



UNIVERSITE DE LILLE 2 : DROIT ET SANTE

## **Faculté de Médecine Henri Warembourg**

Année: 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**RE-IRRADIATION STEREOTAXIQUE ROBOTISEE PAR CYBERKNIFE<sup>®</sup> DES RECHUTES  
OLIGO-METASTATIQUES CEREBRALES : EVALUATION RETROSPECTIVE DE  
L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE CHEZ 58 PATIENTS ET 87 LESIONS**

Présentée et soutenue publiquement

Le **24 Avril 2017** à 18H00 heures

au Pôle Formation

**Par *Fatima MENIAI-MERZOUKI***

---

### **JURY**

#### **Président:**

**Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU**

#### **Assesseurs:**

**Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU**

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO**

**Monsieur le Professeur Nicolas REYNS**

**Madame le Docteur Raphaëlle MOUTTET-AUDOUARD**

#### **Directeur de Thèse:**

**Madame le Docteur Raphaëlle MOUTTET-AUDOUARD**

---

## **AVERTISSEMENTS**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des Figures

- 
- Figure 1** (A) Cascade métastatique ; (B) Extravasation des CTC la couche endothéliale à travers la BHE (36)
- Figure 2** (A) Patient atteint d'une MC d'un cancer du sein, image T1 gado immédiatement après SRS, (B) 5 mois après SRS, (C) 9 mois après SRS, (D) IRM de perfusion a montré une augmentation du rCBV dans la région pariétale (E) image illustrant un adénocarcinome typique dans un tissu nécrotique(41).
- Figure 3** Récidive tumorale illustrée en spectroscopie Monovoxel, ratio Cho/NAA à 2.3 (44).
- Figure 4** Irradiation encéphalique en totalité (IET)
- Figure 5** Photographie du système Cyberknife® (93)
- Figure 6** Accélérateur compact miniaturisé
- Figure 7** Collimateurs de différents diamètres
- Figure 8** Cible intra-crânienne en 6D-Skull
- Figure 9** Faisceaux non coplanaires non iso-centriques vu en 3 plans
- Figure 10** Aspect histologique de RN après traitement de MC par SRS, surexpression VEGF en immunohistochimie en péri-nécrotique (137))
- Figure 11** Physiopathologie de la RN et différentes Hypothèses (141)
- Figure 12** Recalage TDM-IRM. b : Microfaisceaux non coplanaire. c : Contention de la tête par un masque thermoformé 3 points
- Figure 13** Type de rechute métastatique cérébrale après la primo-irradiation chez 58 patients
- Figure 14** Topographie des récives des Métastatiques Cérébrales
- Figure 15** Schémas de prescription de dose et de fractionnement utilisés lors de la ré-irradiation stéréotaxique
- Figure 16** Incidence des toxicités aiguës après ré-irradiation stéréotaxique
- Figure 17** Toxicités aiguës selon les grades des symptômes
- Figure 18** Incidence de radionécrose après ré-irradiation
- Figure 19** Survie Globale chez tous les patients après la 1ère irradiation cérébrale, estimée selon la méthode de Kaplan Meier
- Figure 20** Survie sans progression chez tous les patients après la 1 ère irradiation cérébrale, estimée selon Kaplan Meier
- Figure 21** Survie globale chez tous les patients après ré irradiation stéréotaxique cérébrale Estimée selon Kaplan Meier
- Figure 22** Survie globale chez tous les patients après ré irradiation stéréotaxique cérébrale selon le statut de la maladie extra-cérébrale, estimée selon la méthode de Kaplan Meier
- Figure 23** Survie spécifique chez tous les patients estimée selon la méthode de Kaplan-Meier
- Figure 24** Causes de décès chez les 34 patients
- Figure 25** Survie sans progression globale chez tous les patients estimée selon la méthode de Kaplan-Meier
-

---

**Figure 26** Survie sans progression chez tous les patients après ré irradiation stéréotaxique cérébrale selon le score PS, estimée selon la méthode de Kaplan Meier

**Figure 27** Survie sans progression locale et régionale chez tous les patients estimée selon la méthode de Kaplan-Meier

**Figure 28** Survie sans progression locale chez tous les patients traités par ré-irradiation selon le statut de la maladie extra-cérébrale estimée par la méthode Kaplan-Meier

