

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 120

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Oncologie option Radiothérapie

par

Augustin MERVOYER

Né le 21 juillet 1978 à Boulogne Billancourt

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2009

**RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNEE EN CONDITIONS STEREOTAXIQUES DES
METASTASES CEREBRALES DE L'ADULTE.**

**ETUDE RETROSPECTIVE NANTAISE DE 54 PATIENTS PRESENTANT UNE A
TROIS METASTASES.**

Président : Monsieur le Professeur Marc-André MAHE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur François THILLAYS

LISTE DES ABBREVIATIONS

CTV	Clinical Target Volume
GTV	Gross Tumor Volume
GY	Gray
HDV	Histogramme Dose-Volume
HTIC	Hypertension intra crânienne
ICRU	International Commission on Radiation Units
IET	Irradiation de l'Encéphale en Totalité
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KPS	Indice de Karnofsky
MV	Méga Volt
MMSE	Mini Mental State Examination
Nbre	Nombre
OAR	Organes à Risques
PTV	Planning Target Volume
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RC	Radiochirurgie
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RHCS	Radiothérapie Hypofractionnée en Condition Stéréotaxique
SG	Survie Globale
STIC	Soutien aux Thérapeutiques Innovantes et Coûteuses
TDM	Tomodensitométrie

TABLE DES MATIERES

Introduction	6
I. La radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques dans la prise en charge des métastases cérébrales.....	8
A. Prise en charge des métastases cérébrales	9
1. Epidémiologie des métastases cérébrales.....	9
2. Moyens thérapeutiques	10
a) L'Irradiation de l'encéphale en totalité (IET)	10
b) Les traitements locaux	11
c) Place de la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques	12
3. Facteurs pronostiques	13
B. Principes radiobiologiques du traitement hypofractionné en conditions stéréotaxique	15
C. Description de la radiothérapie stéréotaxique	17
1. Repérage stéréotaxique	17
2. Méthodes d'imagerie	23
a) Le scanner encéphalique.....	23
b) L'IRM encéphalique	24
c) Résolution spatiale du scanner et de l'IRM	25
3. Appareils de traitement.....	26
a) Le Gamma-Knife®.....	26
b) Les accélérateurs linéaires	26
D. Plan de traitement et dosimétrie	30
1. Le plan de traitement.....	30
a) Les volumes	30
b) Les doses, étalement et fractionnement.....	32
2. La planification dosimétrique	34
a) Possibilités techniques.....	34
b) L'optimisation dosimétrique.....	35
E. Le traitement par radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques	37

F.	Les complications	39
1.	Toxicité aiguë	40
2.	Toxicité tardive	40
II.	Radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales de l'adulte. Étude rétrospective nantaise de 54 patients présentant une à trois métastases .41	
A.	Patients et méthodes	42
1.	Sélection des patients	42
2.	Modalités du traitement	44
3.	Suivi clinique et radiologique	47
a)	Le suivi clinique	47
b)	Le suivi radiologique	47
4.	L'analyse statistique	48
B.	Les résultats	50
1.	Contrôle local	50
2.	Contrôle cérébral à distance.....	51
3.	Contrôle cérébral global	52
4.	Survie sans récurrence globale.....	52
5.	Survie globale	53
6.	La tolérance du traitement.....	55
a)	La toxicité aiguë.....	55
b)	La toxicité chronique.....	56
c)	Fonction cognitive et qualité de vie	56
III.	Discussion.....	57
A.	Analyse des résultats.....	58
1.	Sur le contrôle local.....	58
a)	Résultats des traitements hypofractionnés.....	58
b)	Résultats de la radiochirurgie.....	60
2.	Sur la tolérance du traitement.....	61
a)	Les complications aiguës.....	61

b) Les complications tardives	62
c) Fonctions cognitives et qualité de vie	63
B. Options thérapeutiques.....	64
1. Résultats des essais prospectifs randomisés	64
a) IET vs soins de support	64
b) Apport des traitements locaux à L'IET	65
c) Comparaison des traitements locaux	65
d) Peut-on se passer de l'IET?.....	67
2. Perspectives.....	70
a) Sélection des patients.....	70
b) Sur les traitements locaux.....	70
c) Sur la place de la radiothérapie adjuvante	71
d) Sur les traitements systémiques	71
IV. Conclusions.....	72
Annexes	74
A. Le score OMS.....	75
B. Index de Karnofsky	76
C. Le score RPA	77
D. Le Mini Mental State Examination.....	78
E. Questionnaire de Qualité de Vie - QLQ Brain 20.....	80
F. Questionnaire de Qualité de Vie - QLCQ30	81
Bibliographie	83

INTRODUCTION

L'irradiation de l'encéphale en totalité est un standard dans la prise en charge des métastases cérébrales. Ces dernières années, afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients, se sont développés des traitements locaux : l'exérèse chirurgicale, la radiochirurgie et la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques.

La radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques est une technique non invasive de radiothérapie externe par minifaisceaux convergents qui consiste à délivrer une dose élevée dans un volume cible réduit en quelques fractions. Cette technique récente permet de bénéficier des avantages de la radiochirurgie, améliore le confort du patient et présente un avantage économique.

Dans une première partie nous décrivons la place de la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques dans la prise en charge globale des métastases cérébrales. Nous décrivons les principes radiobiologiques du traitement, les modalités techniques permettant de réaliser une irradiation stéréotaxique, le traitement et ses complications potentielles.

Dans une deuxième partie nous exposerons notre série rétrospective de 54 patients présentant une à trois métastases cérébrales traités par radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques au centre René Gauducheau, d'octobre 2005 à décembre 2008. Nous évaluerons l'efficacité et la tolérance du traitement en recherchant les facteurs pronostiques impliqués dans les résultats.

Enfin nous confronterons nos résultats aux données actuelles de la littérature.

De nombreuses questions demeurent sur la stratégie de prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales. Nous analyserons les essais prospectifs randomisés et verrons quelles sont les perspectives de recherche pour l'avenir.

L'objectif de cette série institutionnelle rétrospective est de décrire les résultats et les complications d'un traitement par RHCS chez des patients présentant 1 à 3 métastases cérébrales, d'évaluer les différents facteurs pronostiques de survie et de contrôle local et de réaliser une synthèse des connaissances actuelles sur cette technique de radiothérapie, afin d'améliorer constamment la prise en charge des patients.

**I. LA RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNEE EN CONDITIONS
STEREOTAXIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES
METASTASES CEREBRALES**

A. Prise en charge des métastases cérébrales

1. Epidémiologie des métastases cérébrales

Les métastases cérébrales représentent la première cause des tumeurs cérébrales malignes avec une incidence comprise entre 3 et 12 cas sur 100 000 habitants par an [1]. Elles surviennent dans 20 à 40% des patients métastatiques de carcinome [2-4].

L'incidence des métastases cérébrales est actuellement en augmentation. Cela peut être expliqué par l'augmentation de l'incidence des cancers liée au vieillissement de la population, l'allongement de la survie des patients cancéreux notamment grâce aux progrès des traitements systémiques et l'amélioration des techniques d'imagerie médicale identifiant des métastases de plus en plus petites non symptomatiques.

Les tumeurs primitives les plus fréquemment pourvoyeuses de métastases cérébrales sont les cancers bronchiques (50%), les cancers du sein (15 à 20%) et les mélanomes (5 à 20%). La tumeur initiale n'est pas identifiée dans 15 à 20 % des cas [5].

Les modes de révélation les plus fréquents sont les déficits neurologiques, l'hypertension intracrânienne et les crises comitiales. Dans 5 % des cas les lésions cérébrales sont asymptomatiques et découvertes à la suite du bilan systématique du cancer déjà connu.

Certaines formes histologiques sont associées à des métastases multiples (les mélanomes, les carcinomes broncho-pulmonaires et mammaires), d'autres à des métastases uniques ou peu nombreuses (rein, colon) [6].

Le pronostic des patients présentant des métastases cérébrales est sombre avec, en l'absence de traitement, une médiane de survie de 1 mois [7].

2. Moyens thérapeutiques

La prise en charge repose sur une association de traitements symptomatiques et carcinologiques.

Les traitements symptomatiques sont les corticoïdes, les diurétiques osmotiques et les antiépileptiques.

Les traitements carcinologiques sont :

- L'irradiation de l'encéphale en totalité qui est un traitement locorégional ayant pour objectif de traiter la maladie macroscopique mais aussi la maladie microscopique pouvant être présente dans l'ensemble du parenchyme cérébral.
- Les traitements locaux : l'exérèse chirurgicale, la radiochirurgie (RC) et la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RHCS).
- Les traitements par voie systémique avec la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Les traitements par voie systémique ne seront pas développés dans ce mémoire.

a) L'irradiation de l'encéphale en totalité (IET)

L'IET consiste à traiter l'ensemble de l'encéphale par 2 faisceaux tangentiels.

Ses objectifs sont d'augmenter la survie et d'améliorer la qualité de vie.

Elle permet une amélioration de l'état général, des symptômes neurologiques et des fonctions cognitives. Dans les essais randomisés du RTOG, l'IET est associée à une survie médiane de 3-5 mois [8] avec un taux de réponse radiologique des patients inclus de 60 % [9].

La toxicité à long terme est associée à un risque faible mais bien documenté de démence post-radique [10, 11].

b) Les traitements locaux

L'exérèse neurochirurgicale, chez les patients présentant une métastase unique, associée à une IET permet d'améliorer la survie médiane à 9-11 mois [12-15] comparée à l'IET seule.

Ces bons résultats ont conduit au développement de la RC d'abord pour les patients inopérables (contre-indication à une anesthésie générale, métastases en zones éloquantes ou métastases difficilement accessibles) puis, comme alternative à la neurochirurgie.

La RC est une technique d'irradiation très précise visant à délivrer une forte dose au sein du volume cible en une seule séance à l'aide de multiples petits faisceaux.

La décroissance rapide de la dose en périphérie du volume permet de protéger les tissus sains mais impose une immobilité complète de la tête du patient qui est maintenue par un cadre de contention fixé sur le crâne.

Le taux de contrôle local rapporté dans la littérature sur les métastases irradiées par RC est de 48 à 87% à un an [16-22].

La RC, en complément avec l'IET, augmente le contrôle local et le statut neurocognitif des patients présentant une à trois métastases cérébrales. Le gain en survie n'est positif que chez les patients présentant une métastase unique [23-25].

La principale limite de ce traitement est le volume tumoral, en effet lorsque les métastases ont une taille supérieure à 3 cm ou 10 cc, le taux de contrôle local diminue et les complications de la RC augmentent [16, 26, 27].

c) Place de la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques

La RHCS permet de bénéficier des avantages de la RC, à savoir la précision dans la délivrance de la dose aux volumes cibles, tout en diminuant ses inconvénients.

Cette avancée technologique repose sur un dispositif de contention stéréotaxique non invasif (masque thermoformé bivalve à usage unique) offrant la même reproductibilité que le cadre de RC [28].

Par rapport à la RC, la RHCS permet de fractionner la dose sur plusieurs jours ou semaines et de bénéficier ainsi de l'avantage radiobiologique du fractionnement sur les tissus sains [29, 30].

De plus, s'affranchir du cadre de contention invasif simplifie l'organisation du traitement en évitant l'intervention des neurochirurgiens et offre au patient un meilleur confort de traitement [31, 32].

Enfin certaines études ont montré en analysant le coût des traitements, un avantage économique en faveur de la RHCS par rapport à la RC [33, 34].

Devant le développement de cette technique de radiothérapie dans la prise en charge des métastases cérébrales, quelques séries rétrospectives, avec peu de patients, des doses et des fractionnements très différents ont été publiés [32-39].

La médiane de survie est comparable à celle obtenue dans les séries avec exérèse neurochirurgicale ou par RC proche de 11 mois dans les séries plus importantes (6,6 mois-11,8mois).

3. Facteurs pronostiques

Devant la multiplicité des traitements et des combinaisons de traitement possible, c'est le pronostic du patient qui va déterminer la stratégie thérapeutique à adopter afin de lui augmenter sa survie tout en lui préservant sa qualité de vie.

Le pronostic varie selon certains facteurs parmi lesquels :

- Ceux liés au patient :
 - Âge
 - Le statut fonctionnel (état général) : indice de Karnofsky
- Ceux liés à la tumeur :
 - Histologie
 - Nombre de métastases cérébrales
 - Contrôle carcinologique extra cérébral

Gaspar et al [40] a réalisé une analyse statistique sur 1200 patients pour analyser ces différents facteurs pronostiques et créer des groupes homogènes de patients.

L'analyse statistique par *recursive partitioning analysis* a permis d'identifier les 3 facteurs pronostiques principaux que sont:

- L'âge du patient (> 65 ans versus < 65 ans)
- Le statut fonctionnel (KPS< 70 versus > 70)
- Le contrôle de la maladie extra crânienne (contrôlé versus non contrôlé)

Les auteurs ont ensuite regroupé les patients en 3 classes en fonction du poids de ces facteurs (Figure 1) :

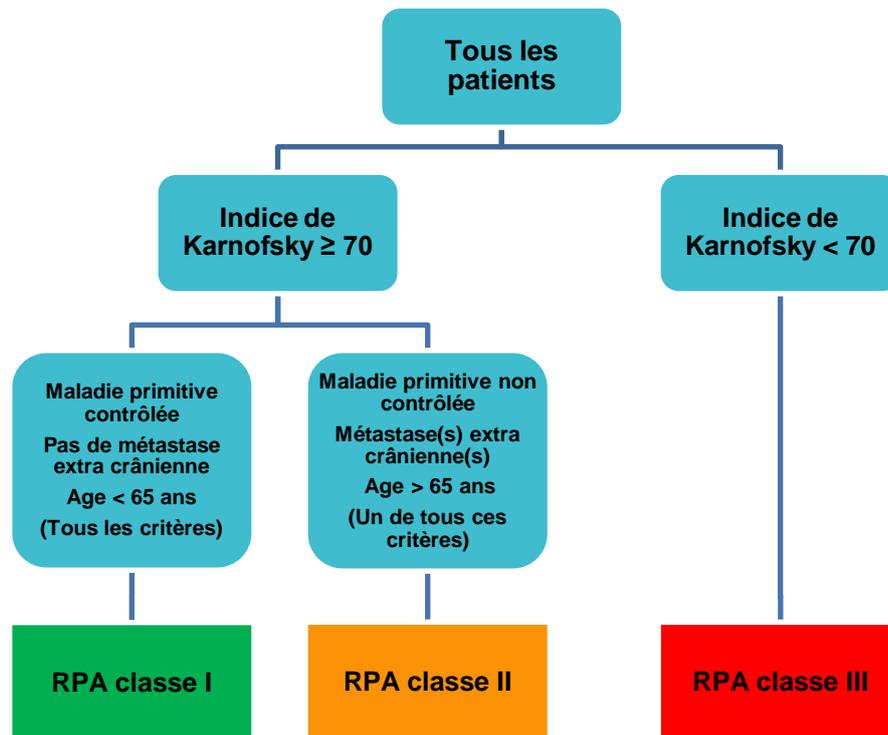


Figure 1 : La classification RPA

En fonction de ces groupes et après une irradiation de l'encéphale en totalité les survies médianes étaient très différentes : de 2,3 mois dans le groupe RPA III jusqu'à 7,1 mois dans le groupe RPA I.

Le poids pronostique de cet index a été confirmé par les études prospectives ultérieures.

Etude Gaspar (1979-1993) 1200 patients traités par IET	Médiane de survie
RPA I	7,1 mois
RPA II	4,2 mois
RPA III	2,3 mois

B. Principes radiobiologiques du traitement hypofractionné en conditions stéréotaxiques

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.

Si la dose par fraction augmente, le traitement est alors dit hypofractionné et si la dose par fraction diminue, il est alors dit hyperfractionné.

Le fractionnement permet de faire apparaître un effet différentiel entre les cellules normales qui ont une capacité de réparation des lésions radio-induites et les cellules tumorales qui ont une altération de ces systèmes de réparation. Plus un traitement est fractionné et moins la toxicité tardive sera importante.

Le fractionnement aurait également un rôle bénéfique sur la réoxygénation des zones hypoxiques qui sont radiorésistantes [41].

L'effet différentiel est un principe à la base de la radiothérapie conventionnelle où les volumes d'irradiation comprennent des cellules saines et des cellules tumorales.

Pour la radiothérapie stéréotaxique, l'épargne des tissus sains n'est pas basée sur l'effet différentiel mais sur la sélectivité topographique avec une irradiation par de multiples faisceaux permettant une décroissance rapide de la dose autour du volume cible. Les métastases cérébrales par leurs aspects sphériques et circonscrits sont une cible de choix. De plus la dose absolue délivrée est moins importante qu'en radiothérapie conventionnelle (liée à un effet biologique plus important d'une dose par fraction élevée) Cette dose inférieure conjuguée à une couverture des tissus sains par des isodoses plus basses, liée à la sélectivité topographique explique le rationnel à utiliser un traitement stéréotaxique pour réduire l'exposition des tissus sains [42].

