{9,10}.

L'IET adjuvante à la chirurgie n'améliore pas la survie globale ni la durée d'indépendance fonctionnelle. L'IET adjuvante après chirurgie diminue de manière significative le risque de rechute cérébrale (locale et intracérébrale à distance du site d'exérèse).

Aucune étude randomisée n'a évalué l'intérêt de la chirurgie pour les métastases multiples ou pour la prise en charge des récidives.

4. Résumé des indications

La prise en charge des métastases cérébrales est personnalisée et basée sur la connaissance des facteurs pronostiques. Ces facteurs incluent le statut de la maladie extra-crânienne, l'état général et neurologique du patient, son âge, le nombre de métastases cérébrales, leur taille et leur accessibilité à une exérèse chirurgicale. Les trois principales options thérapeutiques de 1^{ère} ligne sont : la chirurgie, la radiothérapie en condition

stéréotaxiques et l'IET. Les indications, la chronologie et la combinaison de ces thérapeutiques restent discutées.

La majorité des études ont montré que les différentes options s'intégraient dans une stratégie multimodale, plus efficace qu'une monothérapie, particulièrement pour les métastases uniques^{8,110}.

Il n'existe pas de standard de traitement, seulement des recommandations.

En pratique le clinicien est confronté à deux principaux cas de figure : les MC uniques et les MC multiples.

a) Métastase unique

(1) Maladie extra-crânienne contrôlée et état général conservé

Ces patients doivent être traités de manière « agressive » avec chirurgie ou RC. Des études ont montré que, pour les patients avec un pronostic raisonnable, chirurgie et IET étaient supérieures à IET⁹, de même que RC + IET est supérieure à IET seule¹¹⁰.

Les indications d'une IET adjuvante à la RC et à la chirurgie restent débattues. L'essai d'Aoyama¹⁰³ comme l'essai de Patchell⁸ ont montré qu'elle améliore le contrôle local et à distance mais pas la survie. Aucune étude n'a évalué son impact en qualité de vie.

L'efficacité de la RC et de la chirurgie semble comparable¹²⁵ pour les métastases uniques ce qui élargit le panel d'options thérapeutiques mais complexifie les décisions thérapeutiques.

Le choix entre chirurgie et RC est guidé par les indications spécifiques à chacune des techniques. La localisation de la tumeur et sa taille la présence d'un œdème cérébral guide les indications thérapeutiques.

2 situations particulières restent clairement des indications à un traitement chirurgical :

- en cas d'HTIC non contrôlée pour diminuer rapidement l'effet de masse
- pour confirmer le diagnostic chez des patients sans primitif connu ou lorsque le diagnostic de métastase cérébrale est douteux

La RC est particulièrement utile pour les patients avec métastases cérébrales uniques inopérables ou inaccessibles chirurgicalement.

Si elles sont non résecables les lésions de moins de 3 cm de diamètre doivent être traitées par RC. La RC est moins efficace pour les tumeurs volumineuses et augmente le risque de toxicité neurologique^{50,130}.

Les petites lésions résecables et associées à peu d'œdème cérébral peuvent être traitées par chirurgie ou RC. Le choix dépend du niveau d'expertise du centre de prise en charge ainsi que des préférences du patient.

Les avantages et inconvénients de deux techniques sont détaillés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : avantages et inconvénients RC et chirurgie

	RC	Chirurgie
avantages	<ul style="list-style-type: none"> peu invasive anesthésie locale procédure en 1 jour traitement des petites lésions profondes récupération rapide coût inférieur 	<ul style="list-style-type: none"> pas de limite de taille résolution rapide des symptômes diagnostic histologique diminution rapide corticothérapie suivi patient facilité
défauts	<ul style="list-style-type: none"> limitée par la taille (<3cm) pas de confirmation histologique effet anti tumoral retardé, non prévisible corticothérapie prolongée suivi complexe 	<ul style="list-style-type: none"> invasive récupération plus longue anesthésie générale lésions profondes non accessibles coût supérieur

(2) Maladie systémique non contrôlée et/ou état général altéré

Ces patients ont un pronostic pauvre malgré le caractère unique de la métastase cérébrale. Leur espérance de vie est inférieure au bénéfice d'une approche locale agressive et ils doivent donc être traités par IET.

Dans le cas particulier où un état général altéré peut être directement attribué à l'effet de masse de la lésion cérébrale, un traitement local agressif peut être approprié.

Chez certains patients sélectionnés (maladie systémique active mais avec l'espoir d'optimiser le temps restant) la RC peut être proposée pour son caractère peu invasif et pour prévenir un décès rapide lié à la progression cérébrale.

b) Oligométastases (2 ou 3 métastases cérébrales)

Pour les métastases cérébrales multiples l'IET reste le traitement de référence. Néanmoins chez les patients en bon état général présentant 2 à 3 métastases cérébrales peu volumineuses de taille la RC + EIT améliore le contrôle cérébral de la maladie et la durée d'indépendance fonctionnelle sans effet sur la survie globale.

Si il existe un effet de masse la chirurgie doit être considérée. Ceci est particulièrement vrai si la deuxième ou troisième lésion peuvent également être réséquées. Une autre option est de réséquer la lésion responsable de l'effet de masse et de traiter les lésions restantes par RC⁸⁶.

Peu d'articles ont étudié la possibilité de traitement local seul pour les patients oligométastatiques. Particulièrement chez les patients avec histologies radiorésistantes à l'IET et sous couvert d'un suivi attentif, une RC seule peut être proposée.

c) Récidive

Il est d'abord essentiel d'évaluer les facteurs pronostiques et les réponses aux thérapeutiques antérieures. Pour les patients ayant présenté une bonne réponse aux traitements antérieurs un nouveau traitement peut être envisagé, en tenant compte du risque de complications radioinduites⁵⁰.

5. Complications

Les complications rapportées concernent principalement les réactions immédiates et aiguës. La plupart des publications rapportent les résultats et l'efficacité de ce type de traitement mais peu ont analysé les complications à long terme et la corticodépendance.

a) Définitions

Le RTOG a défini 2 types de réactions en fonction de leur chronologie de survenue au décours d'une radiothérapie fractionnée conventionnelle : les réactions aiguës (qui surviennent dans les 3 mois suivant la fin de l'irradiation) et les réactions tardives (qui

surviennent après 3 mois). Avec un traitement radiochirurgical des réactions peuvent survenir dans les 24 premières heures suivant le traitement. On distingue habituellement une 3^{ème} classe de réactions : les réactions immédiates¹³¹ (Tableau IX)

Tableau IX : Types de réactions selon le délai de survenue

<i>Type de réaction</i>	<i>délai de survenue</i>
Immédiate	≤ 24 heures
Aiguë	> 24 heures et ≤ 3 mois
Chronique	> 3 mois

Dans le Tableau X sont rapportés les différents grades de neurotoxicité associés à un traitement radiochirurgical, selon le RTOG⁵⁰ :

Tableau X : Grades de toxicité après RC selon le RTOG

Grade de toxicité	Définition
1	Symptômes neurologiques minimes ne nécessitant pas de traitement médicamenteux
2	Symptômes neurologiques modérés nécessitant un traitement médicamenteux PO (habituellement corticothérapie)

3	Symptômes neurologiques sévères nécessitant un traitement médicamenteux PO ou IV
4	Symptômes neurologiques mettant en jeu le pronostic vital (crises convulsives non contrôlées, paralysie, coma) ; incluant suspicion clinique et /ou radiologique de radionécrose et radionécrose prouvée histologiquement.
5	Décès

b) Immédiates et Aiguës

Elles sont liées à un œdème vasogénique qui peut survenir dès les premières heures suivant l'irradiation.

Nausées, vomissements, et céphalées sont les plus fréquents des effets secondaires aigus et généralement de sévérité minime à modérée^{46,69,92}. Les taux de complications aigus rapportés dans la littérature sont compris entre 3% et 18%^{17,73,98-100}. Pour Loeffler et al. l'incidence des nausées-vomissements est de 6% et est corrélée à une dose délivrée au niveau de l'area postrema supérieure à 275 cGy¹³². Cette complication reste bien contrôlée par une prémédication (corticoïdes et anti-émétiques).

Rapportées selon les grades du RTOG on retrouve 2 à 6% de toxicité aiguë de grade III-IV^{11,114} et 14% de grade II¹⁵.

Le volume tumoral, la dose délivrée et l'IET adjuvant sont associés à une majoration du risque de complications^{92,133}. La première publication à détailler la toxicité neurologique de la RC et à corréler la toxicité aiguë avec la dose délivrée et le volume tumoral fut celle de Shaw et al.⁵⁰. Ils ont montré qu'une neurotoxicité sévère (grade 3 irréversible, grade 4 et 5) survenait dans 22% des cas chez des patients antérieurement irradiés. Les facteurs associés à ces complications sévères étaient des doses élevées et des volumes cibles > 20mm. Shehata et al.¹¹ ont également montré que les toxicités de grade 3 et 4 étaient associées à des doses > 20 Gy.