**Figure 29** Temps jusqu'à progression local et régional chez tous les patients estimé par la méthode Kaplan Meier

**Figure 30** Temps jusqu'à progression locale chez les patients Traités par 36Gy/fr versus 27 Gy/3 fractions Estimé par la méthode Kaplan Meier

**Figure 31** Temps jusqu'à progression locale chez les patients Traités par 36Gy/fr versus 27 Gy/3 fractions estimé par la méthode Kaplan Meier (p=0.54)

**Figure 32** Temps jusqu'à progression locale chez les patients Traités par 36Gy/fr versus 27 Gy/3 fractions estimé par la méthode Kaplan Meier

---



## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1</b>	Etudes et essais publiés sur la prise en charge initiale des MCs par chirurgie seule versus chirurgie-IET (1)
<b>Tableau 2</b>	Quelques séries de chirurgie de rattrapage des MCs
<b>Tableau 3</b>	Séries publiées de ré irradiation de MC par IET Adapté d'après GUO & al (91)
<b>Tableau 4</b>	Essais de phase III et méta-analyse publiés sur l'association SRS+IET versus SRS seule
<b>Tableau 5</b>	Différentes études sur le RTS des cavités opératoires, adaptées selon Scheilter-Ring et al (108)
<b>Tableau 6</b>	Synthèse des études cliniques avec différents traitements systémiques et des thérapies ciblées utilisés dans le cancer du sein avec des métastases cérébrales, suivant Lambardi & al (131)
<b>Tableau 7</b>	Synthèse des études cliniques avec différents traitements systémiques et thérapies ciblées utilisés dans des métastases cérébrales d'un primitif pulmonaire, adapté de Lambardi & al. (144)
<b>Tableau 8</b>	Synthèse des études cliniques avec différents traitements systémiques et immunothérapie utilisés dans le mélanome avec des métastases cérébrales, suivant Lambardi & al (144)
<b>Tableau 9</b>	Contraintes de doses utilisées dans le département de Radiothérapie au Centre Oscar Lambret
<b>Tableau 10</b>	Caractéristiques des patients
<b>Tableau 11</b>	Caractéristiques cliniques des patients
<b>Tableau 12</b>	Caractéristiques Moléculaires des Différentes Histologies du Primitif
<b>Tableau 13</b>	Caractéristiques Lésionnelles
<b>Tableau 14</b>	Caractéristiques des différents traitements
<b>Tableau 15</b>	Caractéristiques dosimétriques de la Primo-irradiation
<b>Tableau 16</b>	Doses Biologiques effectives des cibles ré irradiées (BED Gy10) et du tissu cérébral (BED Gy3) selon les différents schémas de doses et de fractionnements
<b>Tableau 17</b>	Dose cumulée équivalente en 2Gy après ré-irradiation par différents schémas de doses et de fractionnements
<b>Tableau 18</b>	Données dosimétriques de la ré-irradiation stéréotaxique
<b>Tableau 19</b>	Caractéristiques dosimétriques médianes et moyenne des OAR en Gray
<b>Tableau 20</b>	Evaluation de la réponse après ré-irradiation
<b>Tableau 21</b>	Réponse morphologique après différents schémas de RTSH
<b>Tableau 22</b>	Caractéristiques cliniques des patients ayant présenté une Radionécrose
<b>Tableau 23</b>	Caractéristiques lésionnelles et dosimétriques chez les patients ayant présenté une Radionécrose
<b>Tableau 24</b>	Caractéristiques dosimétriques des patients ayant présentés une RN
<b>Tableau 25</b>	Taux de survies globale et survie sans progression à 6-12 mois chez les 58 patients
<b>Tableau 26</b>	Facteurs pronostics de survie globale en analyse multivariée
<b>Tableau 27</b>	Facteurs pronostics de survie sans progression en analyse multivariée
<b>Tableau 28</b>	Facteurs pronostics de survie sans progression locale en analyse multivariée