Par rapport à un traitement conventionnel, bien que la radiothérapie stéréotaxique soit en théorie défavorable à la réoxygénation tumorale et donc source d'une possible radiorésistance des zones hypoxiques, on observe un taux de contrôle local supérieur, pour une dose biologique équivalente à celui prévu par le modèle linéaire quadratique.

Ceci suggère des mécanismes radiobiologiques surmontant l'hypoxie [43].

Une des hypothèses principales serait un effet direct sur l'endothélium vasculaire, habituellement radiorésistant mais dont l'apoptose pourrait être déclenchée pour des fractions supérieures à 8-11 Gy provoquant un effet antiangiogénique et la mort des cellules tumorales vascularisées par ce réseau [44].

De même certaines lésions classiquement radiorésistantes en fractionnement classique, comme les métastases de mélanome ou de rein deviennent radiosensibles lorsque la dose par fraction est importante.

Par rapport à la RC, la RHCS permet de fractionner la dose sur plusieurs jours et de bénéficier ainsi de l'avantage radiobiologique du fractionnement sur les tissus sains [29, 30].

C. Description de la radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques, encore appelée radiothérapie par minifaisceaux est une technique d'irradiation externe qui consiste à délivrer une dose élevée dans un volume cible réduit en une seule fraction ou quelques fractions à l'aide de minifaisceaux d'irradiation convergents. La précision doit être de l'ordre du millimètre ce qui implique d'obtenir la parfaite immobilité du patient, de pouvoir localiser précisément la lésion sur des examens d'imagerie adaptés et de disposer d'appareils de traitements capable de faire converger de multiples minifaisceaux sur un petit volume cible.

1. Repérage stéréotaxique

Le repérage stéréotaxique consiste à définir un repère cartésien orthonormé (X, Y et Z) solidaire du patient dans lequel il est possible de définir de façon précise la position d'un point ou d'une cible à l'aide de coordonnées.

L'utilisation de ce repérage a d'abord été développée pour la RC.

La contention et le repérage stéréotaxique sont alors assurés par un cadre de stéréotaxie associé à un boîtier. Le cadre est solidaire du patient et permet la contention. Le boîtier fixé sur le cadre définit un espace géométrique invariable permettant de déduire un système de coordonnées et d'obtenir la position d'une cible dans ce nouveau référentiel (Figure 2).

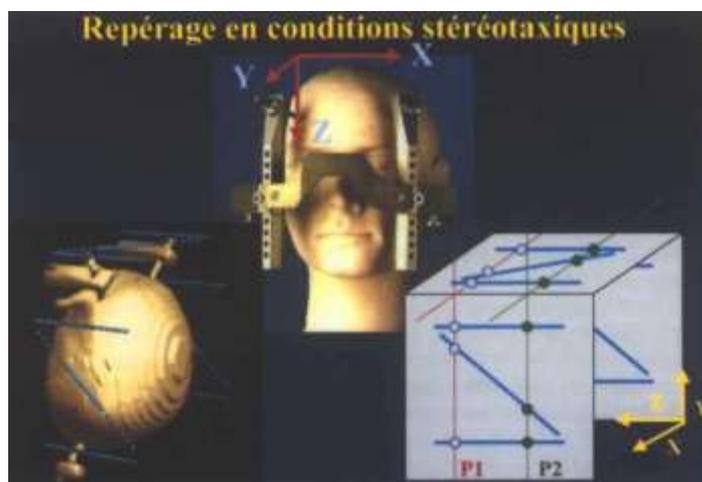


Figure 2 : Repérage en condition stéréotaxique

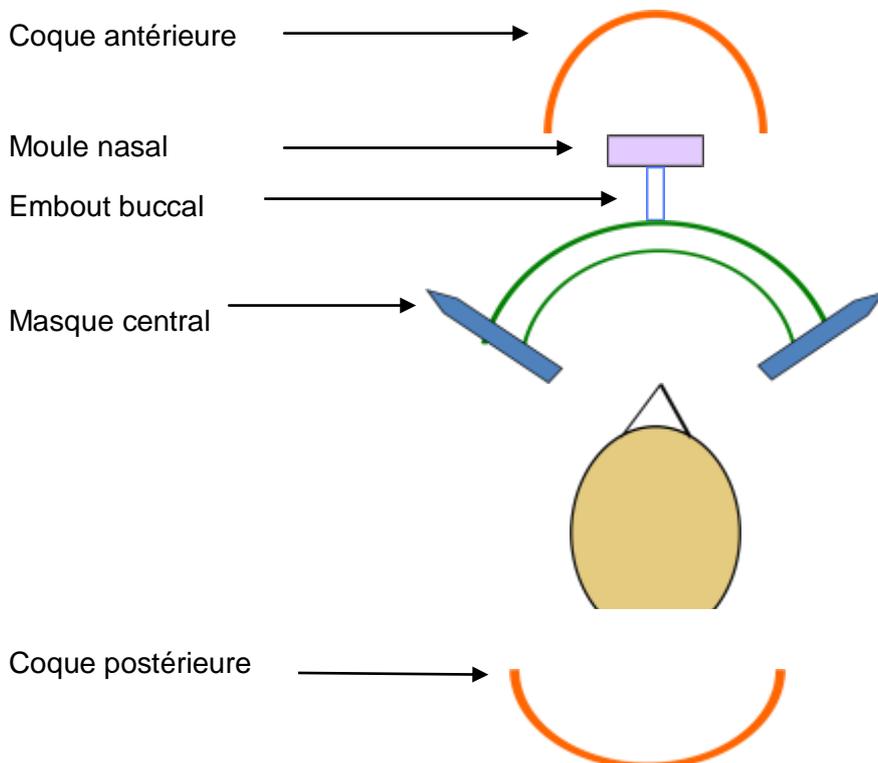
Le cadre stéréotaxique est solidaire du patient et est mis en place après une anesthésie locale sous *Xylocaïne*® et une analgésie par *Méopa*® (Figure 3).



Figure 3 : Fixation du cadre de stéréotaxie

Dans la RHCS, le fractionnement est rendu possible par l'utilisation d'un dispositif stéréotaxique non invasif sur lequel est positionné le boîtier de stéréotaxie.

Ce dispositif de contention comprend une coque postérieure, un masque central, un embout buccal, un moule nasal et une coque antérieure.





Sur un matelas en polystyrène avec un cadre métallique solidaire de la table, le patient est installé en décubitus dorsal avec vérification de l'alignement.



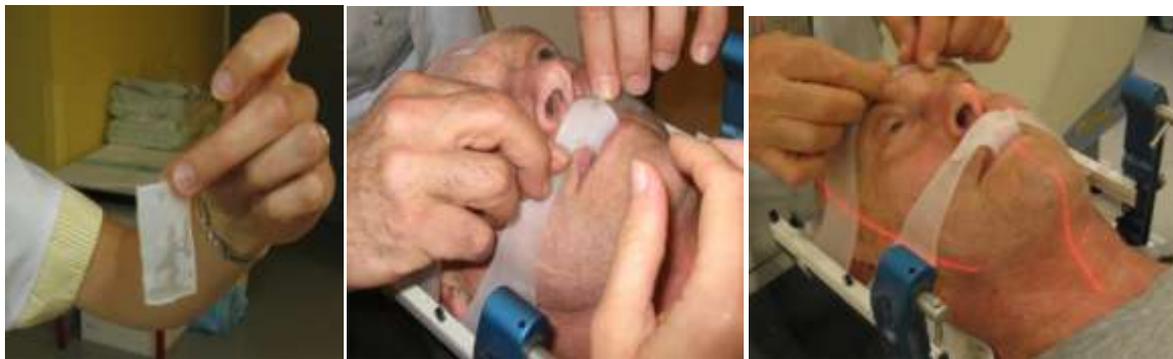
Les contentions thermoformables sont mises au bain marie à 70° puis appliquées sur le patient après vérification de la température.



Mise en place de la coque postérieure qui est fixée sur les barres de repositionnement verticales puis ajustée à la forme de la tête du patient.



Mise en place du masque central, la partie large au dessus des sourcils, la partie la plus fine entre la bouche et le nez et fixation sur les barres verticales.



Mise en place de l'embout buccal.



Les billes thermoformables sont modulées pour former une boule qui est moulée au contour du nez du patient jusqu'aux bandes supérieure et inférieure du masque central.



Après séchage du dispositif de contention central, mise en place de la coque antérieure également moulée au visage du patient et fixée au support métallique.



Mise en place du boîtier de stéréotaxie et acquisition du scanner dosimétrique injecté en coupes fines.



Après la procédure, retrait du masque et identification de celui-ci en vue des séances de radiothérapie hypofractionnée ultérieures.

Les masques de contention dédiés à la radiothérapie hypofractionnée n'offrent pas la même précision que le cadre dédié à la radiochirurgie mais les erreurs de repositionnement sont inférieures à 0,4 mm [28].

Une étude de repositionnement avec les masques Brainlab® a été réalisée au centre René Gauducheau avec ou sans embout buccal sur 26 patients. Il en ressort que l'utilisation de l'embout buccal permet une amélioration du repositionnement avec une précision millimétrique.

2. Méthodes d'imagerie

Le repérage stéréotaxique nécessite outre la définition d'un repère orthonormé de pouvoir définir une cible avec une précision millimétrique.

L'imagerie dont on dispose repose sur le scanner et l'IRM encéphalique.

a) Le scanner encéphalique

L'aspect scannographique des métastases cérébrales est assez univoque, montrant des lésions hypo- ou légèrement hyperdenses rehaussées en périphérie par le produit de contraste réalisant un aspect en cocarde, entourées d'un important œdème périlésionnel.

Il est donc essentiel de disposer d'un scanner dosimétrique injecté afin de bien contourner la lésion (Figure 4).

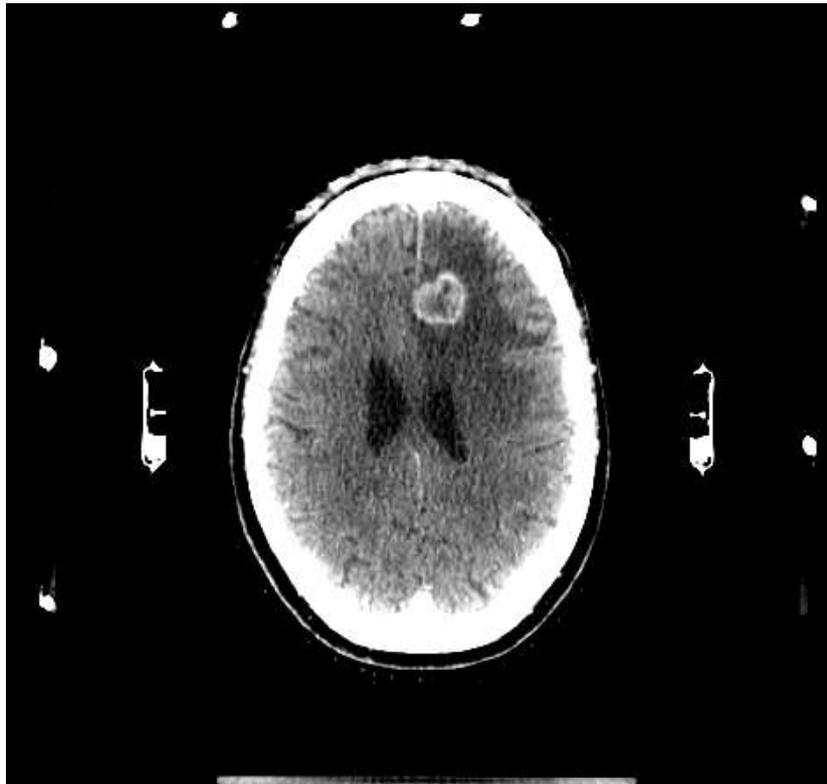


Figure 4 : Métastase d'un cancer bronchique avec un aspect en cocarde typique

b) L'IRM encéphalique

L'IRM a une sensibilité très supérieure au scanner pour les lésions de petites tailles et celles situées dans la fosse postérieure. Environ un tiers des patients considérés comme porteurs d'une lésion unique au scanner se révèlent en fait multimétastatiques en IRM [45].

La meilleure séquence pour délimiter le volume tumoral est une séquence T1 après injection de gadolinium. On retrouve alors un aspect en cocarde avec une prise de contraste en périphérie du gadolinium réalisant un hyper signal et une couronne œdémateuse en hypo signal (Figure 5).

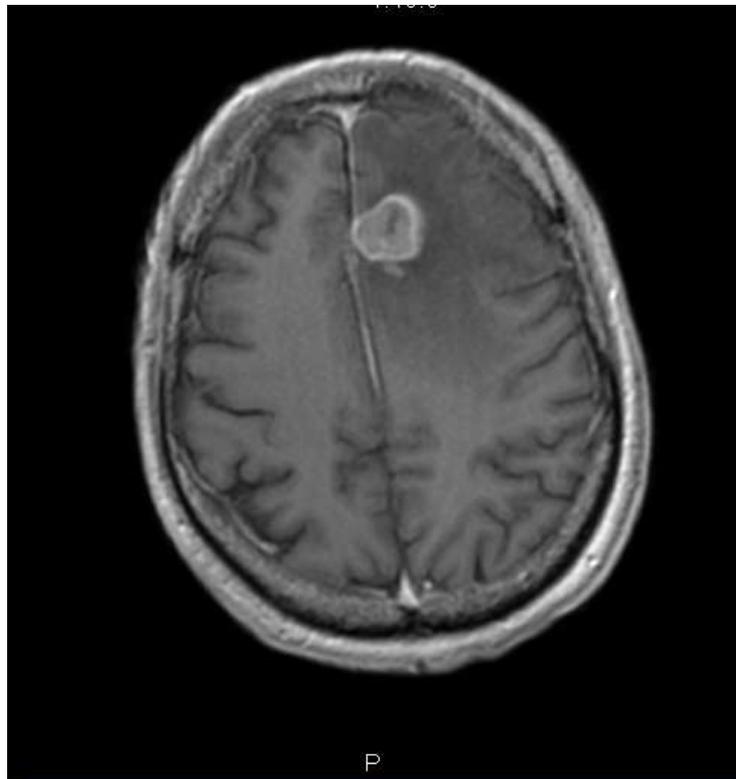


Figure 5 : IRM T1 gadolinium

L'IRM est par ailleurs supérieure au scanner pour préciser l'étendue de l'œdème périlésionnel, ceci grâce aux séquences pondérées en T2 et Flair (Figure 6).

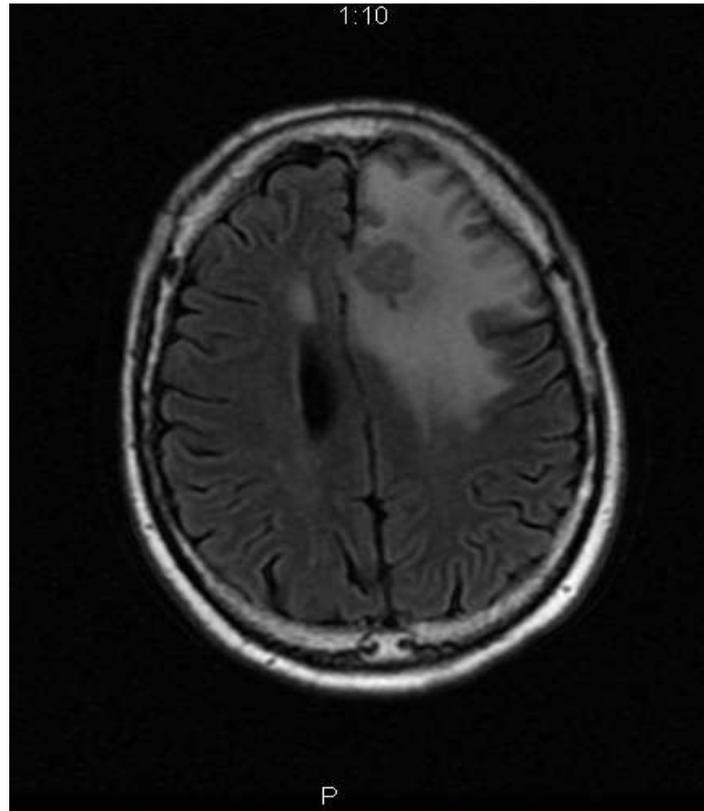


Figure 6 : IRM en séquence Flair
Hyper signal correspondant à l'œdème cérébral

c) Résolution spatiale du scanner et de l'IRM

Ces deux examens ont une résolution spatiale millimétrique [46].

Le scanner est indispensable pour la réalisation de la dosimétrie: calcul de la répartition de la dose en tenant compte des différences d'unité Hounsfield.