La survenue de crises convulsives, particulièrement pour les lésions corticales, est également possible au décours du traitement. Petrovich et al., sur une série de 458 patients traités par RC, retrouvent 2,8% de crises convulsives au décours du traitement¹⁷. Pour Loeffler l'incidence des crises convulsives est de 6% et elles surviennent uniquement chez les patients en ayant déjà présenté¹³². Ils conseillent donc le maintien d'un traitement anti-convulsivant durant la RC en cas d'antécédent convulsif et/ou de lésion corticale.

Il faut également prévenir les patients de la possibilité d'une alopecie partielle transitoire. Elle peut survenir 4 à 6 semaines après la RC, en règle pour des doses au scalp > 4 Gy¹³².

Des hémorragies intra-tumorales ont été décrites par quelques auteurs et surviennent en règle précocement, dans les premières semaines suivant la RC. Leur incidence au décours de la RC varie de 1,1% à 18,5%¹³⁴⁻¹³⁶.

c) Tardives

Varlotta et al. ont analysés le contrôle tumoral et la toxicité chez les patients qui ont survécu plus d'un an après RC¹¹⁶. Ils ont trouvé 2,8% de séquelles 1 an après la RC et 11,4% chez les survivants à 5 ans, et le seul facteur significativement associé au risque de complications tardives était le volume traité.

(1) Œdème cérébral chronique et cortico-dépendance

L'œdème tardif est lié à la réponse inflammatoire de l'hôte et ne préjuge pas d'un échec du traitement. Il survient habituellement dans les 6 premiers mois. Il se traduit cliniquement par : HTIC, aggravation déficit neurologique pré-existant et crises convulsives^{46,70,89,137}. Le taux d'œdème post-thérapeutique est, d'après la littérature, de 5 à 10%^{70,93,99,132,136} répondant bien à la corticothérapie⁵⁰. La corticothérapie est habituellement progressivement diminuée jusqu'à la résolution de l'œdème puis arrêtée. Certains patients peuvent néanmoins nécessiter une corticothérapie au long cours pour un œdème cérébral persistant et dans les cas les plus sévères une exérèse chirurgicale de la lésion s'impose¹³⁰.

Shaw et al.⁵⁰ font partie des rares auteurs à avoir rapporté la prise de corticoïdes : à 1 an du traitement 32% des patients ont arrêté leur corticothérapie, après la procédure radiochirurgicale une corticothérapie est instaurée ou poursuivie chez 27% des patients alors que 73% des patients ne requièrent aucune corticothérapie au décours.

(2) Radio-nécrose

C'est la toxicité tardive la plus fréquente de la RC des métastases cérébrales.

Radio nécrose peut survenir de manière subaiguë mais c'est habituellement une complication tardive^{46,69,89,92}.

Histologiquement, elle associe une vasculopathie caractéristique à des anomalies de la substance blanche (de démyélinisation jusqu'à nécrose de coagulation)

La radionécrose reste difficile à différencier d'une récurrence, la présentation clinique et iconographique (TDM, IRM) étant similaires : apparition d'une prise de contraste au sein du volume cible et œdème périphérique. Des compléments d'imagerie tels que scintigraphie au MIBI et PET scan peuvent s'avérer utiles pour affirmer une récurrence (hyperfixation pathologique du volume cible) mais un recours chirurgical à visée diagnostique et/ou thérapeutique peut être nécessaire.

Que la lésion soit une radionécrose ou une récurrence, tout patient qui présente une lésion symptomatique avec échec de la corticothérapie nécessite une exérèse chirurgicale.

Les taux de suspicion radiologique de radionécrose varient de 1% à 20%^{17,73,98,138}.

Les taux de radionécrose symptomatique varient de 5% à 14%^{93,138}.

Quand aux taux de radionécroses chirurgicales et donc confirmées histologiquement elles varient entre 0 et 7%^{17,44,73,85,99,118,132,138}.

**RADIOCHIRURGIE PAR LINAC DES METASTASES
CEREBRALES : ETUDE RETROSPECTIVE
NANTAISE DE 82 PATIENTS PRESENTANT 1 à 3
METASTASES CEREBRALES**

A. PATIENTS ET METHODES

1. Sélection des patients

Entre Avril 2002 et Août 2007, 101 patients ont été traités par RC au CRLCC de Nantes pour métastases cérébrales. Tous les patients avaient une pathologie maligne prouvée histologiquement. Les critères d'exclusion pour cette étude étaient : un traitement radiochirurgical effectué sur une partie seulement des métastases cérébrales (traitement à visée antalgique ou symptomatique, n=11) ; une méningite carcinomateuse prouvée radiologiquement ou histologiquement au moment de la RC (n=3) ; plus de trois métastases cérébrales (quatre métastases cérébrales, n=1 et cinq métastases cérébrales, n=1) ; les perdus de vue immédiatement après la RC (n=3). Au total 82 patients avec 118 métastases cérébrales ont été analysés. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau XI.

Les patients éligibles pour la RC avaient une espérance de vie supérieure à 3 mois et présentaient une maladie extra-crânienne contrôlée ou susceptible de bénéficier d'un traitement. L'ensemble des indications étaient préalablement discutées et validées par l'équipe de Neurochirurgie du CHU de Nantes et les Radiothérapeutes du CLCC de Nantes en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Tableau XI : Caractéristiques des patients

Paramètre	N	(%)
Sexe		
<i>homme</i>	56	(68%)
<i>femme</i>	26	(32%)
Age (ans)		
<i>Médian</i>	59	
<i>Extrêmes</i>	34-85	
Score OMS		
0	42	(51%)
1	36	(44%)
2	4	(5%)
Classe RPA		
1	18	(22%)
2	60	(73%)
3	4	(5%)
Primitif		
<i>Bronchique</i>	43	(52,5%)
<i>Rein</i>	17	(21%)
<i>Sein</i>	11	(13,5%)
<i>Colo-rectal</i>	7	(8,5%)
<i>Mélanome</i>	2	(2,5%)
<i>Trachée</i>	1	(1%)
<i>Mésothéliome</i>	1	(1%)
Maladie extra-crânienne contrôlée		
<i>Oui</i>	44	(54%)
<i>Non</i>	38	(46%)
Méta. Extra-cérébrales		
<i>Oui</i>	41	(50%)
<i>Non</i>	41	(50%)
Localisation des méta.cérébrales		
<i>Sus-tentorielles</i>	102	(86%)
<i>Cervelet</i>	14	(12%)
<i>Tronc cérébral</i>	2	(2%)
Nbre de méta.cérébrales		
1	55	(67%)
2	18	(22%)
3	9	(11%)
Diamètre maximal méta.cérébrales		
<i>Médian (millimètres)</i>	12,5	
<i>Extrêmes</i>	(4-46)	
<i>< 2cm</i>	93	(79%)
<i>2-3cm</i>	17	(14%)
<i>> 3cm</i>	8	(7%)

N = Nombre ; méta = métastases

B. Traitement

Entre 2002 et octobre 2005 les traitements étaient réalisés avec un accélérateur linéaire adapté (Precise, Elekta®). Après octobre 2005 et jusqu'à ce jour les traitements étaient réalisés avec un accélérateur linéaire dédié (Novalis, Brainlab®). Les caractéristiques des appareils sont détaillées dans le tableau XII.

Le repérage stéréotaxique de la cible était réalisé par scanner cérébral (Phillips ® PQ 6000 puis GE ® light speed à partir d'octobre 2005) avec injection de produit de contraste, cadre en place. Un recalage de l'IRM pré-thérapeutique et du scanner de repérage était effectué. Le volume cible clinique (GTV) correspondait à la prise de contraste, une marge additionnelle (0,5-2 mm) pouvait être appliquée. La dose standard délivrée au Planning target volume (PTV) était de 20 Gy sur l'isodose 80%. En cas de lésion volumineuse et/ou à proximité d'un organe à risque la dose de 14 Gy sur l'isodose 70% était délivrée.

Les caractéristiques des traitements sont détaillées dans le tableau XIII .

En dehors de trois patients qui ont reçu une irradiation cérébrale prophylactique à la dose de 24 Gy en 8 fractions et 15 jours pour un carcinome bronchique à petites cellules, l'IET était délivrée à la dose de 30 Gy en 10 fractions et 15 jours.