---

<b>Tableau 29</b>	<b>Facteurs pronostics de survie sans progression régionale en analyse multivariée</b>
<b>Tableau 30</b>	Evaluation du temps jusqu'à la progression chez les 58 patients
<b>Tableau 31</b>	Facteurs pronostics et temps jusqu'à progression locale en analyse multivariée
<b>Tableau 32</b>	Données de SG et du TTP cérébral chez les patients ré-irradiés à la dose de 4Gy×9 fr versus 9Gy×3 fr
<b>Tableau 33</b>	Données de SG et du TTP cérébral chez les patients traités selon le type de lésions ré-irradiées
<b>Tableau 34</b>	Principales études publiées sur la ré-irradiation en condition stéréotaxique des rechutes des métastases cérébrales
<b>Tableau 35</b>	Caractéristiques des patients dans les différentes études publiées
<b>Tableau 36</b>	Caractéristiques tumorales dans les différentes séries publiées
<b>Tableau 37</b>	Caractéristiques de la ré-irradiation stéréotaxique dans les études publiées
<b>Tableau 38</b>	Caractéristiques des survies et du contrôle local et régional dans les différentes séries publiées
Tableau 39	Caractéristiques des toxicités aiguës et tardives dans les différentes études sur la ré-irradiation stéréotaxique des rechutes métastatiques cérébrales
Tableau 40	Classification RPA
Tableau 41	Classification DS-GPA
Tableau 42	Médiane de survie selon le DS-GPA et la localisation de la tumeur primitive
<b>Tableau 43</b>	Grades de toxicités selon la classification du NCI-CTCAE-version 4.0

---

## Liste des abréviations

<b>BHE</b>	<b>Barrière Hémato-Encéphalique</b>
<b>BED</b>	Dose biologique effective
<b>CBNPC</b>	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
<b>CPC</b>	Cancer à Petites Cellules
<b>CTC</b>	Cellules Cancéreuses Circulantes
<b>CTV</b>	Volume Cible anatomo-Clinique
<b>DRR</b>	Digitally Reconstructed Radiography
<b>DS-GPA</b>	Graded Prognostic Assessment
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>RO</b>	Récepteurs aux Oestrogènes
<b>EQD2 Gy</b>	Dose équivalente en 2 Gy
<b>FCP</b>	Fosse Cérébrale Postérieur
<b>GPA</b>	Graded Prognostic Assessment
<b>GTV</b>	Volume Tumoral Macroscopique
<b>HER2</b>	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
<b>HTIC</b>	Hypertension Intra-Crânienne
<b>IET</b>	Irradiation Encéphalique en Totalité
<b>IGRT</b>	Radiothérapie Guidée par Image
<b>IPC</b>	Irradiation Prophylactique Cérébrale
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>MC</b>	Métastase Cérébrale
<b>OAR</b>	Organes à risques
<b>PS</b>	Performance Status
<b>PTV</b>	Volume Cible Prévisionnel
<b>QUANTEC</b>	Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>RTCS</b>	Radiothérapie en Condition Stéréotaxique
<b>RP</b>	Récepteurs à la Progestérone
<b>RPA</b>	Recursive Partitioning Analysis
<b>RTOG</b>	Radiation Theray Oncology Group
<b>RTSH</b>	Radiothérapie Stéréotaxique Hypo-Fractionnée
<b>SG</b>	Survie Globale
<b>SRS</b>	Radiochirurgie
<b>SSP</b>	Survie Sans Progression
<b>TEP-18-FDG</b>	Tomographie par Emission de Positons au 18 Fluoro-Desoxy-Glucose
<b>TEP-18F--DOPA</b>	Tomographie par Emission de positons à la 6-fluoro-(18F)-Ldihydroxyphénylalanine
<b>TTP</b>	Time To Progression
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelium Growth Factor

<b>RESUME</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>11</b>
<b><i>I. Epidémiologie des métastases cérébrales</i></b>	<b>12</b>
i. Incidence	12
ii. Facteurs démographiques	13
iii. Topographie des métastases cérébrales	13
iv. Cancers primitifs et incidence des métastases cérébrales	13
<b><i>II. Physiopathologie et biologie des métastases cérébrales</i></b>	<b>16</b>
<b><i>III. Diagnostic des métastases cérébrales</i></b>	<b>19</b>
i. Présentation clinique	19
ii. Imagerie des métastases cérébrales	19
<b><i>IV. Métastases Cérébrales et Facteurs Pronostics</i></b>	<b>24</b>
<b><i>V. Prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales</i></b>	<b>25</b>
i. Traitements Symptomatiques	25
ii. Chirurgie des métastases cérébrales	26
1. Chirurgie initiale	26
2. Chirurgie de rattrapage en cas de récives	28
iii. Radiothérapie conformationnelle des métastases Cérébrales	30
1. Irradiation encéphalique en totalité initiale	30
2. Ré-irradiation encéphalique en totalité de rattrapage en cas de récives	31
iv. Radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales	34
1. Prise en charge initiale par Radiothérapie Stéréotaxique	40
a) Radio chirurgie stéréotaxique des métastases cérébrales	40