Il a une bonne précision, de l'ordre de 0,1 à 0,3 mm, mais ne permet pas une bonne discrimination entre les métastases cérébrales, l'œdème péri-tumoral et le parenchyme cérébral sain.

L'IRM visualise mieux les métastases cérébrales. En revanche, elle peut entraîner une distorsion spatiale de l'image avec des artefacts magnétiques.

Des méthodes de fusion et recalage de l'IRM et du scanner permettent de profiter des avantages de chaque examen et ainsi de mieux définir les volumes cibles [47].

3. Appareils de traitement

a) Le Gamma-Knife®

La radiothérapie stéréotaxique s'est développée, avant même l'apparition des accélérateurs de particules, avec une machine dédiée appelée Gamma-Knife® [48] comprenant des sources de Cobalt 60 délivrant des faisceaux de rayons gamma convergents (Figure 7). Cet appareil de traitement est dédié à la RC.

En raison du faible nombre d'unités, la disponibilité de ce traitement est faible.

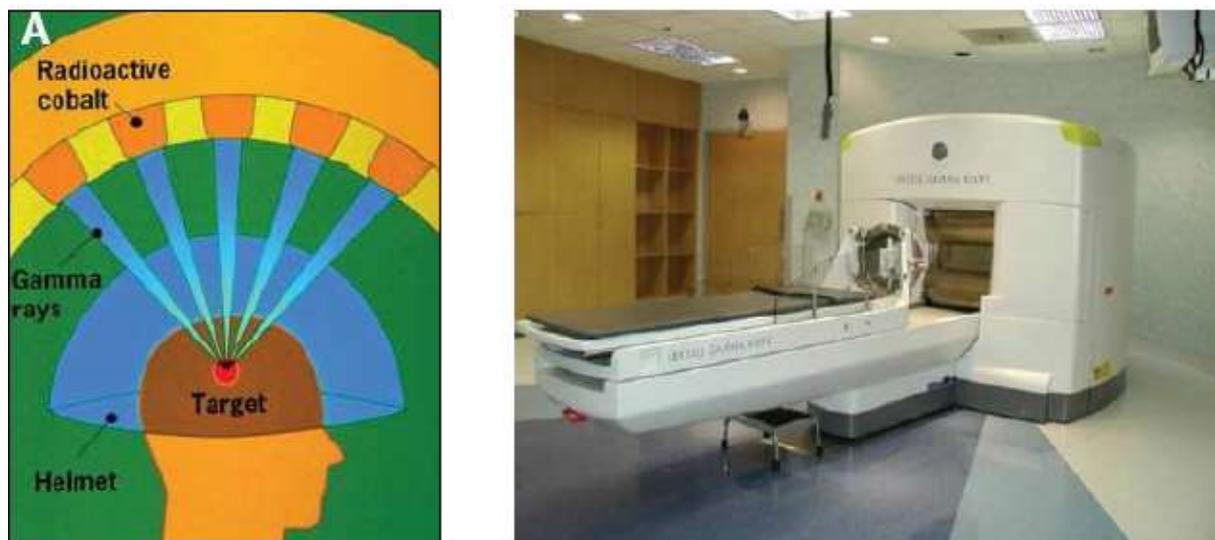


Figure 7 : Gamma-Knife® avec une convergence à l'isocentre des sources de Cobalt 60

b) Les accélérateurs linéaires

Les accélérateurs linéaires de particules permettent d'accélérer des électrons et de produire des photons X de haute énergie.

Ces rayons X sont émis de façon non isotrope avec une intensité beaucoup plus grande au centre qu'en périphérie nécessitant à l'extrémité de l'accélérateur un cône égalisateur qui homogénéise le faisceau, ainsi qu'un dispositif de collimation permettant de limiter le champ irradié.

Les accélérateurs linéaires peuvent tourner sur 360° autour du patient sur un axe horizontal permettant de réaliser de multiples faisceaux. La rotation de la table de

traitement sur 180° par rapport à l'axe vertical permet d'augmenter encore le nombre possible de faisceaux.

Avec le progrès technologique, se sont développés des accélérateurs de plus en plus spécifiques à la radiochirurgie. On distingue ainsi différents accélérateurs.

- Accélérateur linéaire adapté

La production de minifaisceaux convergents nécessite un collimateur externe additionnel afin d'obtenir des faisceaux très étroits.

Ce sont les accélérateurs linéaires adaptés (Figure 8).



Figure 8 : Accélérateur linéaire adapté

- Accélérateur linéaire dédié

Sont alors apparus des accélérateurs conçus pour la stéréotaxie avec un collimateur micro-multilames intégré de manière permanente. Ce sont les accélérateurs linéaires dédiés ayant une précision estimée à moins de 0,5 mm (Figure 9).



Figure 9 : Accélérateur linéaire dédié (Novalis®, Brainlab®)

Le collimateur micro-multilames est formé de multiples petites lames motorisées qui se déplacent perpendiculairement à l'axe du faisceau (Figure 10). Le déplacement individuel de chacune de ces lames permet de conformer le faisceau au volume cible.

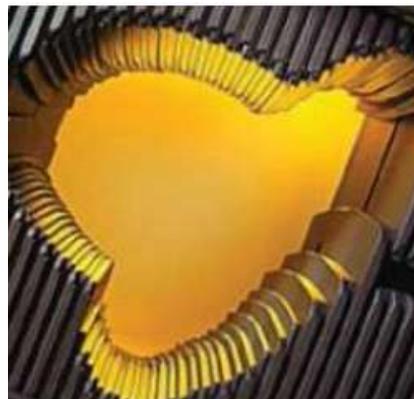


Figure 10 : Collimateur micro multilames

Il est également possible de moduler de manière dynamique l'intensité des faisceaux en déplaçant constamment les lames au cours de l'irradiation, c'est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) qui permet de conformer le faisceau à des cibles concaves ou d'épargner des OAR à proximité.

La précision mécanique des appareils est contrôlée par de nombreux tests de qualité.

En ce qui concerne l'accélérateur linéaire dédié (Novalis) utilisé pour le traitement des patients dans notre série, les décalages mesurés lors de la recette étaient de 0,46 mm avec une stabilité des mesures dans le temps preuve d'une grande fiabilité mécanique (Figure 11).

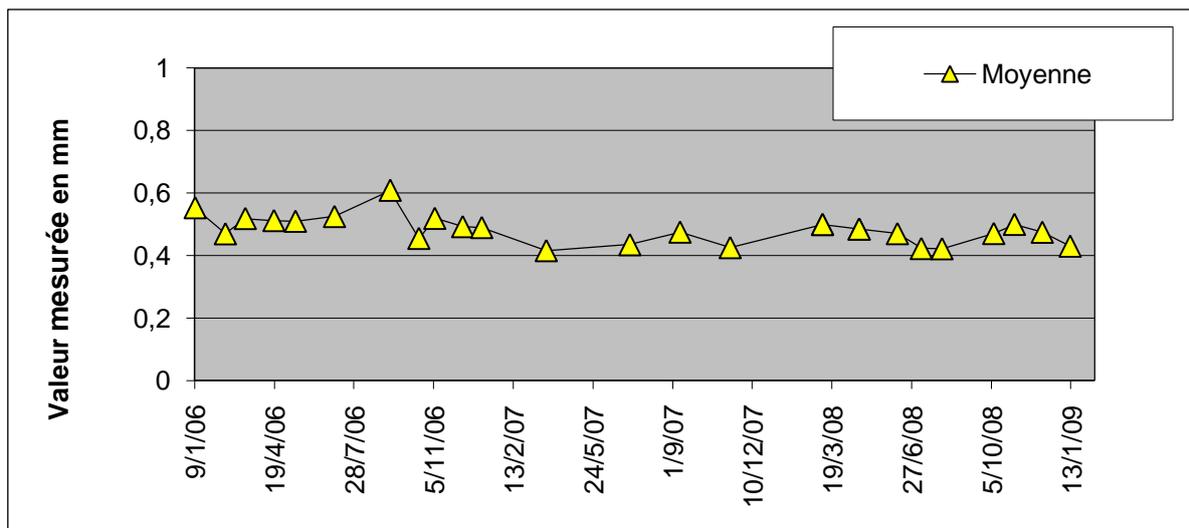


Figure 11 : Centre René Gauducheau
Test de Winston-Lutz

- Le Cyber Knife®

Plus récemment, s'est développé un système de radiothérapie stéréotaxique utilisant la robotique intelligente pour traiter les tumeurs avec une grande précision : le Cyber Knife® (Figure 12).

Ce système est composé d'un accélérateur de 6 MV monté sur un bras robotisé capable de viser selon 6 axes différents. L'association des techniques de guidage par imagerie médicale et de la robotique assistée par ordinateur permet de détecter, suivre et corriger les déplacements de la tumeur et les mouvements du patient tout au long du traitement avec une exactitude proche du millimètre.

Grâce à sa grande précision, comparable à la RC [49] aucun cadre stéréotaxique n'est nécessaire.



Figure 12 : Cyber Knife®

D. Plan de traitement et dosimétrie

1. Le plan de traitement

Le plan de traitement consiste à déterminer :

- Les différents volumes : volume cible et organes à risque.
- La dose prescrite sur le volume cible et les contraintes de doses sur les organes à risque.
- Le fractionnement et l'étalement.

a) Les volumes

Les volumes cibles sont déterminés par une imagerie haute résolution comprenant :

- Un scanner injecté avec un produit de contraste iodé et des coupes millimétriques du vertex à la base du crane, réalisé en conditions stéréotaxiques (masque de contention et boîtier de repérage stéréotaxique en place).
- Une IRM avec une séquence T1 injectée avec gadolinium et une séquence de neuronavigation avec des coupes de 1 à 2 mm explorant la totalité de l'encéphale. L'IRM pré thérapeutique doit être réalisée dans un délai proche du début du traitement.

Les images IRM et TDM sont transférées au logiciel de dosimétrie puis font l'objet d'une fusion-recalage.

Les organes à risque (voies visuelles, tronc cérébral et bulbe) doivent être contourés. Il existe des logiciels de contourage automatique dont les résultats sont vérifiés et éventuellement corrigés coupe par coupe par le radiothérapeute.

Le contourage des volumes cibles est guidé par les recommandations ICRU [50] (Figure 13) :

- Le GTV (Gross Tumor Volume) : volume tumoral macroscopique comprend l'ensemble des lésions tumorales mesurables, palpables ou visibles avec les moyens actuels d'imagerie. Il correspond à la prise de contraste sur le scanner et sur l'IRM (séquence T1) sans marge.
- Le CTV (Clinical Target Volume): volume cible anatomo-clinique comprend le GTV auquel on ajoute une marge correspondant à la maladie microscopique invisible avec les moyens actuels d'imagerie. Cette marge est un compromis entre la taille possible de l'extension microscopique et la tolérance des tissus sains inclus dans ce volume. Une marge de un millimètre autour du GTV semble être le meilleur compromis entre le taux de contrôle local et le taux de complications [51-53].
- Le PTV (Planning Target Volume) ou volume cible prévisionnel comprend le CTV auquel on ajoute une marge correspondant aux incertitudes de repositionnement. Cette marge est nulle pour la RC grâce à la contention que permet le cadre invasif. En conditions stéréotaxiques, la marge de repositionnement est évaluée à un millimètre. Le PTV correspond donc au GTV avec une marge automatique de 2mm.

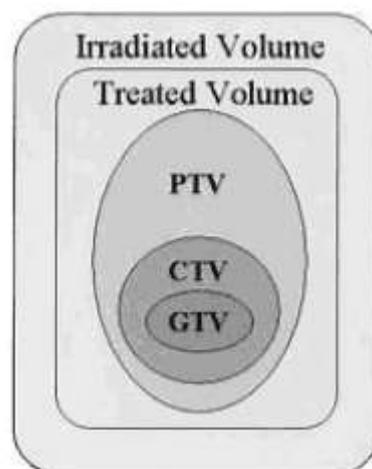


Figure 13 : Les volumes

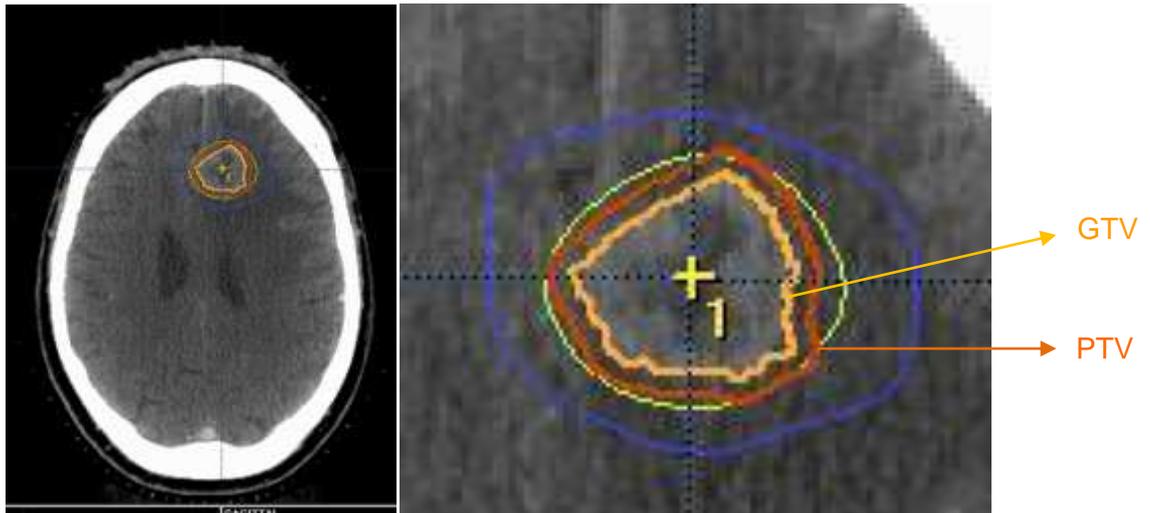


Figure 14 : Contourage des volumes cibles (GTV et PTV)

b) Les doses, étalement et fractionnement

La dose à délivrer dans une métastase cérébrale pour obtenir un bon compromis entre le meilleur contrôle tumoral possible et le minimum de complications n'est pas clairement établi. Classiquement la prescription se fait sur l'isodose périphérique qui englobe au mieux le volume cible. Cette isodose périphérique représente généralement la dose minimale reçue par la cible.

Les données de la littérature sont très hétérogènes quant aux prescriptions des doses (dose totale à l'isocentre, isodose périphérique de référence, fractionnement et étalement) avec des plans de traitement variables au sein d'une même étude. Aucun essai thérapeutique n'a comparé de manière randomisée les différents protocoles (Tableau 1).

Tableau 1 : Plan de traitement des principales études hypofractionnées

Etudes	Pts/ MC	Dose à l'isocentre (Gy)	Isodose de référence (%)	Fractionnement	Etalement (jours)
Tokuuye[38] 1998	64/ 95	42	-	7	16
Manning[33] 2000	32/ 57	27	80-90	3	5-7
Aoyama[36] 2003	87/ 159	35	80	4	4-6
Lindvall[39] 2005	61/ 77	21-40	80	3-5	-
Aoki[35] 2006	44/ 65	24 (18-30)	-	3-5	-
Ernst-Stecken[37] 2006	51/72	30-35	90	5	-
Bergner-chastagne[34]r 2008	70/-	33	70	3	5-8
Kwon [32] 2009	27/ 52	25 (20-36)	85 (50-100)	4-6	4-8

PTS=patients, MC= métastases cérébrales,

2. La planification dosimétrique

La planification dosimétrique permet de calculer la distribution de dose et recherche la meilleure balistique d'irradiation afin de satisfaire les contraintes de doses sur le volume cible et les organes à risque.

a) Possibilités techniques

Il est possible d'utiliser 2 types de collimateurs. Soit des collimateurs circulaires de tailles variées (4 à 50 mm) soit le collimateur micro-multilames décrit précédemment.

Les possibilités techniques sont multiples :

- Technique d'arcthérapie (Figure 15) :

L'accélérateur tourne autour du patient en produisant un arc dont l'isocentre est centré sur la cible. On utilise alors plusieurs arcs non coplanaires (généralement 5 à 7) convergents vers l'isocentre. L'arcthérapie dynamique (MMLC dynamique) permet de modifier la forme du faisceau au cours de la rotation du bras, tous les 10^0 .