Tableau XII : Caractéristiques des appareils de traitement

	Precise, Elekta®	Novalis, Brainlab®
Période	2002 - 10/2005	Après 10/2005
Nbre pts (Nbre méta)	24 (30)	58 (88)
Energie	4 -10 MV	6 MV
Collimateurs	- circulaires additionnels (10-40mm) - MMLC additionnel (10x12cm)	- circulaires additionnels (10-40mm) - MMLC intégré (10x10cm)
Cadre invasif	Cadre de Fischer	Cadre BrainLab
Logiciel dosimétrie	Stryker Leibinger	BrainScan

Nbre = Nombre ; pts = patients ; MMLC= collimateur micro-multi-lames

Tableau XIII : Caractéristiques des traitements

Paramètre	N pts (%) / N méta.cérébrale (%)
Dose à la périphérie	
20 Gy, isodose 80%	57 (69,5%) / 78 (66%)
14 Gy, isodose 70%	25 (30,5%) / 40 (34%)
Place de la radiochirurgie	
<u>Traitement initial</u>	60 (73%)
RC seule	58 (70,5%)
RC+IET	2 (2,5%)
<u>De rattrapage après :</u>	
Chirurgie	10 (12%)
Chirurgie+IET	2 (2,5%)
IET	8 (10%)
Radiothérapie localisée	2 (2,5%)

N = Nombre ; pts = patients

C. Suivi et réponse au traitement

Les patients bénéficiaient d'un suivi clinique et radiologique. Les scanner ou IRM d'évaluation étaient généralement effectués tous les trois mois et les patients étaient revus en consultation après chaque bilan d'imagerie par un radiothérapeute. Les patients étaient suivis en consultation par le radiothérapeute du service ou par le radiothérapeute ayant adressé le patient pour RC.

Sur l'imagerie de suivi, une récurrence locale correspondait à l'augmentation du diamètre maximal de plus de 5mm de la ou d'au moins une des lésions traitées. La récurrence à distance était définie comme l'apparition d'une nouvelle métastase cérébrale (à distance des volumes cibles traités initialement) et la récurrence globale comme la récurrence locale et/ou à distance.

La radionécrose était suspectée sur l'évolution clinique et les données des examens radiologiques de suivi et était confirmée par un examen métabolique (scintigraphie au MIBI ou PET-scan). Les complications étaient gradées selon la classification des toxicités de la RC du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)⁵⁰.

Trois causes de décès ont été individualisées : neurologique (parenchymateuse, méningée), extra-neurologique et indéterminée.

D. Analyse statistique

La survie globale a été calculée de la date de RC à la date de décès ou des dernières nouvelles. Tous les patients vivants avaient été revus au cours du mois précédant l'analyse statistique.

La survie sans récurrence cérébrale a été calculée de la date de la RC à la date de la première imagerie montrant la progression. Les courbes de survie ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. L'analyse multivariée a été effectuée selon le modèle de régression de Cox. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata 10.0 SE (Stata Corp., College Station, TX). Tous les tests statistiques étaient effectués en bilatéral (two-sided) et le seuil de significativité était défini comme un p inférieur à 0,05.

E. RESULTATS

1. Contrôle local

Neuf patients sont décédés précocement et n'ont donc pas été évalués sur le plan du contrôle local. 21 (25,5%) patients ont présenté une récurrence locale. 18 patients ont présenté une récurrence locale exclusive et trois patients ont présenté une récurrence locale et à distance synchrones. Le délai médian entre la date de la RC et la récurrence locale était de 6,8 mois (extrêmes : 0,7-16). Les taux de contrôle local à 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans étaient de 96%, 91%, 65% et 51%, respectivement (Figure 25).

2. Facteurs pronostiques du contrôle local

L'analyse univariée et multivariée des facteurs pronostiques du contrôle local a porté sur : le nombre de métastases cérébrales (1 VS 2 et 3), le diamètre maximal des métastases cérébrales (≤ 2 cm VS > 2 cm), l'histologie (rein, mélanome VS autres), le score OMS (0 VS 1 et 2), la classe RPA (1 VS 2 et 3), la dose prescrite (14 Gy VS 20 Gy) et la réponse sur l'imagerie effectuée à 3 mois (progression VS stabilisation, régression). Aucun de ces facteurs n'était significativement associé au contrôle local.

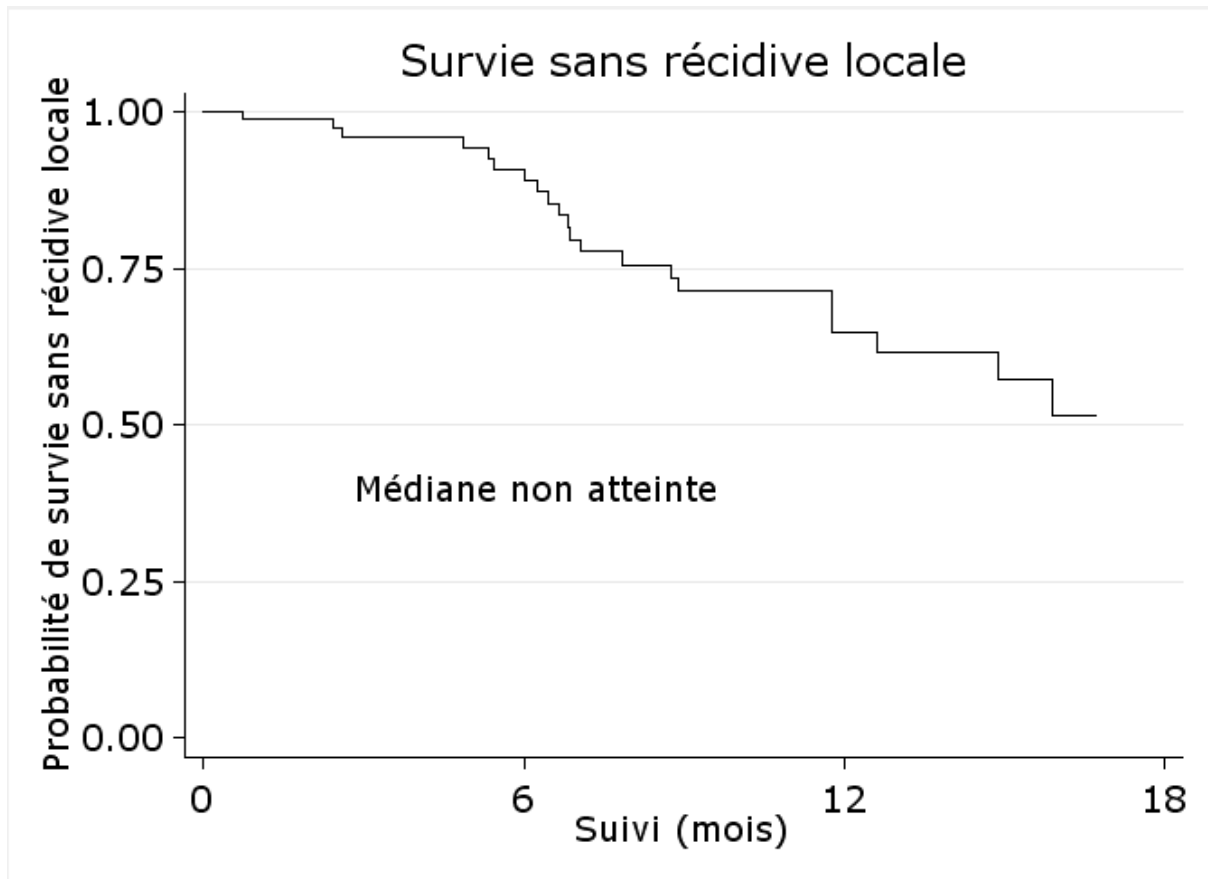
3. Contrôle cérébral à distance

19 (23%) patients ont présenté une récurrence cérébrale à distance dont trois ont présenté de manière synchrone une récurrence locale. Le délai médian entre la RC et la récurrence cérébrale à distance était de 6,2 mois (extrêmes : 1,2 mois – 20 mois). Les taux de contrôle cérébral à distance à 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans étaient de 97%, 88%, 69,5% et 58% respectivement.

4. Contrôle cérébral global

Au total, 37 (45%) patients ont présenté une récurrence cérébrale. Le délai médian entre la RC et une récurrence cérébrale (locale et/ou à distance) était de 6,4 mois (extrêmes : 0,7 mois – 20 mois). Les taux de contrôle cérébral global à 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans étaient de 93%, 81%, 42% et 20%, respectivement.