b)	Radiothérapie stéréotaxique Hypo-fractionnée des métastases cérébrales	41
c)	Radiothérapie stéréotaxique des cavités opératoires	42
2.	Ré irradiation stéréotaxique de rattrapage des MC en cas de récurrences	45
a)	Tolérance cérébrale et ré irradiation	45
b)	SRC de Rattrapage	47
c)	RSTH	49
d)	Toxicités	49
v.	Chimiothérapie et métastases cérébrales	53
vi.	Thérapies ciblées et métastases cérébrales	54
<b>VI.</b>	<b><i>Contexte et Objectif de l'étude</i></b>	<b>57</b>
	<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>58</b>
<b>I.</b>	<b><i>Population</i></b>	<b>58</b>
<b>II.</b>	<b><i>Critères d'inclusion</i></b>	<b>58</b>
<b>III.</b>	<b><i>Critères de non inclusion</i></b>	<b>59</b>
<b>IV.</b>	<b><i>Méthode d'Observation</i></b>	<b>59</b>
<b>V.</b>	<b><i>Recueil des Données</i></b>	<b>59</b>
<b>VI.</b>	<b><i>Technique et Planification du Traitement</i></b>	<b>62</b>
<b>VII.</b>	<b><i>Evaluation de la réponse et des toxicités</i></b>	<b>66</b>
<b>VIII.</b>	<b><i>Analyses Statistiques</i></b>	<b>67</b>
	<b>RESULTATS</b>	<b>69</b>
<b>I.</b>	<b><i>Caractéristiques des Patients</i></b>	<b>69</b>
<b>II.</b>	<b><i>Caractéristiques Cliniques et Moléculaires</i></b>	<b>69</b>
<b>III.</b>	<b><i>Caractéristiques Lésionnelles</i></b>	<b>74</b>
<b>IV.</b>	<b><i>Traitements</i></b>	<b>77</b>

i.	Traitements Oncologiques	77
ii.	Chirurgie	77
iii.	Radiothérapie Antérieure	77
<b>V.</b>	<b><i>Ré-irradiation Stéréotaxique des Rechutes Métastatiques Cérébrales</i></b>	<b>80</b>
i.	Données Dosimétrique	82
ii.	Evaluation de la Réponse Morphologique et Contrôle Local	86
iii.	Evaluation de la Réponse Clinique	88
<b>VI.</b>	<b><i>Toxicités</i></b>	<b>88</b>
i.	Toxicités Aigues	88
ii.	Toxicités Tardives	90
<b>VII.</b>	<b><i>Analyse des Survies</i></b>	<b>94</b>
i.	Analyse de Survie depuis la primo irradiation Cérébrale	94
ii.	Analyse de Survie globale depuis la ré-irradiation stéréotaxique et facteurs pronostics	95
iii.	Survie Globale	96
iv.	Survie Spécifique – Décès Neurologique par Progression Cérébrale	99
v.	Survie sans progression	100
<b>VIII.</b>	<b><i>Analyse du temps jusqu'à progression</i></b>	<b>105</b>
i.	Temps jusqu'à progression Locale	106
ii.	Temps jusqu'à progression Cérébrale Régionale	107
<b>IX.</b>	<b><i>Analyse du temps jusqu'à progression selon le schéma de Fractionnement</i></b>	<b>108</b>
<b>X.</b>	<b><i>Analyse du temps jusqu'à progression selon le type de Lésion Ré-irradiée</i></b>	<b>110</b>
	<b>DISCUSSION</b>	<b>112</b>
<b>I.</b>	<b><i>Synthèse des résultats de l'étude</i></b>	<b>112</b>
<b>II.</b>	<b><i>Comparaison de notre étude aux données de la littérature</i></b>	<b>114</b>
<b>III.</b>	<b><i>Caractéristiques des Patients</i></b>	<b>116</b>
<b>IV.</b>	<b><i>Caractéristiques Tumorales</i></b>	<b>119</b>