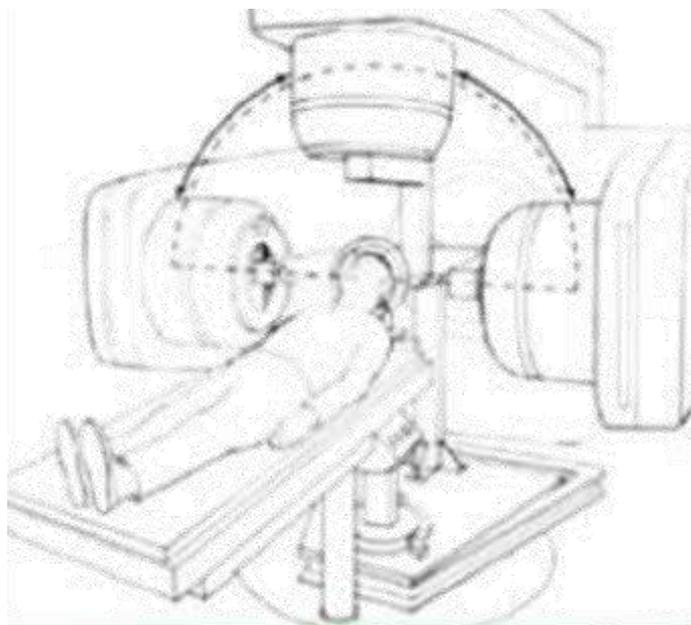


Figure 15 : Arcthérapie

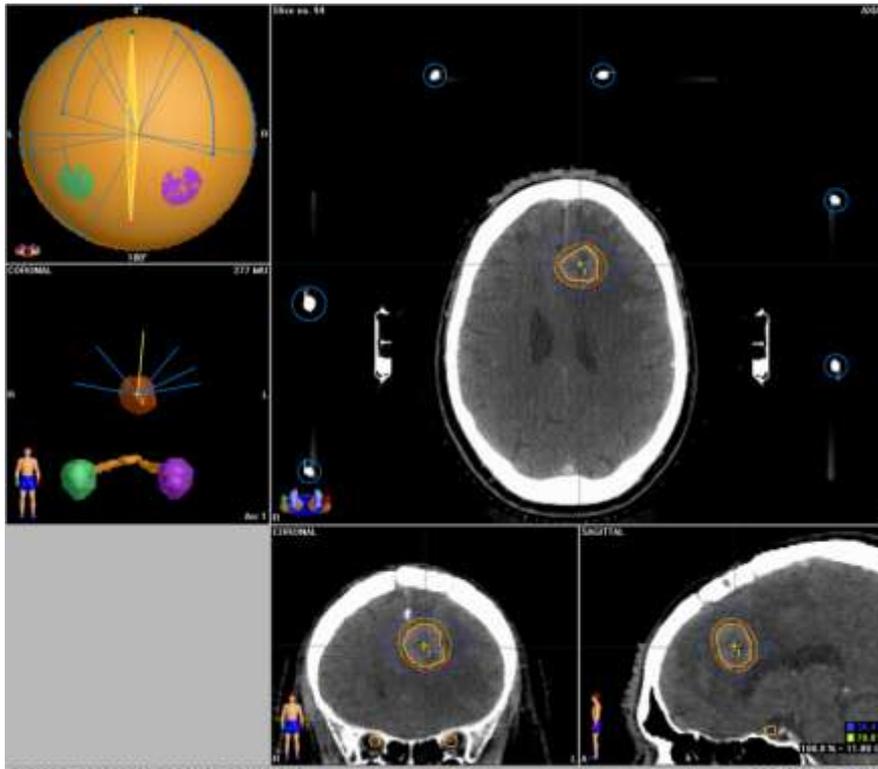


Figure 16 : Plan de traitement par arcthérapie dynamique (6 arcs)

- Champs fixes conformationnels avec ou sans modulation d'intensité utiles surtout en cas de lésions volumineuses et irrégulières ou lorsque la cible est proche d'un organe à risque.

Dans ces 2 techniques, la première est la plus couramment utilisée.

b) L'optimisation dosimétrique

L'optimisation dosimétrique 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, leur pondération, l'angulation entre la table et l'axe de l'accélérateur, la position des lames, la position du MMLC...

Le mode « beam eye view » (Figure 17) qui donne une image du champ d'irradiation vu par l'accélérateur permet de définir la place des faisceaux pour éviter les organes à risque et d'ajuster les lames du MMLC.

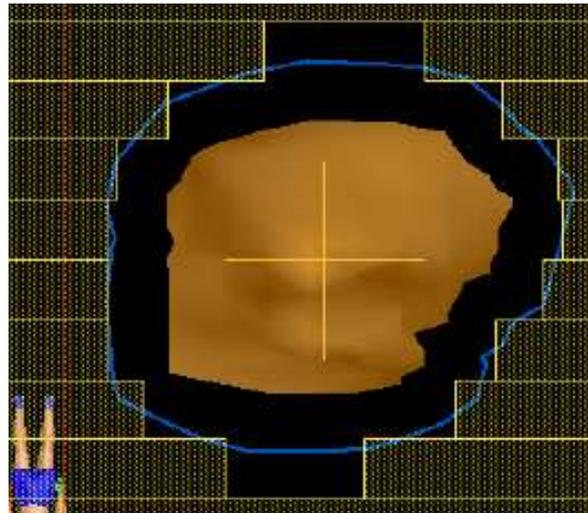


Figure 17 : Beam eye view

Les isodoses sont visualisées sur les coupes TDM et des histogrammes dose-volume (HDV) sur le volume cible et les organes à risque sont réalisés (Figure 18).

Ces outils aident le radiothérapeute et le physicien à déterminer la meilleure balistique possible.

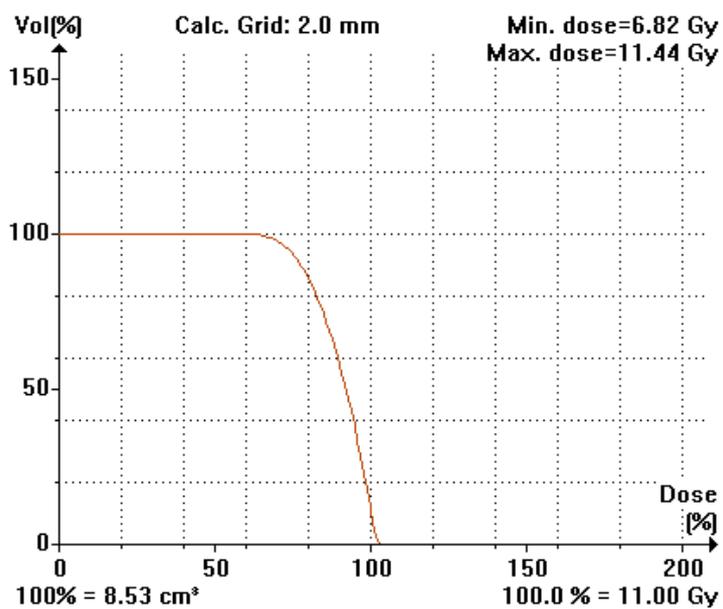


Figure 18 : HDV volume cible

E. Le traitement par radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques

Une fois la dosimétrie réalisée, le plan de traitement définitif est simulé sous l'appareil pour vérifier l'absence de collision entre l'accélérateur et la table de traitement et vérifier le bon fonctionnement du micro-multilame.

Le patient est installé sous l'appareil de traitement dans les mêmes conditions que celles du scanner dosimétrique en décubitus dorsal avec le masque de contention et le boîtier de stéréotaxie.



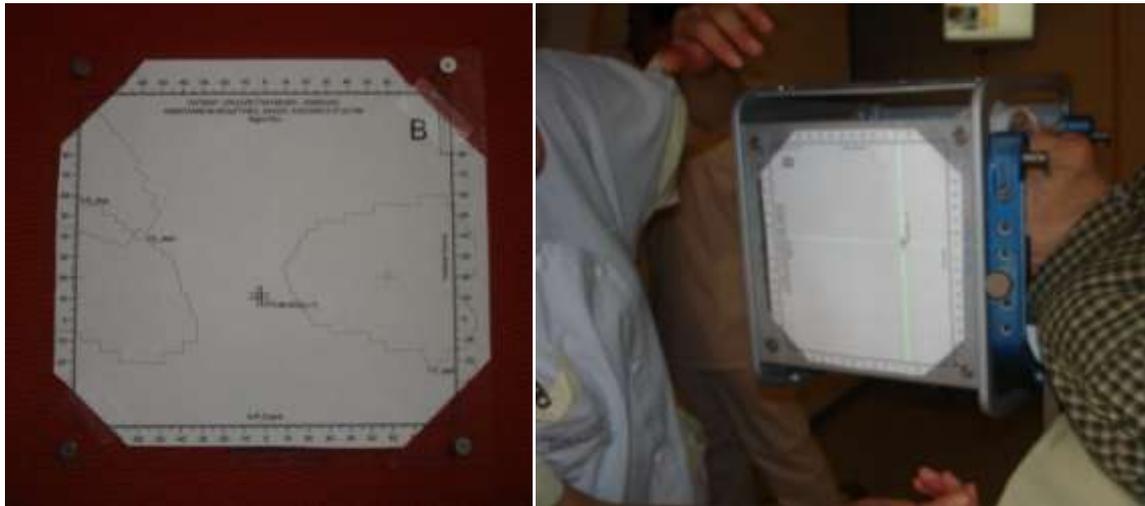
Fixation du masque de contention personnalisé.



Mise en place du boîtier de stéréotaxie.

Sur le boîtier de stéréotaxie est matérialisé l'isocentre du volume cible à l'aide de 3 calques (un antérieur et 2 latéraux) élaborés par le logiciel de dosimétrie.

La table est ensuite déplacée dans les 3 axes afin que l'isocentre de l'accélérateur, matérialisé par les lasers, coïncide avec l'isocentre du volume cible.



Une fois la position exacte, la position de la table est verrouillée et le boîtier de stéréotaxie retiré.

L'isocentre est alors matérialisé par des repères sur le masque de contention.



Le traitement peut alors débuter et dure environ 5 minutes.

La procédure est répétée pour les 3 séances du traitement étalé sur 5 à 8 jours.

L'ensemble du traitement est réalisé en ambulatoire.

F. Les complications

Le RTOG a défini 2 types de réactions en fonction de leur chronologie au décours d'une radiothérapie fractionnée conventionnelle :

- Les réactions aiguës qui surviennent dans les 3 mois suivant la fin de l'irradiation.
- Les réactions tardives qui surviennent après 3 mois.

La toxicité aiguë peu sensible au fractionnement est bien documentée contrairement à la toxicité tardive pour laquelle il n'existe à ce jour que peu de données.

Ces toxicités aiguës et tardives sont gradées de 0 à 5 en fonction de leur importance (Tableau 2) selon la classification du RTOG [54].

Tableau 2 : Grades de toxicité neurologique selon le RTOG

Grade de toxicité	Définitions
1	Symptômes neurologiques minimes ne nécessitant pas de traitements médicamenteux
2	Symptômes neurologiques modérés nécessitant un traitement médicamenteux per os (habituellement corticothérapie)
3	Symptômes neurologiques sévères nécessitant un traitement médicamenteux per os ou IV
4	Symptômes neurologiques mettant en jeu le pronostic vital (crises convulsives non contrôlées, coma) incluant la suspicion clinique et/ou radiologique de radionécrose
5	Décès

1. Toxicité aiguë

On retrouve essentiellement 3 types de réactions aiguës :

- L'alopecie partielle transitoire souvent bien acceptée par le patient et réversible.
- L'œdème vasogénique qui peut survenir dès les premières heures suivant l'irradiation. La boîte crânienne étant inextensible, cet œdème va provoquer une hypertension intracrânienne ressentie par le patient sous la forme de céphalées, nausées, vomissements voire une aggravation des déficits neurologiques préexistants. Cette hypertension intracrânienne est généralement bien contrôlée par les anti-inflammatoires stéroïdiens (les corticoïdes) et au besoin par des diurétiques osmotiques délivrés par voie intraveineuse. Toutefois chez les patients présentant une hypertension intracrânienne importante avant la radiothérapie, celle-ci peut avoir des conséquences sévères allant jusqu'au décès.
- L'hémorragie intracérébrale rare mais grave car potentiellement létale.

2. Toxicité tardive

Les complications tardives sont classiquement de deux ordres :

- L'œdème cérébral chronique avec développement d'une corticodépendance.
- La radionécrose qui correspond histologiquement à une vasculopathie caractéristique avec une démyélinisation au niveau de la substance blanche.

Il est difficile de différencier cette dernière de la récurrence en raison de présentations cliniques et iconographiques similaires. La scintigraphie au MIBI peut être utile pour affirmer la récurrence. Dans le cas d'une récurrence ou d'une radionécrose non contrôlée par les corticoïdes, la résection chirurgicale est le traitement de choix.

**II. RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNEE EN CONDITIONS
STEREOTAXIQUES DES METASTASES CEREBRALES DE
L'ADULTE.**

**ÉTUDE RETROSPECTIVE NANTAISE DE 54 PATIENTS
PRESENTANT UNE A TROIS METASTASES**

A. Patients et méthodes

1. Sélection des patients

Entre octobre 2005 et décembre 2008, 99 patients ont été traités par RHCS pour des métastases cérébrales au CRLCC de Nantes. Tous les patients avaient une pathologie maligne prouvée histologiquement.

Parmi l'ensemble de ces patients, 27 ont bénéficié d'une radiothérapie hypofractionnée localisée adjuvante et 13 patients ont reçu un boost localisé après un encéphale in toto (3 X 5 Gy).

Afin d'avoir une homogénéité dans le traitement, les 3 patients non traités au Novalis® mais avec un accélérateur linéaire adapté (Precise®, Elekta®) ont été exclus.

Les autres critères d'exclusion retenus étaient : plus de trois métastases cérébrales (n=1) ainsi que la présence synchrone d'une tumeur cérébrale primitive (n=1).

Au total 54 patients (75 métastases cérébrales) présentant une à trois métastases cérébrales ont été analysés.

Leurs caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 3.

Les patients éligibles pour la radiothérapie hypofractionnée avaient une espérance de vie supérieure à 3 mois. Ils 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 3 : Caractéristiques des patients

Paramètres	N	%
Sexe		
<i>Homme</i>	33	61
<i>Femme</i>	21	39
Age (ans)		
<i>Médian</i>	59	
<i>Extrêmes</i>	20-87	
Score OMS		
<i>0</i>	12	22
<i>1</i>	30	56
<i>2</i>	8	15
<i>3</i>	4	7
Classe RPA		
<i>I</i>	15	28
<i>II</i>	34	63
<i>III</i>	5	9
Primitif		
<i>Bronchique</i>	32	60
<i>Sein</i>	10	19
<i>Rein</i>	6	11
<i>Autres</i>	6	11
Histologie du primitif		
<i>Adénocarcinome</i>	43	80
<i>Epidermoïde</i>	3	5
<i>Autres</i>	8	15
Maladie extra-crânienne contrôlée		
<i>Oui</i>	21	39
<i>Non</i>	33	61
Métastases Extra-cérébrales		
<i>Oui</i>	25	46
<i>Non</i>	29	54
Nombres de métastases		
<i>1</i>	37	69
<i>2</i>	13	24
<i>3</i>	4	7
Localisations		
<i>Sus-tentorial</i>	40	74
<i>Cervelet</i>	7	13
<i>Sus et sous-tentorial</i>	6	11
<i>Tronc cérébral</i>	1	2
TRAITEMENTS ANTERIEURS		
<i>IET</i>	17	31
<i>Radiochirurgie</i>	3	6
<i>Chirurgie</i>	3	6

2. Modalités du traitement

Tous les patients inclus ont été traités avec l'accélérateur dédié (Novalis®, Brainlab®) après réalisation :

- d'un scanner dosimétrique (GE ® light speed) injecté en décubitus dorsal avec des coupes de 1,25 mm du vertex à la base du crâne. La contention a été assurée par un masque thermoformé Brainlab®. Le scanner a été réalisé avec le boîtier de repérage stéréotaxique en place.
- d'une IRM : séquence 3D Fast SPGR (séquence volumique) de 1 à 2 mm de l'ensemble de l'encéphale, avec injection de gadolinium réalisée quand cela était possible dans la semaine précédant le scanner.

Après transfert des images sur le logiciel de dosimétrie 3D Brain Scan (Brain Lab®) et fusion-recalage du scanner et de l'IRM, les volumes cibles ont été contourés manuellement. Les organes à risque (voies visuelles, tronc cérébrale et bulbe) ont été déterminés par le logiciel de contourage automatique de Brainlab® puis vérifié et éventuellement corrigé manuellement coupe par coupe par le radiothérapeute.

Le contourage des volumes cibles a été guidé par les recommandations ICRU [50] avec :

- Le GTV correspondant à la prise de contraste, iodée en scanner et en T1 gadolinium en IRM.
- Le PTV correspondant au GTV avec une marge de 2 mm.

Le traitement a été délivré sous l'appareil Novalis® selon une technique d'arcthérapie dynamique aux photons X de 6 MV.

La prescription utilisée dans le service a été celle proposée par le « STIC stéréotaxie » avec 33 Gy en 3 séances de 11 Gy à l'isocentre soit 7,7 Gy (isodose 70%) par séance à la surface du PTV sur un étalement de 5 à 8 jours.