Figure 25 : Courbe de survie sans récurrence locale

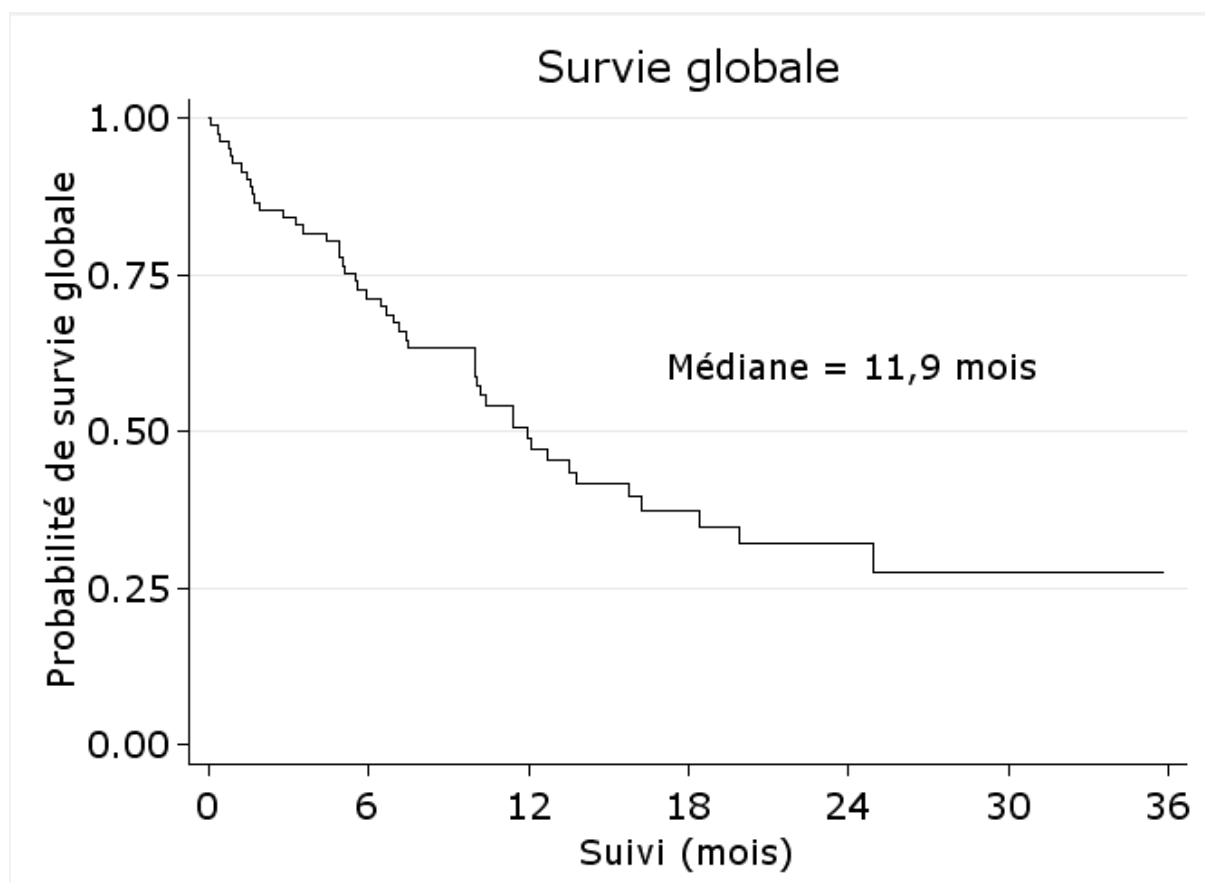


5. Survie

Le suivi global médian après RC était de 10 mois (extrêmes : 1 - 36). Le suivi médian chez les vivants était de 13,3 mois (extrêmes : 3 - 36). La médiane de survie de la population était de 11,9 mois. Les taux de survie à 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 84%, 71%, 49% et 32% (Figure 26).

Au moment de l'analyse, 47 patients (57%) étaient décédés et 35 patients étaient vivants (43%). Les causes de décès étaient extra-neurologique pour 24 patients (51%), neurologiques pour 20 patients (42,5%) et indéterminée pour trois (6,5%) patients. Les décès de cause neurologique correspondaient à une méningite carcinomateuse et 19 cas d'hypertension intracrânienne réfractaire dont 14 ont eu une imagerie cérébrale, qui a objectivé la progression métastatique cérébrale.

Figure 26 : Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier



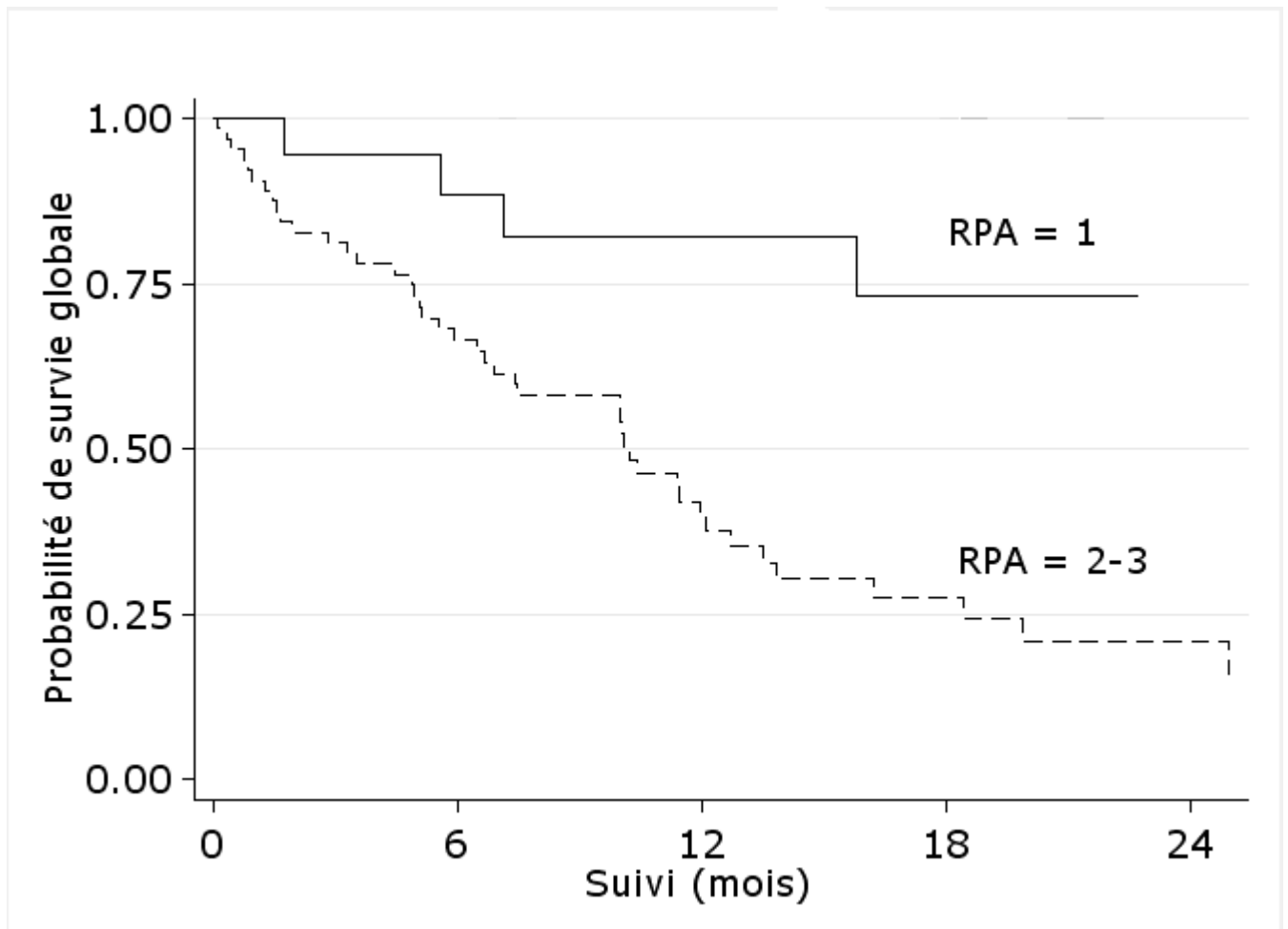
6. Facteurs pronostiques de la survie

En analyse univariée, l'impact sur la survie globale de l'âge des patients, du sexe, du score OMS, de la classe RPA, de la dose prescrite, de l'histologie du primitif, du nombre de métastases cérébrales, du diamètre maximal tumoral (pour les métastases multiples le diamètre maximal de la métastase la plus volumineuse était pris en compte), du statut de la maladie extra-crânienne et de la présence de métastases extra-cérébrales ont été évalués (Tableau XIV). Seuls l'âge, le score OMS, le statut de la maladie extra-crânienne étaient statistiquement significatifs. En analyse multivariée, l'âge et le score OMS étaient associés significativement à la survie (Tableau XIV). Seuls quatre patients étaient RPA 3, nous avons donc regroupé les classes 2 et 3 pour l'analyse. Après application de la classification pronostique RPA, la classe RPA (RPA 1 VS 2 et 3) était un facteur pronostique significatif en analyse univariée ($p=0,015$) et multivariée ($p=0,04$). La survie médiane n'était pas atteinte à 24 mois pour la classe RPA 1 et était de 9,7 mois pour les classes RPA 2-3 (Figure 27).