<i>V. Prise en charge thérapeutique et contrôle local</i>	123
<i>VI. Survies et facteurs pronostics</i>	128
<i>VII. Toxicités Aiguës et tardives</i>	131
<i>VIII. Limites et intérêt de l'étude</i>	137
<b>CONCLUSION</b>	138
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	139
<b>ANNEXE</b>	154
<b>ANNEXE 1: Performance Status selon Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</b>	154
<b>ANNEXE 2: Scores pronostiques (issues du référentiel ANOCEF 2014)</b>	155
<b>ANNEXE 3 : Toxicités selon la classification du NCI-CTCAE.V.4</b>	157

## RESUME

**Contexte :** L'incidence des métastases cérébrales apparaît en augmentation. La stratégie optimale dans la prise en charge des rechutes métastatiques cérébrales après une primo irradiation n'est pas bien établie. Quelques études ont montré que la ré-irradiation stéréotaxique est une option faisable après l'échec d'une primo irradiation cérébrale. L'objectif de cette étude est d'évaluer rétrospectivement le contrôle local et la survie, ainsi que la tolérance après une ré-irradiation stéréotaxique robotisée par Cyberknife® des rechutes oligo-métastatiques cérébrales survenant dans un territoire précédemment irradié.

**Matériels et Méthodes :** Entre Mars 2009 et Avril 2016, 87 lésions en récurrence locale et/ou régionale, chez 58 patients d'âge médian de 59 ans ont été retraités au Centre Oscar Lambret de Lille par ré-irradiation stéréotaxique robotisée après un primo traitement par une irradiation encéphalique totale dans 62% des cas, une radio-chirurgie dans 19% des cas et une radiothérapie stéréotaxique hypo fractionnée dans 14% des cas. L'intervalle médian entre la primo irradiation et la ré-irradiation stéréotaxique était de 13.4 mois. La dose médiane de prescription était de 27Gy (10-36) avec un nombre de fractions médian de 3 (1-9) sur l'isodose 80%. Le volume médian des cibles traitées était de 7.27cc (0.16-80.67).

**Résultats :** Après un suivi médian de 16.4 mois (1.8-38 mois), le taux de contrôle local brut est de 72%, le taux de contrôle cérébral régional est de 67.3%. La médiane de la survie globale après ré irradiation est de 11.1 mois. La médiane de la survie sans progression est de 5.6 mois. En analyse multivariée, le seul facteur qui conditionne significativement une meilleure survie globale est le statut contrôlé de la maladie extra-cérébrale au moment du diagnostic de la rechute cérébrale ( $p=0.046$ ), le seul facteur pronostic retrouvé significativement associé à une meilleure survie sans progression est le score PS 0-1 ( $p=0.017$ ). Un temps jusqu'à progression local plus long est significativement associé à une dose cumulée équivalente plus élevée ( $P=0.036$ ). Au moment de l'analyse des données, 34 patients sont décédés dont 7 par progression cérébrale locale et 2 par méningite carcinomateuse. Neufs patients ont présenté au moins une toxicité aiguë de grade 2, nous avons noté une toxicité de grade 3 chez 2 patients. Six lésions (6.8%) chez six patients (10.3%) ont présenté une radionécrose (RN) après un délai médian de 7.3 mois (6.1-10.5 mois). La RN a été confirmée par analyse anatomopathologique chez un seul patient. En analyse uni-variée la survenue de radionécrose est significativement associée à une dose équivalente cumulée plus élevée ( $p=0.026$ ).

**Conclusion :** Nous pouvons considérer que les résultats obtenus dans cette série après ré-irradiation stéréotaxique par Cyberknife® sont satisfaisants, en termes de contrôle local avec une toxicité acceptable grâce à une meilleure épargne des organes à risques, dans ce contexte de maladie oligo-métastatique cérébrale récidivante. Cette option peut être proposée aux patients avec un PS 0-1 et une maladie extra-cérébrale contrôlée. Des études prospectives sont indispensables pour confirmer ces résultats. Toutefois, il semble nécessaire d'établir des recommandations de prescription de doses et de fractionnement afin d'harmoniser les pratiques de ré-irradiation stéréotaxique des métastases cérébrales.