100 % du PTV devait être couvert par l'isodose 70% (7,7 Gy).

Les contraintes sur les organes à risque étaient les suivantes [55] (Tableau 4).

Tableau 4 : Les contraintes sur les organes à risque en hypofractionnée

Organes à risques	Dose par fraction maximale (Gy)	Dose totale maximale (Gy)
Nerfs optiques	4,6	13,8
Chiasma	3,5	10,5
Tronc cérébral	5,6	16,8

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

Les caractéristiques des métastases irradiées sont détaillées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques des métastases irradiées

Paramètres	N	%
Nombre de métastases irradiées	75	
<2 cm	46	61
2-3 cm	15	20
>3 cm	14	19
Diamètre maximal des métastases cérébrales (mm)		
<i>Médian</i>	20	
<i>Extrême</i>	(5-48)	
Diamètre cumulé des métastases cérébrales (mm)		
<i>Médian</i>	24	
<i>Extrême</i>	(5-53)	
Volume maximal du GTV (cc)		
<i>Médian</i>	4,45	
<i>Extrême</i>	(0,09-52,63)	
Volume cumulé des GTV (cc)		
<i>Médian</i>	4,99	
<i>Extrême</i>	(0,09-52,63)	
Volume maximal du PTV (cc)		
<i>Médian</i>	7,06	
<i>Extrême</i>	(0,53-69,15)	
Volume cumulé des PTV (cc)		
<i>Médian</i>	7,92	
<i>Extrême</i>	(0,53-69,15)	

3. Suivi clinique et radiologique

a) Le suivi clinique

Le suivi clinique a consisté à évaluer l'efficacité de la radiothérapie et à grader les complications du traitement selon les 5 groupes de la classification du RTOG (cf *tableau 2 page*).

La toxicité aiguë de la radiothérapie était celle survenant dans les trois premiers mois suivant l'irradiation et la toxicité chronique celle survenant après le troisième mois.

Dans le mois précédant l'analyse, l'ensemble des patients vivants ont été revus et ont bénéficié d'un test neurocognitif (le Mini Mental State Examination) et de deux tests de qualité de vie validés par le RTOG (QLQ Brain 20 et le QLCQ30).

b) Le suivi radiologique

Le suivi radiologique était assuré au mieux par IRM ou par scanner encéphalique tous les 3 mois.

La progression a été définie selon les critères RECIST [56] (Tableau 6) :

- par une augmentation du diamètre de la métastase de 20 %
- ou par l'apparition de nouvelles lésions.

Tableau 6 : Critères d'évaluation tumorale (RECIST)

Réponse complète	Disparition de toutes les lésions.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du diamètre de la lésion cible.
Progression	Augmentation d'au moins 20% du diamètre de la lésion cible ou apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions.
Stabilité	Tous les autres cas

Une distinction a été faite entre la progression locale au niveau de la métastase traitée et la progression cérébrale à distance du site irradié.

4. L'analyse statistique

L'analyse statistique a porté sur:

- Le contrôle local (CL) : selon les critères RECIST [56], la progression locale correspondait à une augmentation de plus de 20% du diamètre de la lésion.
- Le contrôle cérébral à distance (CD) : la progression était définie par l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions à distance des volumes cibles traités initialement.
- Le contrôle cérébral global (CG) : la progression étant définie par une progression locale et/ou à distance.
- La survie sans récurrence cérébrale (SSR) : calculée de la date de fin du traitement par radiothérapie à la date de la première imagerie montrant une progression.
- La survie globale (SG) : calculée de la date de fin de traitement à la date du décès ou des dernières nouvelles.

Les courbes de survie ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank.

Pour chaque item, les principaux facteurs pronostiques de la littérature et ceux qui paraissaient pertinents ont été analysés en univariée et quand il le fallait en multivariée (Tableau 7).

L'analyse multivariée a été effectuée selon le modèle de régression de Cox.

Tableau 7 : Paramètres pronostiques analysés

Analyse statistique	CL	CD	CG	SSR	SG
Nombre de métastases cérébrales	X	X	X	X	X
Diamètre maximal des métastases cérébrales	X	X	X	X	X
Diamètre cumulé des métastases cérébrales	X	X	X	X	X
Volume du PTV maximal	X	X	X	X	X
Volume du PTV cumulé	X	X	X	X	X
Histologie du primitif	X	X	X	X	X
Score OMS (0 vs 1 à 3)	X	X	X	X	X
Classe RPA (I vs II et III)	X	X	X	X	X
Réalisation d'une IET		X	X	X	X
Délai entre le diagnostic de MC et L'IET		X	X	X	X
Age				X	X
Sexe				X	X
Nature du primitif				X	X
Localisation sus vs sous tentorielle				X	X
Statut extra-crânien contrôlé vs non contrôlé				X	X
Présence de métastases extra-cérébrales				X	X

CL= Contrôle Local, CD= Contrôle cérébral à Distance, CG= Contrôle cérébral Global, SSR= Survie Sans Récidive cérébrale, SG= Survie Globale.

B. Les résultats

1. Contrôle local

Onze patients n'ont pas pu être évalués sur le plan du contrôle local soit en raison d'un décès précoce (9), soit en raison d'une surveillance radiologique insuffisante (2).

Parmi les 43 patients restants, 9 ont présenté une rechute locale (21%).

Le délai médian entre la radiothérapie et la récurrence locale était de 7,1 mois (extrêmes : 1,5-16,8 mois).

Les taux de contrôle local à 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans étaient de 97,6%, 91,9%, 71,1% et 53,3% (Figure 19).

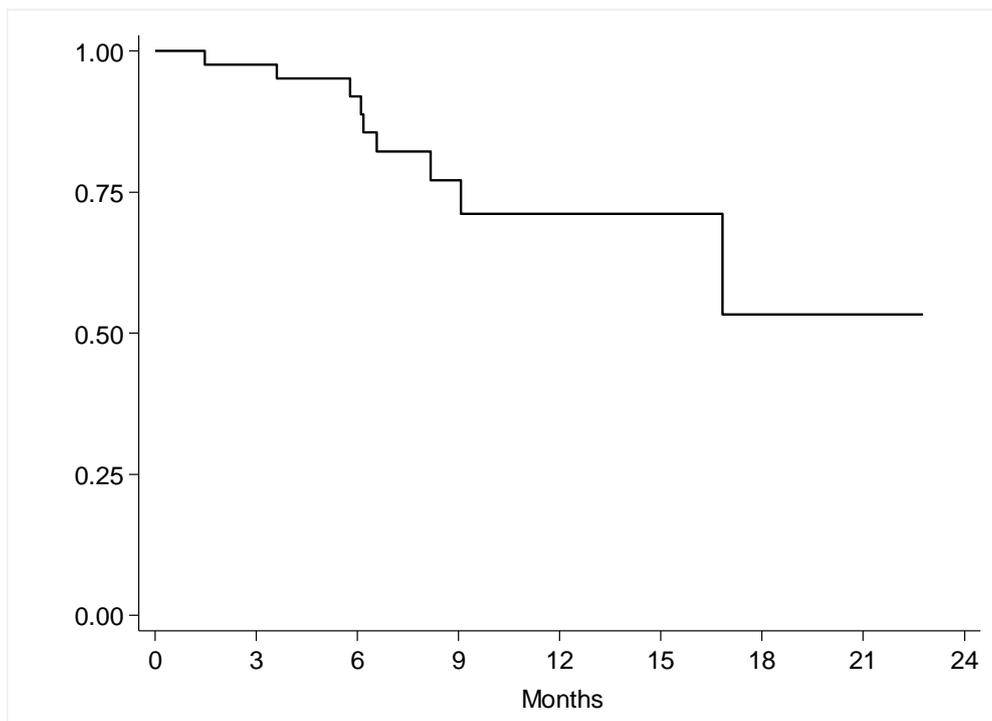


Figure 19 : Courbe de survie sans récurrence locale

Aucun des facteurs pronostiques analysés n'a été significativement associé au contrôle local (Tableau 8)

Tableau 8 : Facteurs pronostiques de survie sans récurrence locale

Facteurs pronostiques de survie sans récurrence locale		
Paramètres analysés	HR (95% CI)	P
OMS (0 versus 1 à 3)	0.82(0.17-3.97)	0.801
RPA (I versus II et III)	0.52 (0.12-2.23)	0.376
Histologie Adénocarcinome vs autres	0.82 (0.16-4.10)	0.808
Nombre de métastases cérébrales	1.19 (0.31-4.52)	0.779
Diamètre tumoral maximal	1.03 (0.96-1.11)	0.372
Diamètre tumoral maximal >2 cm	2.54 (0.80-8.03)	0.113
Diamètre tumoral maximal >3 cm	0.67 (0.14-3.27)	0.618
Diamètre cumulé	1.02 (0.97-1.07)	0.452
Volume PTV maximal	0.997 (0.949-1.049)	0.928
Volume PTV cumulé	0.999 (0.953-1.049)	0.990

2. Contrôle cérébral à distance

Quatorze patients ont présenté une récurrence cérébrale à distance sur les 43 patients analysés (33%).

Le délai médian entre la radiothérapie et la récurrence cérébrale à distance était de 4,6 mois (extrêmes allant de 0,9 à 9,8 mois).

Les taux de contrôle cérébral à distance à 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois étaient respectivement de 90,4%, 76,7%, 57,4% et 57,4%.

L'analyse univariée des facteurs pronostiques a fait ressortir le nombre de métastases cérébrales au moment de la radiothérapie comme facteur pronostique de récurrence cérébrale à distance (Tableau 9).

La réalisation d'une irradiation de l'encéphale en totalité ou le délai entre le diagnostic des métastases et leur irradiation ne ressort pas comme facteur pronostique.

Tableau 9 : Facteurs pronostiques de survie sans récurrence à distance

Facteurs pronostiques de survie sans récurrence à distance		
Paramètres analysés	HR (95% CI)	P
OMS (0 VS 1 à 3)	0.67 (0.21-2.16)	0.505
RPA (I VS II et III)	0.48 (0.17-1.39)	0.178
Histologie Adénocarcinome vs autres	0.60 (0.19-1.92)	0.390
Nb de métastases cérébrales	4.52 (1.77-11.57)	0.002
Diamètre maximal des métastases	1.02 (0.96-1.09)	0.457
Diamètre maximal > 2cm	0.80 (0.31-2.07)	0.642
Diamètre maximal >3 cm	1.24 (0.39-3.99)	0.714
Diamètre cumulé	1.04 (0.99-1.09)	0.084
Volume PTV maximal	1.02 (0.99-1.05)	0.269
Volume PTV cumulé	1.02 (0.99-1.06)	0.210
Réalisation d'une IET	1.95 (0.68-5.63)	0.216
Délai entre le diagnostic de métastases et l'IET	0.999 (0.997-1.002)	0.630

3. Contrôle cérébral global

Vingt et un patients (49%) sur les 43 analysés ont présenté une récurrence locale ou à distance.

Le délai médian entre la radiothérapie et la récurrence globale ou à distance était de 4,9 mois (extrêmes : 0,9 à 9,8 mois).

Les taux de contrôle cérébral global à 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 88 %, 69%, 34% et 34%.

4. Survie sans récurrence globale

La médiane de survie sans récurrence globale était de 8,1 mois.

Les taux de survie à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois étaient respectivement de 88%, 69%, 46% et 34% (Figure 20).

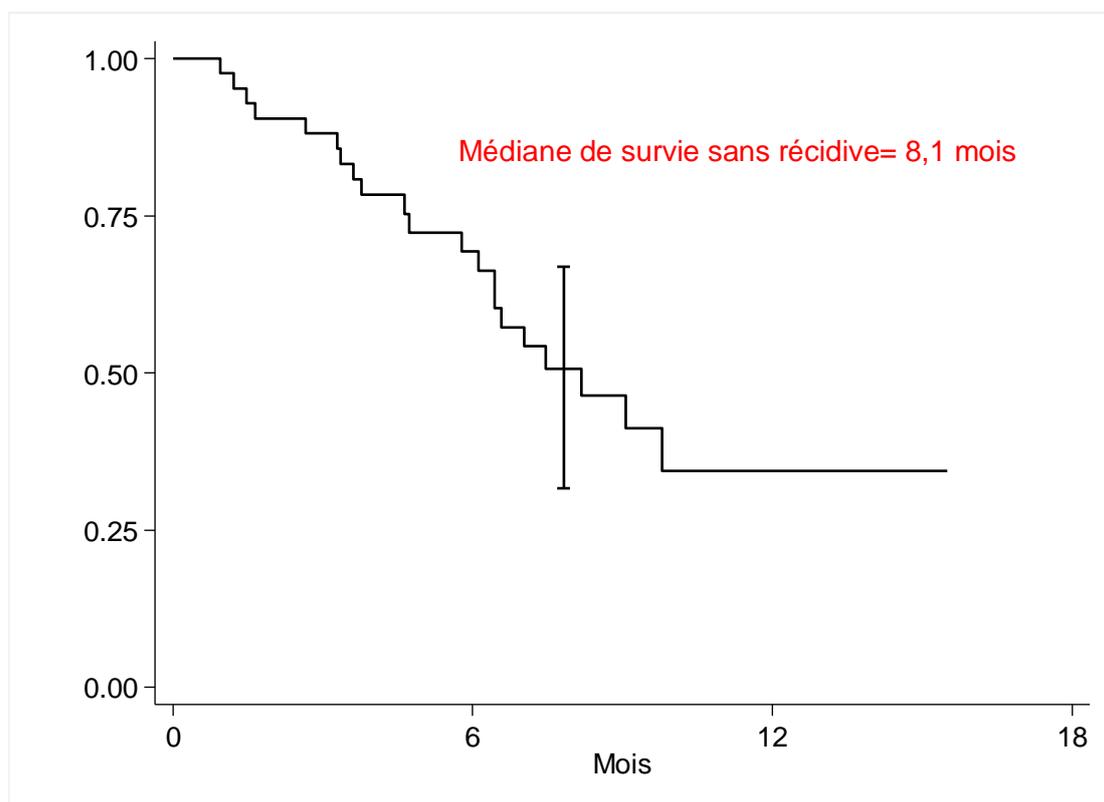


Figure 20 : Courbe de survie sans récurrence globale

Seul le nombre de métastases irradiées ressortait comme facteur pronostique en analyse univariée dans la survie sans rechute.

5. Survie globale

Le suivi global médian après la radiothérapie était de 7,7 mois (extrêmes : 3,8 à 20 mois). La médiane de survie de la population était de 9,1 mois.

Les taux de survie à 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 78%, 74%, 55% et 41 % (Figure 21).

Au moment de l'analyse, sur les 54 patients, 34 étaient décédés soit 63%.

Pour 19 d'entre eux (56%) les causes de décès étaient extra neurologiques.

Pour les 15 autres (44%) elles étaient liées à une progression cérébrale.

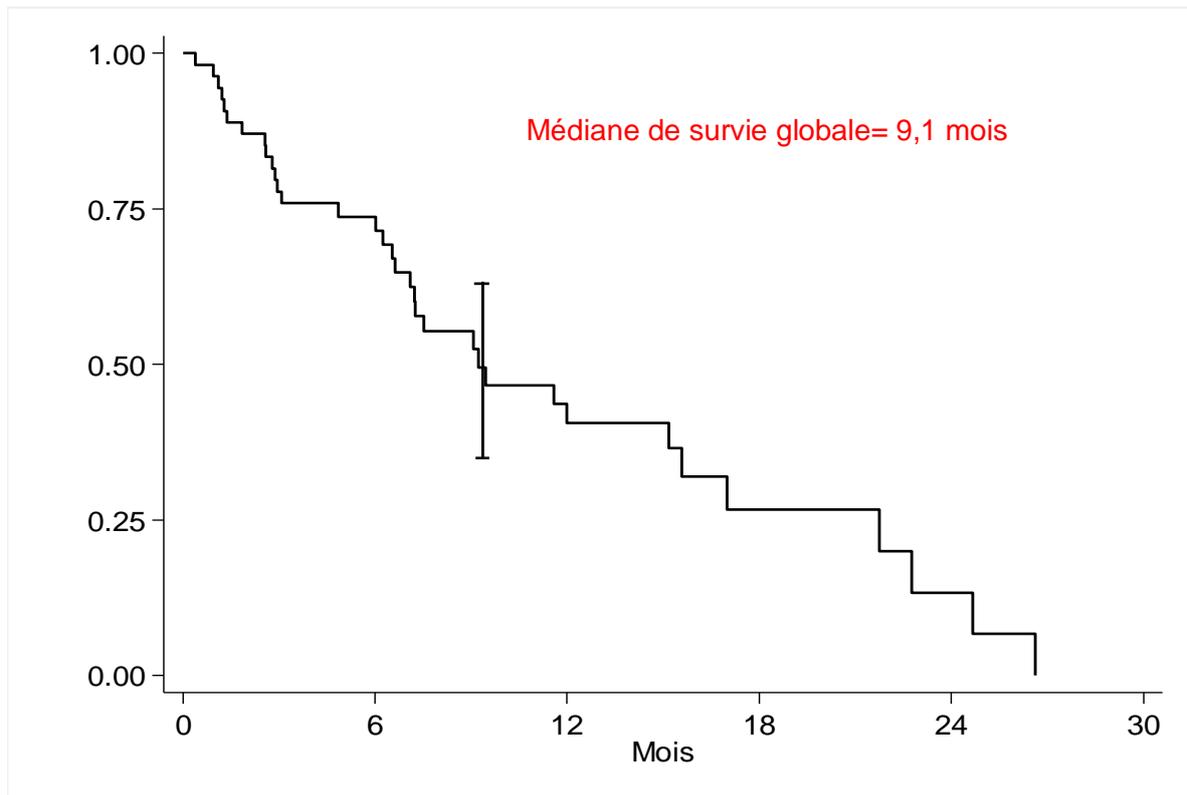


Figure 21 : Courbe de survie globale

En analyse univariée, seule la présence de métastases extra-cérébrales ressortait comme facteur pronostique de survie globale. Il existait une tendance pour le statut non contrôlé versus contrôlé du cancer, ainsi que pour la classification pronostique RPA (Tableau 10).