Tableau XIV : Analyse des facteurs pronostiques de la survie

Variables	Univariée	Multivariée	
	<i>p</i>	<i>p</i>	HR (95%IC)
Age (< 60 ans VS ≥ 60 ans)	0,0002	0,002	2,66 (1,45-4,89)
Score OMS (0 VS 1,2)	0,0135	0,032	1,90 (1,06-3,42)
Maladie extra-crânienne (contrôlée VS non)	0,0216	0,082	1,68 (0,94-3,02)
Sexe (femme VS homme)	NS	NS	
Diamètre maximal (< 2cm VS ≥ 2cm)	NS	NS	
Dose prescrite (20Gy 80% VS 14Gy 70%)	NS	NS	
Métastases extra-cérébrales (oui VS non)	NS	NS	
Nbre de méta.cérébrales (1 VS 2, 3)	NS	NS	
Histologie autres VS rein, mélanome	NS	NS	

Figure 27 : Courbes de survie en fonction de la classification RPA



7. Complications

Douze patients (14,5%) ont présenté des complications aiguës : une patiente une toxicité de grade I (œdème de l'hémiface spontanément régressif au décours de la RC), neuf patients une toxicité de grade II (œdème cérébral symptomatique dans le mois qui a suivi la RC, contrôlé par la majoration de la corticothérapie orale), deux patients une toxicité de grade III (œdème cérébral symptomatique avec crises convulsives nécessitant une hospitalisation de deux et quatre jours pour corticothérapie intra veineuse et introduction d'un traitement anti-comitial).

Il n'y a eu aucun décès lié au traitement.

Au total sept (8,5%) patients ont présenté une complication chronique du traitement (grade III-IV). Quatre (4,9%) ont présenté une suspicion de radionécrose sur l'IRM de suivi, dont une confirmée par un TEP-scan. Ces quatre patients ont été traités médicalement par corticothérapie prolongée avec une évolution favorable sur le plan neurologique. Il y a donc eu quatre toxicités chroniques de grade IV et aucune n'a nécessité d'intervention neurochirurgicale.

Trois (3,7%) patients ont présenté un œdème persistant sur l'imagerie de suivi, symptomatique et nécessitant une corticothérapie prolongée (toxicité de grade III).

DISCUSSION

Concernant la RC des métastases cérébrales, la séquence thérapeutique optimale et les critères de sélection des patients restent incertains. En dehors de l'âge, de l'état général et du statut de la maladie extra-crânienne, qui sont des facteurs pronostiques majeurs de la survie décrits par Gaspar et *al.*¹, de nombreux autres facteurs pronostiques sont fréquemment retrouvés dans la littérature : le nombre de métastases cérébrales^{2,3,46,92}, le primitif^{13,17,99}, le volume de la lésion^{13,14,17} ... Malgré ces nombreuses données, le sous-groupe de patients éligibles pour une RC n'est pas défini. Face à ces incertitudes et à l'incidence croissante des métastases cérébrales, il nous semblait essentiel de confronter nos résultats aux données de la littérature et d'identifier les patients les plus aptes à bénéficier de ce traitement. L'éligibilité d'un patient à la RC est habituellement estimée à partir de son espérance de vie, outil imparfait et largement subjectif. La classification RPA est un outil pronostique simple qui a été validée chez les patients métastatiques cérébraux traités par IET⁸³. Depuis, quelques études rétrospectives ont confirmé sa valeur pronostique pour la RC^{16,84,89-91}. La classification RPA appliquée à la RC permettrait de mieux sélectionner les patients pour un traitement local « agressif ». En appliquant la classification RPA, nous souhaitons comparer notre population à celle des autres séries et confirmer son intérêt pronostique. Les taux de contrôle local élevés après RC, les possibles séquelles neurologiques tardives de l'IET ainsi que les contraintes d'une IET pour des patients en phase palliative, ont conduit notre équipe à ne pas proposer systématiquement une IET d'emblée chez les patients présentant 1 à 3 métastases cérébrales. Bien que Aoyama et *al.*¹⁰³ aient apporté des éléments de réponse, l'IET d'emblée ou différée à la rechute après RC reste toujours débattue^{139,140}.

A. Survie et facteurs pronostiques de survie

La survie médiane était de 11,9 mois, ce qui est comparable aux autres séries rétrospectives avec histologies variées, métastases uniques et multiples, RC initiale et à la récurrence, IET d'emblée ou non^{11-15,17}, qui rapportent des médianes de survie entre 7,6 et 13,2 mois (Tableau XV).

Tableau XV : Survie et contrôle local dans la littérature (séries rétrospectives)

Etude	N	RPA 3 (% pts)	Isodose réf (%)	Dose (Gy)	IET d'emblée (% pts)	Suivi méd. (mois)	Survie méd. (mois)	Survie (%) à 1 an	contrôle local (%) à 1 an
Série Nantaise 2008	82	5	70-80	Med=20	2,5	10	11,9	49	65
Shehata ¹¹ 2004	160	?	Med=60	Med=20	49	7	8,2	36	RC=77 RC+EIT=96
Lorenzoni¹⁶ 2004	110	10	Med=50	Med=20	11	?	13,2	?	86
Petrovich ¹⁷ 2002	458	0	Med=60	Med=18	?	9	9	33	87
Chen ¹³ 2000	190	0	Med=60	Med=20	10	8	7,6	50	86
Kim ¹⁴ 2000	53	13	Med=50	Moy=15,4	26,5	12	10,2	39	48
Matsuo ¹² 1999	92	?	50-80	Min=20-25	?	11*	11	?	79,6
Feuvret ¹⁵ 1998	42	12	70	14	13	8	12	48	72

* chez les survivants ; ? = Non précisé ; méd. = médian ; moy=moyenne ; min = minimale ; réf = de référence ; N= nombre patient

1. Sélection des patients avec la classification RPA

Dans notre étude, les trois facteurs pronostiques de la survie significatifs en analyse univariée étaient : un âge jeune, un état général conservé et une maladie extra-crânienne contrôlée. L'âge et le score OMS restaient significatifs en analyse multivariée, l'impact du statut de la maladie extra-crânienne était à la limite de la significativité.

Ces trois variables sont celles qui définissent les différentes classes pronostiques de la classification RPA. Notre série comportait une majorité de patients (73%) classe RPA 2, équivalente aux séries non sélectionnées ayant rapporté la distribution des classes RPA ^{16,84,89,91}. La médiane de survie n'était pas atteinte à 24 mois pour la classe RPA 1 et était de 9,7 mois pour les classes RPA 2 et 3. Dans notre étude les taux de survie étaient significativement différents entre la classe RPA 1 et les classes RPA 2 et 3 ($p=0,04$) (Figure 2). Dans l'étude de Gaspar et *al.* ¹, qui portait sur 1200 patients traités par IET, les survies médianes étaient de 7,1 mois pour la classe RPA 1 ; 4,2 mois pour la classe RPA 2 et 2,3 mois pour la classe RPA 3. Les survies médianes rapportées dans notre série étaient supérieures et ce, quelque soit la classe RPA. D'autres études ont rapporté les survies médianes selon les classes RPA et ont confirmé l'impact de la classe RPA sur la survie des patients traités par RC (Tableau XVI). La classification RPA est bien un outil efficace pour prédire le pronostic des patients traités par RC.

Tableau XVI : Survie selon les classes RPA : Données de la littérature

(Séries rétrospectives)

Série	N	% RPA 1 / 2 / 3	S med RPA 1	S med RPA 2	S med RPA 3	p	commentaire
Série Nantaise	82	22 / 73 / 5	> 24 mois		9,7	0,04	RC initiale ou à la récurrence
Chidel ⁸⁴	135		11,2		6,9	0,023	RC initiale +/- IET
RC		26 / 68 / 6					
RC+IET		16 / 75 / 9					
Sneed ⁸⁹	569					< 0,001	RC initiale +/- IET
RC		15 / 74 / 11	14	8,2	5,3		
RC+IET		21 / 74 / 3	15,2	7	5,5		
Lorenzoni ¹⁶	110	35 / 55 / 10	27,6	10,7	2,8	< 0,0001	RC initiale ou à la récurrence
Weltman ⁹⁰	65	-	20,19	7,75	3,38	0,004	RC initiale ou à la récurrence
Sanghavi ⁹¹	502	22 / 71 / 7	16,1	10,3	8,7	<0,00001	RC + IET

N= nombre de patients ; S med = survie médiane

B. Contrôle local

Il faut tout d'abord souligner un possible biais dans l'évaluation du contrôle local. La définition de la récurrence locale (majoration du diamètre maximale de 5 mm sur un examen d'imagerie) a pu surestimer le taux de récurrences locales. Il n'est pas rare en effet d'observer une majoration initiale de la taille de la lésion suivie d'une diminution sur les examens ultérieurs.

Dans notre série le taux de contrôle local à 6 mois est de 91% et à 1 an de 65%. Une récurrence cérébrale locale a été observée pour 19,5% des lésions dans un délai médian de 6,8 mois. Aucun facteur pronostique du contrôle local n'a été mis en évidence. Le taux de contrôle local est dans la limite inférieure de ceux rapportés dans les différentes séries rétrospectives, habituellement de l'ordre de 80-90% (Tableau XV). Cela peut être dû à un suivi médian supérieur à celui de la plupart des autres séries. Kim et *al.*¹⁴, qui rapportent le suivi global le plus long (12 mois), ont un taux de contrôle local à 1 an de 48% avec une médiane de survie de 10,2 mois.