# **PARTIE 1 : GENERALITES**

## Introduction

Le cerveau est un site métastatique commun à la plupart des cancers. Chez l'adulte, les métastases cérébrales sont environ dix fois plus fréquentes que les tumeurs cérébrales primitives. Approximativement, 20 % à 40 % des patients atteints d'un cancer solide développeront des métastases cérébrales MC(s). Cette incidence ne cesse d'augmenter du fait de l'allongement de l'espérance de vie des patients (2). La dissémination métastatique cérébrale n'est pas un phénomène aléatoire. Il existe un réel tropisme cérébral pour certaines tumeurs primitives. Les principaux cancers solides concernés sont les cancers du poumon et du sein, ils représentent plus de 50 % des tumeurs primitives à l'origine de MC(s) (3). En absence de traitement, le pronostic des MC(s) est réservé avec une survie globale estimée entre 1 à 3 mois selon les séries (4).

En effet, les avancées de l'imagerie à visée diagnostique et le développement de nouvelles thérapies systémiques en cancérologie ont conduit à un meilleur contrôle de la maladie extra-cérébrale et à l'allongement de la survie des patients. Toutefois, cette augmentation de l'espérance de vie des patients s'accompagne d'une augmentation du risque de développer des métastases en l'occurrence cérébrales.

La prise en charge initiale de la maladie métastatique cérébrale a connu un changement considérable au cours de ces dix dernières années, elle a ainsi modifié de façon significative le pronostic des patients. La chirurgie reste le traitement de référence pour les MC(s) solitaires. L'irradiation encéphalique en totalité (IET) demeure le standard pour les métastases cérébrales multiples (5). Cependant, la radiothérapie en condition stéréotaxique est de plus en plus recommandée chez des patients sélectionnés. En effet, cette technique permet d'éviter la survenue de toxicité neurocognitive tardive liée à l'IET, tout en assurant un bon contrôle local.

De principe, les indications de ces différents traitements sont discutées en équipe pluridisciplinaire. Néanmoins, il n'existe pas de standard thérapeutique pour les patients en situation de récurrence métastatique cérébrale qu'elle que soit la prise en charge initiale. Plusieurs options sont proposées dans cette situation clinique, sans méconnaître que le plus souvent les patients décèdent dans les suites d'une progression extra-cérébrale de la maladie et non pas de leurs MC(s).

## *I. Epidémiologie des métastases cérébrales*

### *i. Incidence*

L'incidence des MC(s) a longtemps été sous-estimée, alors qu'en réalité elle ne cesse d'augmenter. Ce phénomène serait dû à un meilleur contrôle de la maladie extra-cérébrale et à l'allongement de la survie des patients par des thérapies ciblées et de nouvelles chimiothérapies, qui traversent insuffisamment bien la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour empêcher que le cerveau devienne un site sanctuaire pour les cellules cancéreuses. Dans la plus grande série autopsique incluant 10 916 patients, le taux d'incidence est de 8,7 % (6). Dans deux autres cohortes de patients, une incidence est reportée de 8.5 % à 9.6 % (7)(8). Dans une vaste étude de cohorte suédoise, menée sur 50 528 patientes atteintes de cancer du sein, il a été montré une augmentation de 44 % du risque d'admission avec des métastases cérébrales chez les patientes diagnostiquées entre 2004-2006 versus 1.4 % pour la période 1998-2000 (2).

## ii. Facteurs démographiques

### 1. Sexe

Le sexe ratio est de 1. Chez l'homme, les MC(s) sont le plus souvent d'origine pulmonaire, alors que chez la femme, elles sont souvent secondaires à un cancer du sein.

### 2. Age

Plus de 60% des patients atteints de MC(s) ont entre 50 et 70 ans, la fréquence décroît après 70 ans (9).

## iii. Topographie des métastases cérébrales

Les MC sont localisées à l'étage supra-tentorielle dans près de 85% des cas. Dans 10%-15%, elles ont des localisations cérébelleuses et entre 3%-5%, elles sont localisées au niveau du tronc cérébral (10).