Tableau 10 : Facteurs pronostiques de survie globale

Facteurs pronostiques de survie globale		
Paramètres analysés	HR (95% CI)	P
Age	1.01 (0.98-1.04)	0.70
Sexe (H/F)	0.79 (0.37-1.69)	0.55
OMS (0 v 1 à 3)	1.03 (0.47-2.28)	0.94
RPA (I VS II et III)	1.63 (0.67-3.99)	0.28
Nombre de métastases cérébrales	1.11 (0.60-2.08)	0.73
Diamètre maximal	1.01 (0.98-1.05)	0.50
Diamètre cumulé	1.01 (0.99-1.04)	0.37
Volume du PTV maximal	1.001 (0.973-1.029)	0.95
Volume du PTV cumulé	1.002 (0.975-1.030)	0.87
Localisation sus vs sous tentoriel	0.87 (0.37-2.03)	0.74
Statut NC vs C	1.81 (0.84-3.92)	0.13
Meta extra C O/N	2.58 (1.21-5.47)	0.014

Lorsque l'on regarde les courbes de survie médiane en fonction de la classe RPA, la survie médiane n'était pas atteinte à 24 mois pour la classe RPA I alors qu'elle est respectivement de 9,3 et 2,1 mois pour les classes RPA II et III (Figure 22).

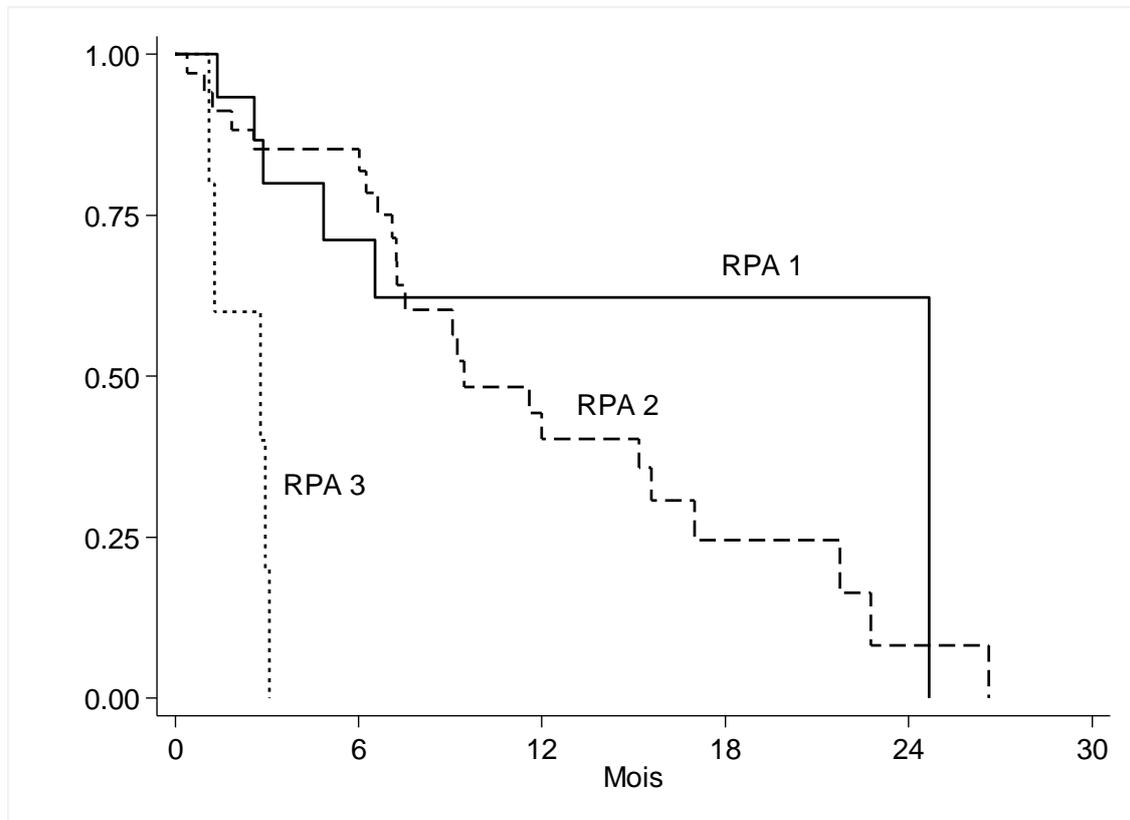


Figure 22 : Courbe de survie globale en fonction de la classification RPA

6. La tolérance du traitement

a) La toxicité aiguë

6 patients (11%) ont présenté une toxicité aiguë importante :

- 4 patients ont présenté une toxicité de grade 3 avec un œdème cérébral symptomatique ayant nécessité une courte hospitalisation pour une corticothérapie intraveineuse +/- l'introduction d'un traitement anti-comitial.
- 2 patients sont décédés dans les suites immédiates du traitement ;
 - l'un d'une hypertension intracrânienne après réirradiation d'une volumineuse métastase sus-tentorielle.
 - l'autre d'une hémorragie intracérébrale après irradiation d'une métastase unique d'un adénocarcinome rénal.

b) La toxicité chronique

3 patients (6%) ont présenté une toxicité chronique

- 2 patients ont présenté une hypertension intracrânienne prolongée liée à un œdème persistant sur l'imagerie de suivi et ayant nécessité une corticothérapie prolongée.
- 1 patient a présenté une radionécrose alors qu'il avait bénéficié d'une radiothérapie hypofractionnée pour une métastase sus-tentorielle unique d'un adénocarcinome rénal.

c) Fonction cognitive et qualité de vie

Sur le MMS côté de 0 à 30, le score moyen était de 27,5 (extrêmes : 22 à 30)

Sur le QLQ 20 côté de 20 à 80, le score moyen était de 35 (extrêmes : 24 à 50)

Sur le QLQ 30 côté de 28 à 112, le score moyen était de 52 (extrême : 34 à 88)

A la question : comment évalueriez-vous votre état de santé et votre qualité de vie au cours de la semaine passée? Noté de 1 (très mauvais) à 7 (excellent) les résultats étaient les suivants (Figure 23):

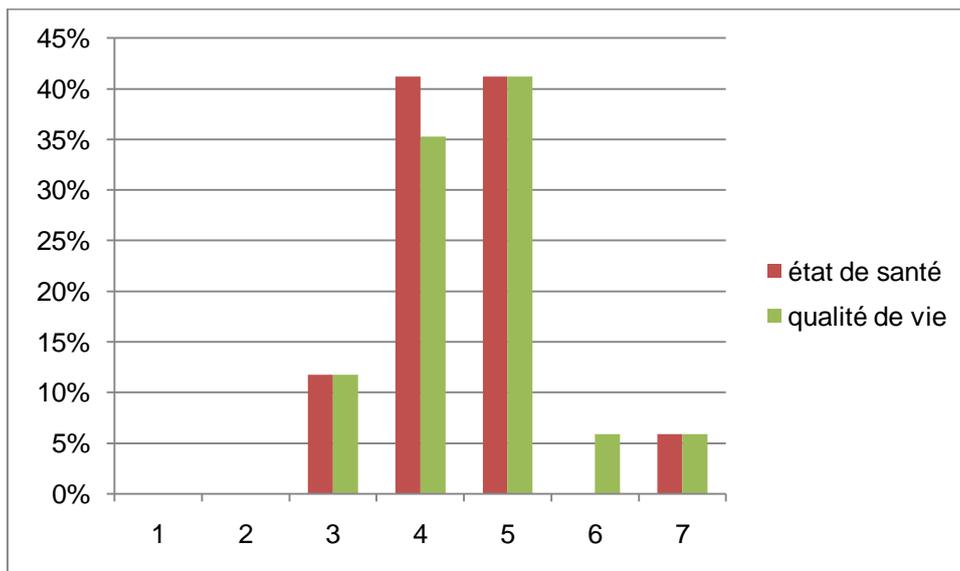


Figure 23 : Histogramme de la qualité de vie

III. DISCUSSION

A. Analyse des résultats

1. Sur le contrôle local

En l'absence d'essais prospectifs randomisés, les résultats des différentes études rétrospectives sur RHCS ne sont pas comparables (populations, schémas thérapeutiques, suivis différents).

Nous présenterons les résultats des autres essais de radiothérapie hypofractionnée ainsi que ceux de la RC sans comparaison possible.

a) Résultats des traitements hypofractionnés

Plusieurs essais ont été publiés sur la RHCS chez des patients présentant une à trois métastases cérébrales. Ces essais sont rétrospectifs, peu nombreux, avec des fractionnements très différents et des résultats souvent incomplets. Le taux de contrôle local à un an varie de 68 à 91 % (Tableau 11).

Tableau 11 : Contrôle local et traitement hypofractionné

Etudes	Pts/ MC	Contrôle local (%)			
		3 mois	6 mois	1 an	2 ans
Tokuuye[38] 1998	64/ 95			91	
Manning[33] 2000	32/ 57	-	-	-	-
Aoyama[36] 2003	87/ 159	-	85	81	69
Lindvall[39] 2005	61/ 77	84	-	-	-
Aoki[35] 2006	44/ 65	-	78,4	71,9	71,9
Ernst- Stecken[37] 2006	51/ 72	-	89	76	-
Bergner- chastagner[34] 2008	70/ -	ND	ND	ND	ND
Kwon[32] 2009	27/ 52	-	93,9	68,2	-
Série nantaise 2009	54/ 75	97,6	91,9	71,1	53,3

Avec un contrôle local à un an à 71%, nos résultats sont à la limite inférieure des séries publiées dans la littérature.

Il faut d'abord souligner un possible biais dans l'évaluation du contrôle local. En effet, il peut exister à la suite de la RHCS une majoration initiale de la taille des lésions faisant penser à un échec local, suivie d'une diminution sur les examens ultérieurs.

En dehors de ces faux positifs, le faible taux de contrôle local peut être expliqué par la faible proportion de patients ayant reçu une IET dans notre étude (4%). L'IET participe au contrôle local sans augmenter la survie.

Aoyama dans une étude randomisée comparant RC+ IET vs RC seule retrouve un taux de contrôle local à un an de 72,5 % dans le bras RC versus 89 % dans le bras combiné RC + IET ($p=0,002$), alors même que la dose délivrée en RC était inférieure de 30 % dans le bras combiné. L'auteur conclue à une participation de l'IET sur le contrôle local notamment grâce à l'apport du fractionnement qui pourrait surmonter les radiorésistances des zones hypoxiques[57].

Un délai trop important entre l'imagerie utilisée pour la dosimétrie et le début de traitement pourrait être également une cause d'échec du traitement.

Dans notre série, le délai médian entre le scanner dosimétrique et le début du traitement était de 7 jours (extrêmes : 0-33 jours).

Sur les 54 patients, l'IRM a été réalisée dans 46 cas (85%) avec un délai médian de 19 jours (extrêmes : 6-141).

Parmi les 9 patients ayant récidivé localement, l'un d'entre eux n'avait pas eu d'IRM et pour les autres le délai médian était de 21 jours (extrêmes 7-26).

La différence de délai entre les patients ayant récidivé et les autres n'est pas significative. Cependant les cinétiques tumorales étant parfois très rapides, diminuer le délai entre l'imagerie pré-thérapeutique et le traitement pourrait augmenter le contrôle local.

Dans notre étude aucun des facteurs pronostiques étudiés n'étaient significatifs pour le contrôle local.

Aoyama [36] a analysé 87 patients traités à la dose de 35 Gy isocentrique en 4 fractions et 28 Gy minimum à la périphérie de la lésion.

Il retrouve deux facteurs pronostiques : le volume tumoral supérieur ou inférieur à 3 cc et la dose au niveau du volume cible (Diso<35 Gy et Dmin<32 Gy) [36].

Il existe un effet dose sur le contrôle local et seules des études comparatives sur le fractionnement permettraient de déterminer la dose optimale.

En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la survie entre les 2 groupes.

b) Résultats de la radiochirurgie

Les taux de contrôle local par radiochirurgie sont de 48 à 96 % (Tableau 12).

Tableau 12 : Contrôle local et radiochirurgie

Etudes	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[22] 2004	160	?	Med=60	Med=20	49	7	8,2	36	RC=77 RC+EIT=96
Lorenzoni[19] 2004	110	10	Med=50	Med=20	11	?	13,2	?	86
Petrovich [21] 2002	458	0	Med=60	Med=18	?	9	9	33	87
Chen[16] 2000	190	0	Med=60	Med=20	10	8	7,6	50	86
Kim [18] 2000	53	13	Med=50	Moy=15,4	26,5	12	10,2	39	48
Matsuo [20] 1999	92	?	50-80	Min=20-25	?	11*	11	?	79,6
Feuvret [17] 1998	42	12	70	14	13	8	12	48	72

2. Sur la tolérance du traitement

a) Les complications aiguës

Les taux de complications aiguës grade 3, 4 et 5 rapportés dans la littérature sont variables en fonction des études allant de 0 à 11% (Tableau 13).

Tableau 13 : Complications aiguës d'un traitement hypofractionné

Etudes	Pts/ MC	Toxicité aiguë (grade)			
		3	4	5	Remarques
Tokuuye[38] 1998	64/ 95	0	0	0	Aucune complication aiguë
Manning[33] 2000	32/ 57	0	1 (3%)	0	1 crise d'épilepsie
Aoyama[36] 2003	87/ 159	2 (2%)	2 (2%)	0	
Lindvall[39] 2005	61/ 77	0	0	2 (3%)	2 décès précoces
Aoki[35] 2006	44/ 65	1 (2%)	0	0	
Ernst-Stecken[37] 2006	51/72	0	0	0	Aucune complication aiguë
Bergner-chastagner[34] 2008	70/-				11% de complications
Kwon[32] 2009	27/ 52	0	0	0	Aucune complication aiguë
Série Nantaise 2009	54/75	4 (7%)		2 (4%)	2 décès précoces

Les complications aiguës étaient plus importantes lorsqu'il existait une hypertension intracérébrale avant le début du traitement et lorsque le traitement était réalisé après une irradiation de l'encéphale en totalité ou une première radiothérapie localisée.

Dans notre série il y a eu 2 décès précoces (au 29^{ème} et 34^{ème} jours après le traitement).

- Pour l'un, il s'agissait d'un traitement de rattrapage après échec de l'IET pour une métastase cérébrale de 22 mm et 7,56 cc d'un adénocarcinome bronchique chez un patient présentant une HTIC réfractaire à un traitement par corticothérapie et des facteurs de mauvais pronostiques (RPA 3 et présence de métastases extra-cérébrales).

- Pour l'autre une hémorragie intracérébrale chez une patiente de 62 ans, RPA 2 suivie pour un adénocarcinome du rein non contrôlé avec des métastases extra-cérébrales après le traitement d'une métastase sus-tentorielle de 32 mm, PTV de 28,61 cc.

Ces 2 complications aiguës sévères mettent en évidence la difficulté qu'il y a dans la sélection des patients.

Les patients présentant une HTIC réfractaire ou de volumineuses lésions ont une probabilité plus importante d'avoir une toxicité aiguë pouvant même parfois conduire au décès.

b) Les complications tardives

Les taux de complications tardives rapportés dans la littérature sont variables en fonction des études (Tableau 14).