1. Rôle de l'IET différée

Une autre explication réside dans le fait que très peu de patients ont bénéficié d'une IET d'emblée (2,5%). L'IET est pour plusieurs auteurs un facteur pronostique majeur du contrôle local^{11,70,73,84,93}. Dans la méta-analyse de Mehta, l'IET différée (à la récurrence) altère le contrôle local et à distance¹⁴¹. Sneed et *al.*, dans une large série rétrospective multi-institutionnelle de 569 patients, ont montré qu'après ajustement sur la classe RPA il n'y avait pas de différence significative en survie entre IET d'emblée et IET différée⁸⁹. Ces données ont récemment été confirmées par une étude prospective randomisée. Aoyama et *al.*¹⁰³ ont publié les résultats d'un essai randomisé du Japanese Radiosurgery Oncology Group (JROSG) 99-1, comparant RC seule versus RC+EIT chez 132 patients avec une à quatre métastases. La survie médiane globale était de 8 et 7,5 mois respectivement ($p=0,42$). Les taux de récurrence étaient de 76,4 % dans le bras RC seule versus 46,8% dans le bras RC + IET ($p<0,001$). Il n'y avait pas de différences significatives en ce qui concerne la durée d'indépendance fonctionnelle (définie comme un KPS \geq 70), la préservation neurologique et la toxicité des traitements. Il y a donc maintenant une évidence de niveau I indiquant que l'association de l'EIT à la RC ne prolonge pas la survie globale ni la durée d'indépendance fonctionnelle mais améliore le contrôle cérébral global de la maladie. Aoyama et *al.*, dans un autre article, ont présenté les résultats de l'évaluation neurocognitive, basée sur le Mini Mental Status, entre les deux bras¹¹². Les conclusions étaient en faveur de la réalisation de l'IET d'emblée, le contrôle tumoral étant un facteur important de stabilisation de la fonction

neurocognitive au cours du suivi. De la même façon, plusieurs auteurs ont révélé une association significative entre progression cérébrale et déclin neurocognitif, basé sur le suivi du Mini Mental Status (MMS) ^{142,143}. Mais toutes ces études évaluaient la fonction neurocognitive sur le score au MMS qui n'est pas un outil pertinent des domaines neurocognitifs ¹⁴⁴. Regine et *al.* ont souligné que la majorité des récurrences cérébrales après RC seule étaient symptomatiques dans 71% des cas et sources de déficit neurologique dans 59% des cas ¹¹³. Les conséquences d'une récurrence cérébrale peuvent donc être plus délétères pour le patient, en terme de qualité de vie, qu'un hypothétique effet tardif neurocognitif de l'IET. En contrepartie l'IET est consommatrice d'un temps précieux pour les patients en phase palliative, qui dans la majorité décéderont de l'évolution systémique de leur maladie plutôt que d'une évolution cérébrale. Aucune étude n'a, à ce jour, comparé IET différée versus IET d'emblée avec des outils pertinents de qualité de vie.

2. Rôle de la dose

La dose délivrée au volume cible est, pour plusieurs auteurs, un facteur pronostique du contrôle local. Bien que notre étude n'ait pas mis en évidence ce facteur pronostique, le faible taux de contrôle local à 1 an peut résulter des doses utilisées dans notre série. La dose de 14 Gy sur l'isodose 70% semble être insuffisante au regard des études de doses réalisées. Les études rapportent des doses minimales variables pour obtenir un contrôle local supérieur à 80% : ≥ 25 Gy (prescrite sur l'isodose périphérique 50-80%) ¹², >18 Gy (prescrite sur l'isodose 80-100%) ^{69,71}, > 20 Gy sur l'isodose 80% ⁷³. Noel et *al.* ont, à partir d'une quarantaine d'études, réalisé des courbes de contrôle local en fonction de la dose moyenne ou médiane à la périphérie de la lésion. Il semble qu'une dose périphérique supérieure à 15 Gy et inférieure à 22 Gy soit suffisante pour obtenir un taux de contrôle local $> 80\%$ ¹⁰².

Shehata et *al.*, dans leur série de 468 métastases cérébrales traitée par RC, n'ont pas retrouvé d'augmentation du contrôle local avec des doses > 20 Gy (isodose médiane 60%). Par contre les toxicités de grade III et IV étaient plus fréquentes, à la limite de la significativité (5,9% versus 1,9% ; $p=0,078$). Ils ont donc conclu que la dose périphérique optimale est de 20 Gy. La majorité des auteurs s'accordent donc pour délivrer une dose au moins ≥ 18 Gy en périphérie pour obtenir un bon contrôle local et pour certains il n'y a pas de gain à augmenter la dose au-delà de 20 Gy. Le débat quand à la dose « idéale » au regard de la balance bénéfice-risque reste ouvert. La réalisation d'études contrôlées comparant différents régimes de doses, avec des critères stricts de sélection de dose, est nécessaire.

C. Complications

La faible morbidité d'un traitement à visée palliative est un critère essentiel d'évaluation de cette option thérapeutique.

Douze patients (14,5%) ont présenté une toxicité aiguë (1,2 % de grade I, 11% de grade II et 2,4% de grade III), aucune n'a mis en jeu le pronostic vital. Peu de publications rapportent la toxicité aiguë de la RC. Les toxicités sont très rarement décrites selon les grades définis par le RTOG, ce qui rend difficile les comparaisons entre les différentes séries. Feuvret et *al.* ont rapporté 14% de toxicité aiguë (toutes de grade II), résultats comparables à notre série. Dans les autres études rétrospectives, les toxicités aiguës varient de 2,2% à 14%^{13,17,99,145} et correspondent principalement à une aggravation transitoire des symptômes neurologiques (HTIC, déficit, crises convulsives), régressive après corticothérapie. Le traitement radiochirurgical comporte donc une toxicité aiguë acceptable, non pas en terme de fréquence, mais plutôt au vu de la faible sévérité des symptômes présentés. La majorité des toxicités aiguës est prise en charge en ambulatoire par une majoration de la posologie des corticoïdes.

En terme de complications chroniques, nous avons retrouvé 8,5% de toxicité de grade III-IV. Gerosa et *al.*⁹⁵, dans une série de 804 patients, ont rapporté un taux de morbidité chronique (grade I à III du RTOG) de 7%. Petrovich et *al.*¹⁷, dans une série de 458 patients, retrouvent 7% de complications chroniques nécessitant une corticothérapie. Les principales études rétrospectives rapportent rarement un taux global de complications chroniques et détaillent isolément la survenue de radionécrose. Mais là encore il est difficile d'établir des comparaisons : les radionécroses rapportées peuvent correspondre à celles suspectées radiologiquement (IRM, TDM), à celles confirmées par examen métabolique (Pet scan..) et/ou à celles prouvées histologiquement. Un abstract récent, sur une série de 111 patients traités par RC sur 238 métastases cérébrales, rapporte un taux de radionécrose radiologique (IRM) de 19%¹³⁸. Ce taux semble élevé par rapport à notre étude (4,9%), qui est concordante avec les autres séries rapportant les suspicions radiologiques et cliniques de radionécrose : 5,5% pour Gerosa et *al.*⁹⁵ et 5% pour Hoffman et *al.*⁹³. Dans notre étude aucune suspicion de radionécrose n'a nécessité une intervention neurochirurgicale. La littérature rapporte des taux de radionécrose chirurgicale variant de 2,5 à 7%^{13,15,17,93,99}.

L'œdème chronique post-thérapeutique est une complication bien connue en pratique clinique mais peu détaillée dans les différentes séries rétrospectives. Trois de nos patients (3,7%) ont présenté un œdème cérébral radiologique, symptomatique, nécessitant une corticothérapie prolongée. Hoffman et *al.*⁹³ ont rapporté 7% d'œdème chronique symptomatique et Simonova et *al.*⁹⁹ 4,6% d'œdème chronique clinique et/ ou radiologique. A

la différence des toxicités aiguës les complications chroniques de la RC vont altérer la qualité de vie des patients (symptomatologie neurologique nécessitant une intervention neurochirurgicale ou une corticothérapie au long cours) mais restent rares. Au final, la toxicité globale de notre série est comparable à celle des autres séries. Cette morbidité est compatible avec la prise en charge de patients en phase palliative, chez qui le principal objectif reste l'amélioration de la qualité de vie.

CONCLUSION

En dépit des biais inhérents aux études rétrospectives, cette étude confirme les excellents résultats cliniques de la RC pour les patients présentant une à trois métastases cérébrales. L'âge, l'état général et la classe RPA sont des facteurs pronostiques indépendants de la survie. Les patients habituellement sélectionnés dans notre institution sont de classe 1 ou 2, sauf cas particuliers la RC n'est pas proposée aux patients RPA 3. La majorité de nos patients ont été traités par RC seule sans que cela affecte la survie. Le choix de différer l'IET à la rechute doit être évaluée par des outils spécifiques de qualité de vie et de fonction neurocognitive. La dose optimale reste à déterminer mais une dose périphérique > 18 Gy semble nécessaire pour obtenir des taux de contrôle local à 1 an de 80-90%. La morbidité est modérée et les complications de la RC sont compatibles avec une optique palliative.