## iv. Cancers primitifs et incidence des MC(s)

Par ordre décroissant de fréquence, les MC(s) proviennent d'un cancer du poumon dans 50%-60%, d'un cancer du sein dans 15% à 20%. Le mélanome est à l'origine de MC(s) dans 5%-10% des cas et les cancers de l'appareil digestif dans 4% à 6% des cas (11).

### 1. Cancer du poumon

Les cancers du poumon sont la cause la plus fréquente de MC(s) chez l'homme et la seconde chez la femme. Souvent les adénocarcinomes et les carcinomes à petites cellules sont les deux types histologiques, à l'origine des MC(s). L'intervalle médian entre le moment du diagnostic initial et la survenue des MC(s) est plus court dans les cancers du poumon ; il se situe entre 6 et 9 mois (12).

Au bilan initial, 10% des CPC ont déjà des MC(s), avec un taux qui atteint 80% après deux ans de survie (13). L'envahissement ganglionnaire a été corrélé avec un potentiel métastatique cérébral plus élevé (14). La médiane de survie en présence de MC(s) est de 3 à 4 mois pour le CPC et de 4 à 16 mois pour le CBNPC (15). Dans une série de 91 cas de MC(s) solitaires chez des patients atteints d'un CBNPC, 59% des patients décèdent à la suite d'une progression de la tumeur pulmonaire (16). L'incidence de MC(s) chez les patients atteints de CBNPC varie en fonction du statut mutationnel de la tumeur primitive. Dans les CBNPC mutés (EGFR), l'incidence est plus élevée que chez les patients avec un phénotype EGFR sauvage (17). Certaines données ont montré qu'un statut EGFR muté dans le CBNPC en présence de MC été associé à une meilleure survie de l'ordre de 14.5 contre 7.6 mois pour EGFR sauvage et indépendamment du nombre de MC(s), de l'âge et du statut de la maladie extra crânienne (17).

## 2. Cancer du sein

Le cancer du sein constitue la première cause de MC(s) chez la femme. Elles surviennent tardivement entre 2 à 3 ans après le diagnostic initial (18).

L'incidence des métastases cérébrales varie en fonction du sous-type histologie et moléculaire. En effet, elle est de 25% à 46% dans le sous-type triple négatif (19). Dans une analyse rétrospective multicentrique récente portant sur 383 patients atteints de cancer du sein avec des MC(s), il a été montré que le sous-type tumoral est un facteur pronostic significatif (20).

Ainsi, la survie médiane des patientes avec MC(s) et présentant les sous-types : basal (triple négatif), luminal A (ER / PR positif / HER2 négatif), HER2 positif / ER / PR négatif et luminal B (triple positif) est respectivement de 7.3, 10, 17.9 et 22.9 mois (20). 15% à 20% des cancers du sein sur-expriment la protéine HER2. De plus, 50% des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (HER2+) développeront de façon continue des MC(s) au cours du temps. Ce qui va expliquer l'augmentation de l'incidence des MC(s) dans ce sous-groupe, ainsi elle est estimée entre 25% et 41% (21). Il a été également rapporté une meilleure réponse des MC(s) à un traitement par radiochirurgie (SRS) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (HER2+) (22).

### 3. Mélanome Malin

Le mélanome constitue une cause fréquente de MC(s). Le mélanome malin est connu pour son affinité cérébrale et sa radiorésistance. Le délai moyen entre le diagnostic initial du mélanome et celui des MC(s) est de 3.7 ans (23). Dans 10% des cas, le mélanome primitif n'est pas retrouvé. Les MC(s) sont multiples dans 75% des cas et hémorragiques dans 30% des cas (24)(25). Avant l'arrivée des thérapies ciblées, le taux de survie à 5 ans était de l'ordre de 3%. Depuis l'utilisation de l'immunothérapie par *Ipilimumab* chez des patients sélectionnés, il a été noté une amélioration des médianes de survie globale qui peuvent varier entre 4 à 8.3 mois (26).