Tableau 14 : Complications tardives d'un traitement hypofractionné

Etudes	Pts/ MC	Toxicités tardives	
		radionécrose	Œdème chronique
Tokuuye[38] 1998	64/ 95	2 (3%)	-
Manning[33] 2000	32/ 57	2 (6%)	-
Aoyama[36] 2003	87/ 159	2 (3%)	-
Lindvall[39] 2005	61/ 77	2 (5%)	-
Aoki[35] 2006	44/ 65	0	0
Ernst- Stecken[37] 2006	51/72	1	-
Bergner- chastagner[34] 2008	70/-	-	-
Kwon[32] 2009	27/ 52	3 (11%)	
Série Nantaise 2009	54/75	1 (2%)	2 (4%)

Dans notre série, les complications tardives à type de radionécrose ou d'œdème chronique sont exceptionnelles et comparables aux séries de la littérature.

c) Fonctions cognitives et qualité de vie

Les résultats sur la fonction cognitive et les questionnaires de qualité de vie sont difficiles à analyser en l'absence de suivi prospectif.

En effet, les questionnaires ont été remplis dans le mois précédant l'analyse statistique chez des patients à des étapes différentes du suivi.

L'évaluation des conséquences de la RHCS sur les fonctions cognitives et la qualité de vie nécessite un suivi prospectif.

De nombreuses échelles et tests existent et sont validés. Cependant leur réalisation n'est pas possible dans la vie de tous les jours [58].

B. Options thérapeutiques

Dans la prise en charge des métastases cérébrales, les combinaisons de traitements possibles sont multiples et dépendent étroitement des facteurs pronostiques du patient.

Les schémas thérapeutiques suivants peuvent être envisagés :

- Abstention thérapeutique : traitements symptomatiques par corticoïdes, diurétiques osmotiques et antiépileptiques
- IET seule
- IET associée à un traitement local par exérèse neurochirurgicale, RC ou RHCS
- Exérèse neurochirurgicale avec RHCS adjuvante
- RC ou RHCS seule, pouvant éventuellement être répétée à la récurrence et complétée par une IET

Seules des études de stratégie thérapeutique prospectives randomisées peuvent permettre de comparer ces différentes combinaisons.

L'objectif principal est d'augmenter la durée de vie tout en préservant la qualité de vie.

En l'absence de bénéfice sur la survie, l'objectif secondaire est de préserver les fonctions neurocognitives et la qualité de vie.

1. Résultats des essais prospectifs randomisés

a) IET vs soins de support

L'IET est le traitement le plus fréquemment utilisé chez les patients présentant des métastases cérébrales. Elle permet d'augmenter la survie, d'améliorer la symptomatologie neurologique et d'augmenter la qualité de vie par rapport à un traitement symptomatique [9].

L'IET constitue un standard thérapeutique pour tous les patients présentant des métastases cérébrales.

b) Apport des traitements locaux à L'IET

L'exérèse neurochirurgicale associée à l'IET chez les patients présentant une métastase unique, améliore la survie globale, la durée des symptômes et le contrôle local par rapport à l'IET seule [12-15].

La RC associée à l'IET, chez les patients présentant une métastase unique améliore la survie globale, le contrôle local et l'état général par rapport à l'IET seule [23, 24].

Pour les métastases multiples, la RC améliore le contrôle local. Le bénéfice en survie n'est significatif que dans le sous groupe des patients RPA I porteurs d'un carcinome épidermoïde ou primitif bronchique non à petites cellules [23].

Aucun essai prospectif randomisé de stratégie thérapeutique n'a été réalisé avec la RHCS.

Les résultats des essais rétrospectifs avec RHCS sont comparables en survie et en qualité de vie aux résultats de la neurochirurgie et de la RC.

L'apport de la RHCS à l'IET en survie globale reste à démontrer par une étude prospective

c) Comparaison des traitements locaux

Trois traitements locaux sont possibles : la neurochirurgie, la RC et la RHCS.

Aucune étude prospective randomisée n'a comparé ces trois traitements.

Un essai non randomisé cas témoin a comparé IET + RC versus neurochirurgie + IET sans différence sur la survie et le contrôle local [59].

Dans l'attente d'un essai randomisé, le choix entre les différents traitements locaux repose sur les avantages intrinsèques de chaque traitement, les caractéristiques de la tumeur, l'expertise du centre et le choix du patient.

L'exérèse neurochirurgicale est particulièrement indiquée lorsque :

- la métastase est unique et dans une zone non éloquente.
- il existe une hypertension intracrânienne non contrôlée afin de diminuer rapidement l'effet de masse.
- il existe un doute diagnostique (abcès, gliomes) ou lorsqu'il n'y a pas d'histologie (absence de primitif connu)
- la taille de la lésion est supérieure à 3-4 cm.

La RC est particulièrement indiquée lorsque :

- l'histologie est radiorésistante comme dans le cas des métastases de mélanome.

La RC est limitée par la taille des métastases. Au-delà de 3 cm de plus grand diamètre, le contrôle local diminue et les complications de la radiochirurgie augmentent [26]

La RHCS :

- est une alternative à la neurochirurgie ou à la RC
- est particulièrement indiquée lorsque la métastase est située dans une zone éloquente et qu'elle est supérieure à 3-4 cm.

Par rapport à RC, la RHCS :

- permet un meilleur confort du patient [31, 32] et évite une hospitalisation en neurochirurgie
- présente un avantage économique [33, 34]
- dispose d'un avantage théorique pour traiter de plus volumineuses métastases, en bénéficiant de l'effet différentiel du fractionnement.

d) Peut-on se passer de l'IET?

L'IET permet de traiter l'ensemble de la maladie microscopique au niveau de l'encéphale et est un standard. Le développement récent des traitements locaux remet en cause son utilité chez des patients présentant une pathologie systémique dont le pronostic vital est fortement lié à l'évolution extra cérébrale de la maladie.

En outre, pour les patients longs survivants, l'IET peut entraîner des complications tardives irréversibles avec une dégradation des fonctions neurocognitives potentiellement invalidantes allant jusqu'à la démence post-radique [60-62].

Les symptômes apparaissent généralement entre 6 et 24 mois après l'irradiation.

Sur le plan anatomo-pathologique, cette complication se traduit par une atteinte de la substance blanche (leucoencéphalopathie) provoquée par microangiopathie, une démyélinisation et des nécroses focales.

Plusieurs études ont randomisé traitements locaux + IET versus traitements locaux seuls.

L'IET associée à la neurochirurgie ou à la RC ne modifie pas la survie globale [57, 63].

Elle permet une diminution des récurrences intracérébrales et à distance sans altération des fonctions cognitives et diminue le taux de décès par progression cérébrale [63].

Ces résultats ont été confirmés récemment par une étude de Mueller et al (EORTC 22 952-26001) présentée à l'ASCO 2009 sur 359 patients randomisés entre surveillance et IET adjuvante après un traitement local par exérèse neurochirurgicale ou RC.

Dans cette étude, la diminution des récurrences cérébrales n'était pas associée à une amélioration de l'indépendance fonctionnelle (le performans status).

Si l'IET adjuvante qui présente une toxicité aiguë (alopécie, nausée, céphalée et asthénie) et une toxicité tardive potentielle n'augmente pas la survie et n'améliore pas l'indépendance fonctionnelle, quel est alors son intérêt ?

Aoyama a randomisé 132 patients entre RC et RC + IET avec un suivi prospectif des fonctions neurocognitives par le MMSE [64].

Pour 51% des patients (20/39) le MMSE s'est amélioré de 3 points avec le traitement sans différence entre les 2 bras.

Dans le suivi, la dégradation du MMSE était statistiquement plus rapide dans le bras RC seul (temps médian de 6,8 mois) que dans le bras RC + IET (temps médian de 13,6 mois).

Inversement, après un suivi de 12 à 24 mois, la dégradation du MMSE (MMSE inférieur à 26) était plus importante dans le bras RC+IET (Figure 24)).

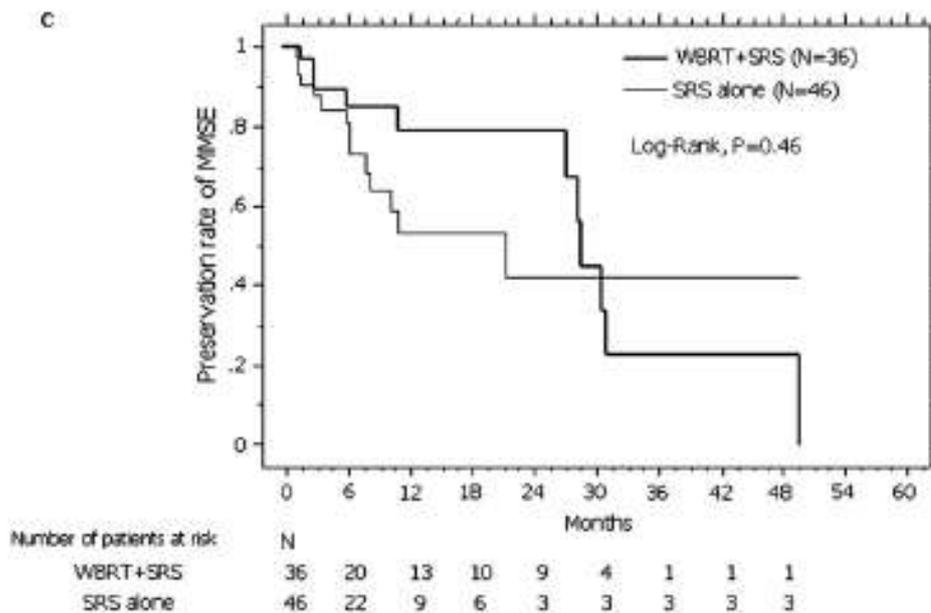


Figure 24 : Evolution des fonctions cognitives

L'auteur conclut à un effet préventif de l'IET sur l'altération des fonctions cognitives dans les 2 premières années. La détérioration des fonctions cognitives étant alors liée aux récurrences intracérébrales prévenues par l'IET.

La survie médiane des patients étant de 7 mois, la majorité des patients bénéficient donc d'une IET adjuvante.

Dans le même sens, Regine et al a démontré l'effet délétère de la récurrence des métastases cérébrales sur les fonctions neurologiques [65].

Chez les patients longs survivant, la toxicité tardive de l'IET sur les fonctions cognitives ne peut pas être négligée.

Chez les patients ayant un bon pronostic avec une métastase unique, la gravité de la toxicité tardive explique la tendance à vouloir adopter une stratégie de préservation des fonctions cognitives à savoir :

- omettre la radiothérapie de l'encéphale en totalité en adjuvant et préférer une radiothérapie hypofractionnée localisée sur les berges de l'exérèse chirurgicale
- suivre rigoureusement les patients par IRM encéphalique
- et ne faire l'IET qu'en rattrapage

Ces stratégies thérapeutiques n'ont pas été évaluées et doivent faire l'objet d'essais cliniques randomisés, dans la mesure où elles augmentent de manière importante le coût du traitement avec un suivi trimestriel par IRM et une répétition des traitements locaux.

Dans notre série, la majorité des patients ont eu un traitement local exclusif (66%).

Seuls 24 patients (44%) ont eu une IET.

- Dans 13 cas, l'IET a précédé la RHCS secondairement réalisée en raison d'une progression après IET.
- Dans 8 cas, l'IET en rattrapage a été réalisée après la RHCS (progression locale ou à distance après RHCS).
- Dans seulement 4 cas les patients ont reçu d'emblée IET et RHCS

Sur les 21 patients ayant présenté une récurrence cérébrale globale, 11 (52%) ont eu un traitement local exclusif sans avoir eu à aucun moment de l'histoire de la maladie une IET.

Sur les 14 patients ayant présenté une récurrence cérébrale à distance, 6 (43%) n'ont jamais eu d'IET.

Si l'IET est envisagée comme un traitement de rattrapage, il apparaît nécessaire de faire un suivi rigoureux des patients.

2. Perspectives

a) Sélection des patients

En dehors de la classification RPA, apparaissent d'autres classifications pronostiques.

Le GPA "Graded Prognostic Assessment" [66] est la somme de 4 facteurs pronostiques dont la valeur pronostique est comparable à la classification RPA.

Il prend en compte le nombre de métastases cérébrales en excluant les variables difficilement quantifiables et/ou subjectives tel le statut de la maladie extra-crânienne.

	Score		
	0	0,5	1
Âge	> 60	50 – 59	< 50
KPS	< 70	70 – 80	90 - 100
Nombre de MC	> 3	2 – 3	1
Métastases extra-crâniennes	Oui	-	Non

b) Sur les traitements locaux

Aucune étude randomisée n'est prévue afin de comparer les 3 traitements locaux possibles.

Le protocole STIC stéréotaxie dont le recrutement s'est achevé le 31 mai 2007 et dont les résultats seront disponibles en 2010 est une étude non randomisée entre la RC et la RHCS évaluant 3 axes : médicoéconomique, clinique et physique.

Les résultats préliminaires ne retrouvent aucune différence significative en terme de survie globale et sans événement. De même aucune différence de qualité de vie n'a été mise en évidence, en dehors d'une corticodépendance plus importante dans le bras RC.

L'analyse médicoéconomique était en faveur du traitement hypofractionné avec un coût inférieur de 1000 euros par patient par rapport à la RC, et ce, du fait du coût de l'hospitalisation.

Afin d'améliorer le contrôle local, d'autres pistes thérapeutiques ont été évoquées dont certaines sont intéressantes et nécessitent d'être confirmées par des études prospectives randomisées plus larges.

L'étude d'Ewend [67] ne retrouve pas de récurrence locale après neurochirurgie, mise en place d'un polymère de carmustine dans la cavité opératoire et IET.

c) Sur la place de la radiothérapie adjuvante

Des études sont en cours pour éviter l'IET adjuvante et préférer une radiothérapie plus localisée soit par curiethérapie, soit par radiothérapie externe [68-70]

On peut également imaginer traiter l'ensemble de l'encéphale en protégeant par RCMI les zones sensibles du cerveau tel que l'hippocampe intervenant dans le circuit de la mémoire [71].

Shaw et al [72] ont mis en évidence un effet positif du donepezil, médicament utilisé dans la maladie d'Alzheimer sur les fonctions cognitives, mais des études sont nécessaires pour savoir quel est son impact avec une IET.

d) Sur les traitements systémiques

Aucun traitement systémique n'a fait la preuve de son efficacité à ce jour dans la prise en charge des métastases cérébrales.

Des études sont actuellement en cours avec le temozolomide. Il n'améliore pas la durée de vie mais augmente le contrôle local [73].

A ce jour (en l'absence d'essai de phase III), l'utilisation des radiosensibilisants tels que le Motexafin-Gadolinium dans les cancers bronchiques [74] ou l'Efaproxiral dans les cancers mammaires [75] n'est pas recommandée hors essais.

Un protocole multicentrique de phase 2 (LANDsCAPE) testant une association de capecitabine et de lapatinib est actuellement en cours dans le centre pour des patientes présentant une atteinte métastatique cérébrale d'un carcinome mammaire HER2 +++.

IV. CONCLUSIONS

Cette étude rétrospective confirme l'intérêt du traitement par RHCS dans la prise en charge des métastases cérébrales.

Dans l'histoire de la maladie, la survenue de métastases cérébrales est vécue douloureusement par le patient et sa famille avec un pronostic menacé à court terme.

Il convient alors de proposer le meilleur traitement possible afin d'augmenter la durée de vie tout en préservant la qualité de vie.

Chez les patients présentant un pronostic favorable, ayant un nombre limité de métastases cérébrales (≤ 3), il existe un intérêt à réaliser un traitement local.

En dépit des biais inhérents aux études rétrospectives, cette étude confirme les bons résultats de la RHCS avec des résultats comparables à ceux de la neurochirurgie et de la RC. En l'absence d'essai prospectif randomisé, le choix entre les différents traitements locaux dépend de la situation clinique, de l'expertise du centre et du choix du patient.

Par rapport à la RC, la RHCS présente un avantage radiobiologique, un meilleur confort du patient et un avantage économique.

L'IET adjuvante aux traitements locaux ne modifie pas la survie mais augmente le taux de contrôle cérébral global et permet une amélioration initiale des fonctions neurocognitives.

En raison de ses toxicités tardives il apparaît possible, chez des patients de bon pronostic, avec un suivi clinique et neuroradiologique rigoureux de différer l'IET à la récurrence.

Dans cette situation, la RHCS adjuvante sur les berges de l'exérèse est un traitement de choix et devra faire l'objet d'études prospectives randomisées avec évaluation des fonctions neurocognitives et de la qualité de vie.