ANNEXES

A. Le score OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même ; incapable de travailler Sujet alité moins de 50% de la journée
3	Capable seulement de quelques activités Sujet alité plus de 50% de la journée
4	Incapable de prendre soin de soi-même Sujet alité en permanence

B. Index de Karnofsky

KPS	critères	Description simple
100	Etat général normal – Pas de plaintes, ni signes de maladie	Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière
90	Activité normale – Symptômes mineurs – Signes mineurs de maladie	
80	Activité normale avec difficultés – Symptômes de maladie	
70	Capable de s'occuper de lui-même – Incapable de travailler normalement	Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles
60	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents	
50	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents	
40	Invalide – Besoin de soins spécifiques et d'assistance	Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables
30	Complètement invalide – Indication d'hospitalisation – Pas de risque imminent de mort	
20	Très invalide – Hospitalisation nécessaire – Traitement intensif	
10	Moribond	
0	Décédé	Etats terminaux

BIBLIOGRAPHIE

1. Gaspar L, Scott C, Rotman M, 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* 37:745-51, 1997
2. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, et al: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:795-803, 1999
3. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al: Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 22:157-65, 2004
4. Posner JB, Chernik NL: Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 19:579-92, 1978
5. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, et al: Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 78:1781-8, 1996
6. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al: Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 45:741-4, 1988
7. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al: The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1-9, 1980
8. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama* 280:1485-9, 1998
9. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494-500, 1990
10. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al: The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:711-7, 1994
11. Shehata MK, Young B, Reid B, et al: Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases \leq 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:87-93, 2004
12. Matsuo T, Shibata S, Yasunaga A, et al: Dose optimization and indication of Linac radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:931-9, 1999
13. Chen JC, Petrovich Z, O'Day S, et al: Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery* 47:268-79; discussion 279-81, 2000
14. Kim DG, Chung HT, Gwak HS, et al: Gamma knife radiosurgery for brain metastases: prognostic factors for survival and local control. *J Neurosurg* 93 Suppl 3:23-9, 2000
15. Feuvret L, Germain I, Cornu P, et al: [Importance of radiotherapy in stereotactic conditions (radiosurgery) in brain metastasis: experience and results of the Hopital Pitie-Salpetriere Group]. *Cancer Radiother* 2:272-81, 1998
16. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al: Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:218-24, 2004

17. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, et al: Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 97:499-506, 2002
18. Lawrence JH: Proton irradiation of the pituitary. *Cancer* 10:795-8, 1957
19. Leksell L: The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 102:316-9, 1951
20. Sturm V, Kober B, Hover KH, et al: Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:279-82, 1987
21. Betti O, Derechinsky V: [Multiple-beam stereotaxic irradiation]. *Neurochirurgie* 29:295-8, 1983
22. Betti OO, Galmarini D, Derechinsky V: Radiosurgery with a linear accelerator. Methodological aspects. *Stereotact Funct Neurosurg* 57:87-98, 1991
23. Betti OO: [History of radiosurgery]. *Cancer Radiother* 2:101-4, 1998
24. Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, et al: Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery* 32:241-59; discussion 259, 1993
25. ANAES: évaluation clinique et économique de la radiochirurgie intracrânienne en conditions stéréotaxiques. 2000
26. Hartmann GH, Bauer-Kirpes B, Serago CF, et al: Precision and accuracy of stereotactic convergent beam irradiations from a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:481-92, 1994
27. Das IJ, Downes MB, Corn BW, et al: Characteristics of a dedicated linear accelerator-based stereotactic radiosurgery-radiotherapy unit. *Radiother Oncol* 38:61-8, 1996
28. Adler JR, Jr., Murphy MJ, Chang SD, et al: Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 44:1299-306; discussion 1306-7, 1999
29. Hoh DJ, Liu CY, Chen JC, et al: Chained lightning, part II: neurosurgical principles, radiosurgical technology, and the manipulation of energy beam delivery. *Neurosurgery* 61:433-46; discussion 446, 2007
30. Chang SD, Main W, Martin DP, et al: An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery* 52:140-6; discussion 146-7, 2003
31. Buatti JM, Friedman WA, Meeks SL, et al: RTOG 90-05: the real conclusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:269-71, 2000
32. Verhey LJ, Smith V, Serago CF: Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:497-505, 1998
33. Benedict SH, Cardinale RM, Wu Q, et al: Intensity-modulated stereotactic radiosurgery using dynamic micro-multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:751-8, 2001
34. Lutz W, Winston KR, Maleki N: A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:373-81, 1988
35. Alexander E, 3rd, Kooy HM, van Herk M, et al: Magnetic resonance image-directed stereotactic neurosurgery: use of image fusion with computerized tomography to enhance spatial accuracy. *J Neurosurg* 83:271-6, 1995

36. Kooy HM, van Herk M, Barnes PD, et al: Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:1229-34, 1994
37. Larson DA, Flickinger JC, Loeffler JS: The radiobiology of radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:557-61, 1993
38. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al: Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 300:1155-9, 2003
39. Kocher M, Treuer H, Voges J, et al: Computer simulation of cytotoxic and vascular effects of radiosurgery in solid and necrotic brain metastases. *Radiother Oncol* 54:149-56, 2000
40. Szeifert GT, Salmon I, Rorive S, et al: Does gamma knife surgery stimulate cellular immune response to metastatic brain tumors? A histopathological and immunohistochemical study. *J Neurosurg* 102 Suppl:180-4, 2005
41. Lavine SD, Petrovich Z, Cohen-Gadol AA, et al: Gamma knife radiosurgery for metastatic melanoma: an analysis of survival, outcome, and complications. *Neurosurgery* 44:59-64; discussion 64-6, 1999
42. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al: Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:581-9, 1998
43. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al: Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 83:344-53, 1998
44. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, et al: Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:809-16, 2006
45. Brown PD, Brown CA, Pollock BE, et al: Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. *Neurosurgery* 51:656-65; discussion 665-7, 2002
46. Alexander E, 3rd, Moriarty TM, Davis RB, et al: Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 87:34-40, 1995
47. Niranjana A, Gobbel GT, Kondziolka D, et al: Experimental radiobiological investigations into radiosurgery: present understanding and future directions. *Neurosurgery* 55:495-504; discussion 504-5, 2004
48. Flickinger JC: An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:879-85, 1989
49. Marks LB, Spencer DP: The influence of volume on the tolerance of the brain to radiosurgery. *J Neurosurg* 75:177-80, 1991
50. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:291-8, 2000
51. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, et al: Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:273-8, 1998
52. Podgorsak EB, Pike GB, Olivier A, et al: Radiosurgery with high energy photon beams: a comparison among techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:857-65, 1989
53. Nedzi LA, Kooy H, Alexander E, 3rd, et al: Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:591-9, 1991

54. Brenner DJ, Martel MK, Hall EJ: Fractionated regimens for stereotactic radiotherapy of recurrent tumors in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:819-24, 1991
55. Perks JR, St George EJ, El Hamri K, et al: Stereotactic radiosurgery XVI: Isodosimetric comparison of photon stereotactic radiosurgery techniques (gamma knife vs. micromultileaf collimator linear accelerator) for acoustic neuroma--and potential clinical importance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1450-9, 2003
56. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, et al: Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:485-90, 1997
57. Voges J, Treuer H, Sturm V, et al: Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:1055-63, 1996
58. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D: Dose-volume considerations in radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 57:99-105, 1991
59. Altschuler E, Lunsford LD, Kondziolka D, et al: Radiobiologic models for radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 3:61-77, 1992
60. Hillard VH, Shih LL, Chin S, et al: Safety of multiple stereotactic radiosurgery treatments for multiple brain lesions. *J Neurooncol* 63:271-8, 2003
61. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD: Radiobiological analysis of tissue responses following radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat* 2:87-92, 2003
62. Girkin CA, Comey CH, Lunsford LD, et al: Radiation optic neuropathy after stereotactic radiosurgery. *Ophthalmology* 104:1634-43, 1997
63. Leber KA, Bergloff J, Pendl G: Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 88:43-50, 1998
64. Morita A, Coffey RJ, Foote RL, et al: Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg* 90:42-9, 1999
65. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al: A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1177-81, 2003
66. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, et al: Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:215-21, 1993
67. ICRU.Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, Report 50. 1993
68. ICRU.Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50), Report 62. 1999
69. Breneman JC, Warnick RE, Albright RE, Jr., et al: Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. Results of a single institution series. *Cancer* 79:551-7, 1997
70. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al: A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:797-802, 1994
71. Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, et al: Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:375-83, 1997

72. Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, et al: Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. *Cancer* 71:1353-61, 1993
73. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, et al: Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 16:3563-9, 1998
74. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, et al: A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:187-94, 2006
75. Noel G, Simon JM, Valery CA, et al: Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control. *Radiother Oncol* 68:15-21, 2003
76. Shiu AS, Kooy HM, Ewton JR, et al: Comparison of miniature multileaf collimation (MMLC) with circular collimation for stereotactic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:679-88, 1997
77. Laing RW, Bentley RE, Nahum AE, et al: Stereotactic radiotherapy of irregular targets: a comparison between static conformal beams and non-coplanar arcs. *Radiother Oncol* 28:241-6, 1993
78. Bourland JD, McCollough KP: Static field conformal stereotactic radiosurgery: physical techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:471-9, 1994
79. Cardinale RM, Benedict SH, Wu Q, et al: A comparison of three stereotactic radiotherapy techniques; ARCS vs. noncoplanar fixed fields vs. intensity modulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:431-6, 1998
80. Hamilton RJ, Kuchnir FT, Sweeney P, et al: Comparison of static conformal field with multiple noncoplanar arc techniques for stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:1221-8, 1995
81. Solberg TD, Boedeker KL, Fogg R, et al: Dynamic arc radiosurgery field shaping: a comparison with static field conformal and noncoplanar circular arcs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1481-91, 2001
82. Ding M: comparative dosimetric study of three-dimensional conformal, dynamic conformal arc, and intensity-modulated radiotherapy for brain tumor treatment using novalis system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:S82-S86, 2006
83. Gaspar LE, Scott C, Murray K, et al: Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1001-6, 2000
84. Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, et al: Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:993-9, 2000
85. Muacevic A, Kreth FW, Tonn JC, et al: Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 100:1705-11, 2004
86. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, et al: Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol* 61:73-80, 2003
87. Agboola O, Benoit B, Cross P, et al: Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:155-9, 1998

88. Nieder C, Nestle U, Motaref B, et al: Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:297-302, 2000
89. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al: A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:519-26, 2002
90. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al: Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1155-61, 2000
91. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, et al: Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:426-34, 2001
92. Joseph J, Adler JR, Cox RS, et al: Linear accelerator-based stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 14:1085-92, 1996
93. Hoffman R, Sneed PK, McDermott MW, et al: Radiosurgery for brain metastases from primary lung carcinoma. *Cancer J* 7:121-31, 2001
94. Noel G, Medioni J, Valery CA, et al: Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. *Lung Cancer* 41:333-43, 2003
95. Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, et al: Gamma knife radiosurgery for brain metastases: a primary therapeutic option. *J Neurosurg* 97:515-24, 2002
96. Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, Shiu AS, et al: The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery* 53:272-80; discussion 280-1, 2003
97. Yu C, Chen JC, Apuzzo ML, et al: Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:1277-87, 2002
98. Lutterbach J, Cyron D, Henne K, et al: Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery* 52:1066-73; discussion 1073-4, 2003
99. Simonova G, Liscak R, Novotny J, Jr., et al: Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiother Oncol* 57:207-13, 2000
100. Hasegawa T, Kondziolka D, Flickinger JC, et al: Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery* 52:1318-26; discussion 1326, 2003
101. Amendola BE, Wolf A, Coy S, et al: Radiosurgery as palliation for brain metastases: a retrospective review of 72 patients harboring multiple lesions at presentation. *J Neurosurg* 97:511-4, 2002
102. Noel G, Boisserie G, Feuvret L, et al: [Radiosurgery of brain metastasis: reflexions, controversies and unanswered questions in 2004]. *Bull Cancer* 91:81-93, 2004
103. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama* 295:2483-91, 2006
104. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, et al: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:27-35, 1996

105. Goodman KA, Sneed PK, McDermott MW, et al: Relationship between pattern of enhancement and local control of brain metastases after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:139-46, 2001
106. Sawrie SM, Guthrie BL, Spencer SA, et al: Predictors of Distant Brain Recurrence for Patients with Newly Diagnosed Brain Metastases Treated with Stereotactic Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008
107. Chernov MF, Nakaya K, Izawa M, et al: Outcome after radiosurgery for brain metastases in patients with low Karnofsky performance scale (KPS) scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1492-8, 2007
108. Chougule PB B-WM, Saris S, et al: Randomized treatment of brain metastasis with gamma-knife radiosurgery, whole brain radiation therapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48, 2000
109. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:427-34, 1999
110. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665-72, 2004
111. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39:789-96, 1989
112. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al: Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1388-95, 2007
113. Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, et al: Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:333-8, 2002
114. Rades D, Pluemer A, Veninga T, et al: Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer* 110:2285-92, 2007
115. Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, et al: Radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: the patients' perspective regarding complications. *Am J Clin Oncol* 28:173-9, 2005
116. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, et al: Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:452-64, 2003
117. Noel G, Proudhon MA, Valery CA, et al: Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. *Radiother Oncol* 60:61-7, 2001
118. Chen JC, Petrovich Z, Giannotta SL, et al: Radiosurgical salvage therapy for patients presenting with recurrence of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery* 46:860-6; discussion 866-7, 2000
119. Davey P, O'Brien PF, Schwartz ML, et al: A phase I/II study of salvage radiosurgery in the treatment of recurrent brain metastases. *Br J Neurosurg* 8:717-23, 1994
120. Vogelbaum MA, Suh JH: Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 24:1289-94, 2006
121. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al: A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 78:1470-6, 1996

122. Haar F, Patterson RH, Jr.: Surgical for metastatic intracranial neoplasm. *Cancer* 30:1241-5, 1972
123. Ransohoff J: Surgical management of metastatic tumors. *Semin Oncol* 2:21-7, 1975
124. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al: Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79:210-6, 1993
125. Boyd TS, Mehta MP: Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 13:1397-409; discussion, 1409-10, 1413, 1999
126. Muacevic A, Kreth FW, Mack A, et al: Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. *Minim Invasive Neurosurg* 47:203-8, 2004
127. Mehta M, Noyes W, Craig B, et al: A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs. resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:445-54, 1997
128. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, et al: Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 91:35-43, 1999
129. EORTC: No radiotherapy versus whole brain radiotherapy for 1 to 3 brain metastases from solid tumor after surgical resection or radiosurgery, A randomized phase III trial (protocol 22952)
130. Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, et al: Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:619-25, 1992
131. Shaw EG, Coffey RJ, Dinapoli RP: Neurotoxicity of Radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 5:235-245, 1995
132. Loeffler JS AE: Radiosurgery for the treatment of intracranial metastases, in *Stereotactic Radiosurgery.*, in radiosurgery S (ed). New York, Mc Gray-Hill, 1993
133. Majhail NS, Chander S, Mehta VS, et al: Factors influencing early complications following Gamma Knife radiosurgery. A prospective study. *Stereotact Funct Neurosurg* 76:36-46, 2001
134. Suzuki H, Toyoda S, Muramatsu M, et al: Spontaneous haemorrhage into metastatic brain tumours after stereotactic radiosurgery using a linear accelerator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:908-12, 2003
135. Chang EL, Selek U, Hassenbusch SJ, 3rd, et al: Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 56:936-45; discussion 936-45, 2005
136. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, et al: Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg* 97:1276-81, 2002
137. Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al: Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:549-58, 1999
138. Xu N SH, Marcus R, Crocker IR.: Radiation necrosis after Stereotactic Radiosurgery for metastatic brain disease. Abstract 1046, ASTRO 2007
139. Khuntia D, Brown P, Li J, et al: Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 24:1295-304, 2006

140. Brown PD, Asher AL, Farace E: Adjuvant whole brain radiotherapy: strong emotions decide but rational studies are needed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1305-9, 2008
141. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al: The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:37-46, 2005
142. Taylor BV, Buckner JC, Cascino TL, et al: Effects of radiation and chemotherapy on cognitive function in patients with high-grade glioma. *J Clin Oncol* 16:2195-201, 1998
143. Regine WF, Scott C, Murray K, et al: Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:711-7, 2001
144. Meyers CA, Wefel JS: The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity. *J Clin Oncol* 21:3557-8, 2003
145. Chin LS LB, Biggins T, Amin P: Acute complications following gamma knife radiosurgery are rare. *Surg Neurol* 53:498-502;discussion 502, 2000

**RADIOCHIRURGIE PAR LINAC DES METASTASES CEREBRALES :
ETUDE RETROSPECTIVE NANTAISE DE 82 PATIENTS
PRESENTANT 1 A 3 METASTASES CEREBRALES**

RESUME

Cette étude rétrospective rapporte les résultats d'une analyse réalisée chez 82 patients (pts) ayant bénéficié d'une RC par LINAC pour 1 à 3 métastases cérébrales à la dose de 20 Gy sur l'isodose 80% ou de 14 Gy sur l'isodose 70%. La survie médiane était de 11,9 mois et le taux de contrôle local à un an des lésions de 65%. En analyse multivariée : l'âge, le score OMS et la classe RPA étaient significativement associés à la survie. La survie médiane était supérieure à 24 mois pour les pts RPA 1 ; 9,7 mois pour les pts RPA 2 et 3. Le taux de complications aiguës était de 14,5% (grade I-III) et chroniques de 8,5% (grade III-IV).

Cette étude rétrospective a confirmé l'efficacité et la bonne tolérance d'une RC chez des patients avec 1 à 3 métastases cérébrales et la valeur pronostique sur la survie du score OMS, de l'âge et de la classification RPA.

MOTS-CLES : radiochirurgie, LINAC, métastases cérébrales