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 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 Pas de signes de maladie	Peut mener une activité normale
90	Activité normale Symptômes mineurs Signes mineurs de maladie	Pas de prise en charge particulière
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
60	Besoin intermittent d'une assistance Soins médicaux fréquents	Soins personnels possibles
50	Besoin constant d'une assistance Soins médicaux fréquents	
40	Invalide Besoins de soins spécifiques et d'assistance	Incapable de s'occuper de lui-même
30	Complètement invalide Indication d'hospitalisation Pas de risque imminent de mort	Soins institutionnels souhaitables
20	Très invalide Hospitalisation nécessaire Traitement intensif	
10	Moribond	Etats terminaux
0	Décédé	

C. Le score RPA

Tous les patients

Indice de Karnofsky \geq 70

Indice de Karnofsky $<$ 70

Maladie primitive contrôlée
Pas de métastase extra
crânienne
Age $<$ 65 ans
(Tous les critères)

Maladie primitive non
contrôlée
Métastase(s) extra
crânienne(s)
Age $>$ 65 ans
(Un de tous ces critères)

RPA classe I

RPA classe II

RPA classe III

D. Le Mini Mental State Examination

Questionnaire Mini Mental State Examination (MMSE)

ORIENTATION : « Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Essayez de répondre du mieux que vous pouvez. »

« Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? » _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant : 0 ou 1

1. « En quelle année sommes-nous ? » _____
2. « En quelle saison ? » _____
3. « En quel mois ? » _____
4. « Quel jour du mois ? » _____
5. « Quel jour de la semaine ? » _____

« Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons. »

6. « Quel est le nom de l'hôpital où nous nous trouvons ? » _____
7. « Dans quelle ville se trouve-t-il ? » _____
8. « Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? » _____
9. « Dans quelle région est situé ce département ? » _____
10. « A quel étage sommes-nous ici ? » _____

APPRENTISSAGE : « Je vais vous dire 3 mots; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure. »

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

« Répétez ces 3 mots »

ATTENTION et CALCUL : « Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ? »

- | | | |
|-----|----|-------|
| 14. | 93 | _____ |
| 15. | 86 | _____ |
| 16. | 79 | _____ |
| 17. | 72 | _____ |
| 18. | 65 | _____ |

Si cela est impossible, demander « Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ? »

E D N O M = 5

Le Score (sur 5) correspond alors au nombre de lettres dans la bonne position;

ex : E D O N M = 3

RAPPEL : « Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ? »

19. Cigare ou Citron ou Fauteuil ou _____
20. Fleur ou Clé ou Tulipe ou _____
21. Porte ou Ballon ou Canard ou _____

LANGAGE :

22. « Quel est le nom de cet objet ? » Montrer un crayon (stylo) _____ (0 ou 1)
23. « Quel est le nom de cet objet ? » Montrer votre montre _____ (0 ou 1)
24. « Ecoutez bien et répétez après moi : PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » _____

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au patient en lui disant :
« écoutez bien et faites ce que je vais vous dire », Score 1 à chaque ordre exécuté.

25. « Prenez cette feuille de papier avec la main droite, » _____
26. « Pliez-la en deux, » _____
27. « et posez la sur le bureau » _____

Tendre au patient une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
FERMEZ LES YEUX » et dire au patient :

28. « Faites ce qui est écrit » _____
29. « Voulez-vous écrire une phrase pour moi, ce que vous voulez, mais une phrase entière » _____

PRAXIE CONSTRUCTIVE : sur une feuille de papier blanc,
dessiner 2 pentagones qui se recoupent,
et demander au patient :



30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? » _____

Tous les 10 angles doivent être présents et 2 doivent se croiser pour compter 1 point.

Score total (0 à 30) _____

ATTENTION : le patient doit être absolument informé qu' il est très important que les réponses viennent de lui, et qu' il importe peu qu' elles soient « exactes ou pas ».

E. Questionnaire de Qualité de Vie - QLQ Brain 20

Questionnaire de Qualité de vie - QLQ Brain 20 (Version française)	
Nom Prénom : <input type="text"/> <input type="text"/> (3 premières lettres du nom 2 premières lettres du prénom)	N° dossier : <input type="text"/>
	Centre : <input type="text"/>

Au cours de la semaine passée :	pas du tout	un	assez	beaucoup
1 - Avez vous douté de l'avenir ?	1	2	3	4
2 - Avez vous eu l'impression que votre état s'est dégradé ?	1	2	3	4
3 - Les perturbations intervenues ou pouvant intervenir dans votre vie de famille ont-elles été pour vous une source d'inquiétude ?	1	2	3	4
4 - Avez vous eu mal à la tête ?	1	2	3	4
5 - L'avenir vous a-t'il paru plus sombre ?	1	2	3	4
6 - Vous est-il arrivé de voir les choses en double ?	1	2	3	4
7 - Votre vue est-elle devenue trouble ?	1	2	3	4
8 - Avez vous eu des difficultés pour lire ?	1	2	3	4
9 - Avez vous eu des crises d'épilepsie ?	1	2	3	4
10 - Avez vous ressenti une faiblesse d'un côté du corps ?	1	2	3	4
11 - Avez vous eu du mal à trouver les mots justes pour vous exprimer ?	1	2	3	4
12 - Avez vous eu des difficultés pour parler ?	1	2	3	4
13 - Avez vous eu du mal à communiquer vos pensées ?	1	2	3	4
14 - Vous êtes-vous senti(e) somnolent(e) pendant la journée ?	1	2	3	4
15 - Avez vous eu du mal à coordonner vos mouvements ?	1	2	3	4
16 - Avez vous été gêné(e) par la perte de vos cheveux ?	1	2	3	4
17 - Avez vous été gêné(e) par des démangeaisons de la peau ?	1	2	3	4
18 - Avez vous ressenti une faiblesse au niveau des deux jambes	1	2	3	4
19 - Avez vous eu l'impression de ne pas très bien tenir sur vos jambes	1	2	3	4
20 - Avez vous eu du mal à retenir votre besoin d'uriner ?	1	2	3	4

Score :

F. Questionnaire de Qualité de Vie - QLCQ30

Questionnaire de Qualité de Vie - QLCQ 30

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

	<i>Pas du tout</i>	<i>Un peu</i>	<i>Assez</i>	<i>Beaucoup</i>
Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?	1	2	3	4
Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?	1	2	3	4
Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4

<i>Au cours de la semaine passée</i>	<i>Pas du tout</i>	<i>Un peu</i>	<i>Assez</i>	<i>Beaucoup</i>
Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous senti faible ?	1	2	3	4
Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ?	1	2	3	4
Avez-vous vomi ?	1	2	3	4

<i>Au cours de la semaine passée</i>	<i>Pas du tout</i>	<i>Un peu</i>	<i>Assez</i>	<i>Beaucoup</i>
Avez-vous été constipé ?	1	2	3	4
Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
Etiez-vous fatigué ?	1	2	3	4
Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous senti tendu ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous senti irritable ?	1	2	3	4
Vous êtes-vous senti déprimé ?	1	2	3	4
Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie familiale ?	1	2	3	4
Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

BIBLIOGRAPHIE

1. Kehrl, P., [*Epidemiology of brain metastases*]. Neurochirurgie, 1999. **45**(5): p. 357-63.
2. Johnson, J.D. and B. Young, *Demographics of brain metastasis*. Neurosurg Clin N Am, 1996. **7**(3): p. 337-44.
3. Patchell, R.A., *The management of brain metastases*. Cancer Treat Rev, 2003. **29**(6): p. 533-40.
4. Posner, J.B., *Brain metastases: 1995. A brief review*. J Neurooncol, 1996. **27**(3): p. 287-93.
5. Nguyen, L.N., M.H. Maor, and M.J. Oswald, *Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor*. Cancer, 1998. **83**(10): p. 2181-4.
6. Delattre, J.Y., et al., *Distribution of brain metastases*. Arch Neurol, 1988. **45**(7): p. 741-4.
7. Horton, J., D.H. Baxter, and K.B. Olson, *The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1971. **111**(2): p. 334-6.
8. Borgelt, B., 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, 1980. **6**(1): p. 1-9.
9. Khuntia, D., et al., *Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis*. J Clin Oncol, 2006. **24**(8): p. 1295-304.
10. Asai, A., et al., [*Radiation-induced brain atrophy*]. Gan No Rinsho, 1989. **35**(11): p. 1325-9.
11. Murray, K.J., et al., *Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-04*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **48**(1): p. 59-64.
12. Modha, A., S.R. Shepard, and P.H. Gutin, *Surgery of brain metastases--is there still a place for it?* J Neurooncol, 2005. **75**(1): p. 21-9.
13. Patchell, R.A., et al., *A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain*. N Engl J Med, 1990. **322**(8): p. 494-500.
14. Vogelbaum, M.A. and J.H. Suh, *Resectable brain metastases*. J Clin Oncol, 2006. **24**(8): p. 1289-94.
15. Vecht, C.J., et al., *Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?* Ann Neurol, 1993. **33**(6): p. 583-90.
16. Chen, J.C., et al., *Stereotactic radiosurgery in the treatment of metastatic disease to the brain*. Neurosurgery, 2000. **47**(2): p. 268-79; discussion 279-81.

17. Feuvret, L., et al., [*Importance of radiotherapy in stereotactic conditions (radiosurgery) in brain metastasis: experience and results of the Hopital Pitie-Salpetriere Group*]. *Cancer Radiother*, 1998. **2**(3): p. 272-81.
18. Kim, D.G., et al., *Gamma knife radiosurgery for brain metastases: prognostic factors for survival and local control*. *J Neurosurg*, 2000. **93 Suppl 3**: p. 23-9.
19. Lorenzoni, J., et al., *Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(1): p. 218-24.
20. Matsuo, T., et al., *Dose optimization and indication of Linac radiosurgery for brain metastases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **45**(4): p. 931-9.
21. Petrovich, Z., et al., *Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery*. *J Neurosurg*, 2002. **97**(5 Suppl): p. 499-506.
22. Shehata, M.K., 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*, 2004. **59**(1): p. 87-93.
23. Andrews, D.W., 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*, 2004. **363**(9422): p. 1665-72.
24. Kondziolka, D., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **45**(2): p. 427-34.
25. Sperduto, P.W., *A review of stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases*. *Technol Cancer Res Treat*, 2003. **2**(2): p. 105-10.
26. Shaw, E., et al., *Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. **27**(5): p. 1231-9.
27. Shiau, C.Y., et al., *Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(2): p. 375-83.
28. Gill, S.S., et al., *Relocatable frame for stereotactic external beam radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **20**(3): p. 599-603.
29. Hall, E.J. and D.J. Brenner, *The radiobiology of radiosurgery: rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. **25**(2): p. 381-5.
30. Soffietti, R., et al., *Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases*. *J Neurooncol*, 2005. **75**(1): p. 31-42.

31. Kamath, R., et al., *Initial clinical experience with frameless radiosurgery for patients with intracranial metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(5): p. 1467-72.
32. Kwon, A.K., et al., *Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases*. Cancer, 2009. **115**(4): p. 890-8.
33. Manning, M.A., et al., *Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(3): p. 603-8.
34. V-Bergnier-Chastagner, *Evaluation de la radiothérapie fractionnée en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales de l'adulte: résultats cliniques et médicoéconomiques à 2 ans*. Cancer radiothérapie, 2008. **12**: p. 701.
35. Aoki, M., et al., *Clinical outcome of hypofractionated conventional conformation radiotherapy for patients with single and no more than three metastatic brain tumors, with noninvasive fixation of the skull without whole brain irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(2): p. 414-8.
36. Aoyama, H., et al., *Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(3): p. 793-800.
37. Ernst-Stecken, A., et al., *Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity*. Radiother Oncol, 2006. **81**(1): p. 18-24.
38. Tokuyue, K., et al., *Fractionated stereotactic radiotherapy of small intracranial malignancies*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(5): p. 989-94.
39. Lindvall, P., et al., *Hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy alone or in combination with whole-brain radiotherapy in patients with cerebral metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(5): p. 1460-6.
40. Gaspar, L.E., et al., *Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(4): p. 1001-6.
41. Du Sault, L.A., *Reoxygenation of tumors during fractionated radiotherapy*. Radiology, 1969. **92**(3): p. 626-8.
42. Milano, M.T., L.S. Constine, and P. Okunieff, *Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation*. Radiat Oncol, 2008. **3**: p. 36.
43. Brown, J.M. and A.C. Koong, *High-dose single-fraction radiotherapy: exploiting a new biology?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(2): p. 324-5.

44. Garcia-Barros, M., et al., *Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis*. Science, 2003. **300**(5622): p. 1155-9.
45. Schellinger, P.D., H.M. Meinck, and A. Thron, *Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases*. J Neurooncol, 1999. **44**(3): p. 275-81.
46. Hartmann, G.H., et al., *Precision and accuracy of stereotactic convergent beam irradiations from a linear accelerator*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **28**(2): p. 481-92.
47. Alexander, E., 3rd, et al., *Magnetic resonance image-directed stereotactic neurosurgery: use of image fusion with computerized tomography to enhance spatial accuracy*. J Neurosurg, 1995. **83**(2): p. 271-6.
48. Leksell, L., *The stereotaxic method and radiosurgery of the brain*. Acta Chir Scand, 1951. **102**(4): p. 316-9.
49. Chang, S.D., et al., *An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system*. Neurosurgery, 2003. **52**(1): p. 140-6; discussion 146-7.
50. Chavaudra, J. and A. Bridier, *[Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]*. Cancer Radiother, 2001. **5**(5): p. 472-8.
51. Baumert, B.G., et al., *A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(1): p. 187-94.
52. Nataf, F., et al., *Radiosurgery with or without A 2-mm margin for 93 single brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(3): p. 766-72.
53. Noel, G., et al., *Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control*. Radiother Oncol, 2003. **68**(1): p. 15-21.
54. Shaw, E.G., R.J. Coffey, and R.P. Dinapoli, *Neurotoxicity of Radiosurgery*. Semin Radiat Oncol, 1995. **5**(3): p. 235-245.
55. Flickinger, J.C., D. Kondziolka, and L.D. Lunsford, *Radiobiological analysis of tissue responses following radiosurgery*. Technol Cancer Res Treat, 2003. **2**(2): p. 87-92.
56. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(3): p. 205-16.
57. Aoyama, H., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial*. Jama, 2006. **295**(21): p. 2483-91.

58. Li, J., et al., *Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(1): p. 64-70.
59. Rades, D., et al., *Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis*. Eur J Cancer, 2009. **45**(3): p. 400-4.
60. DeAngelis, L.M., J.Y. Delattre, and J.B. Posner, *Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases*. Neurology, 1989. **39**(6): p. 789-96.
61. Welzel, G., et al., *Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(5): p. 1311-8.
62. Chang, E.L., et al., *A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone*. Neurosurgery, 2007. **60**(2): p. 277-83; discussion 283-4.
63. Patchell, R.A., et al., *Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial*. Jama, 1998. **280**(17): p. 1485-9.
64. Aoyama, H., 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, 2007. **68**(5): p. 1388-95.
65. Regine, W.F., 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, 2002. **52**(2): p. 333-8.
66. Sperduto, P.W., et al., *A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(2): p. 510-4.
67. Ewend, M.G., et al., *Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(12): p. 3637-41.
68. Dagneu, E., et al., *Management of newly diagnosed single brain metastasis using resection and permanent iodine-125 seeds without initial whole-brain radiotherapy: a two institution experience*. Neurosurg Focus, 2007. **22**(3): p. E3.
69. Rogers, L.R., et al., *Results of a phase II trial of the GliSite radiation therapy system for the treatment of newly diagnosed, resected single brain metastases*. J Neurosurg, 2006. **105**(3): p. 375-84.

70. Soltys, S.G., et al., *Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(1): p. 187-93.
71. Gutierrez, A.N., et al., *Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **69**(2): p. 589-97.
72. Shaw, E.G., et al., *Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life*. J Clin Oncol, 2006. **24**(9): p. 1415-20.
73. Verger, E., et al., *Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(1): p. 185-91.
74. Meyers, C.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, 2004. **22**(1): p. 157-65.
75. Shaw, E., et al., *RSR13 plus cranial radiation therapy in patients with brain metastases: comparison with the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Brain Metastases Database*. J Clin Oncol, 2003. **21**(12): p. 2364-71.

NOM : **MERVOYER**

PRENOM : **Augustin**

RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNEE EN CONDITIONS
STEREOTAXIQUES DES METASTASES CEREBRALES DE L'ADULTE.

ETUDE RETROSPECTIVE NANTAISE DE 54 PATIENTS.

RESUME

Cette étude rétrospective étudie la place de la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques dans la prise en charge des métastases cérébrales de l'adulte.

Nous avons suivi 54 patients (75 métastases cérébrales) traités sous l'appareil Novalis pour 1 à 3 métastases cérébrales à la dose de 33 Gy à l'isocentre (7,7 Gy sur l'isodose 70 %).

Le taux de contrôle local à un an est de 71,1%. La médiane de survie globale est à 9,1 mois. En analyse univariée, seule la présence de métastases extra-cérébrales ressort comme facteur pronostique pour le contrôle cérébral à distance et la survie globale.

Les taux de complications aiguës étaient de 11% (grade 3-4) et chronique de 6 %.

Cette étude confirme l'efficacité et la bonne tolérance du traitement par radiothérapie hypofractionnée chez les patients avec une à trois métastases cérébrales.

MOTS-CLES : Radiothérapie, Hypofractionnée, Stéréotaxique, Novalis, Métastases cérébrales