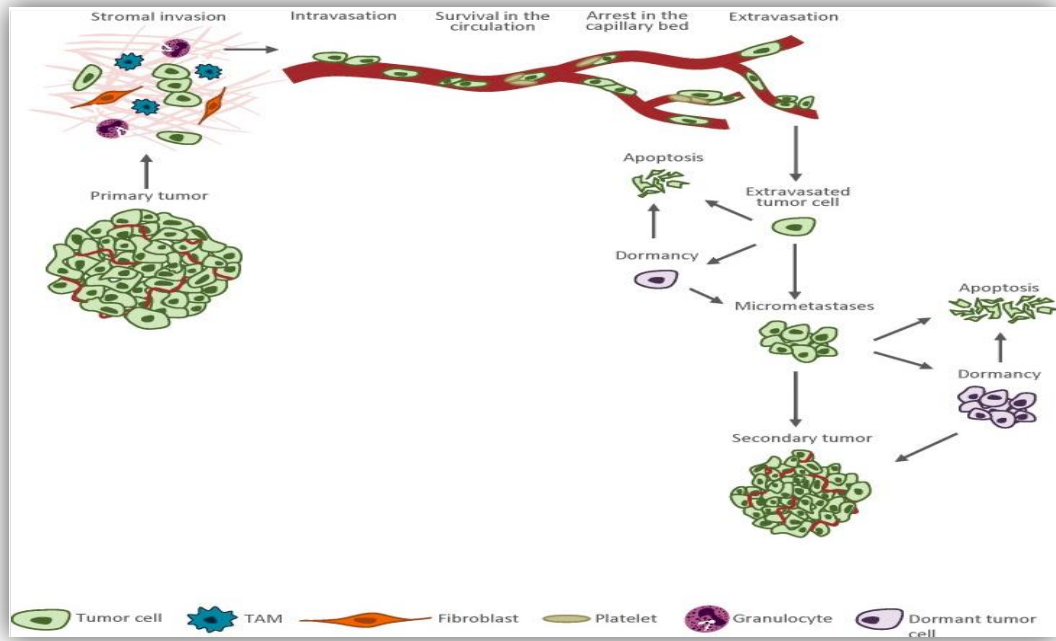
## II. Physiopathologie et biologie des MCs

Moins de 0.02% de Cellules Cancéreuses Circulantes (CTC) ont un potentiel de se transformer en métastases (27). Cependant, même avec un aussi faible potentiel métastatique des cellules cancéreuses, il a été supposé que certaines CTC ont la capacité de développer rapidement des métastases (27).

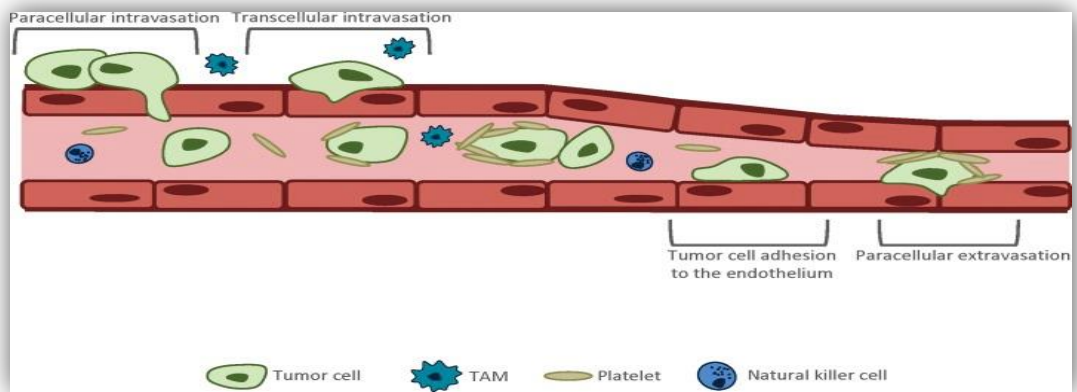
Le développement de MC(s) dans le cerveau n'est pas un phénomène aléatoire, il existe une réelle sélectivité pour certaines cellules tumorales primitives. En raison du statut 'sanctuaire' du cerveau, les cellules tumorales échappent à travers cette BHE, insuffisamment permissive aux traitements systémiques cytotoxiques (28). Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce tropisme cérébral. Celle de *Paget* 'seed and soil' part du postulat que la cellule qui s'adapte au microenvironnement est à l'origine des métastases (29). Une autre hypothèse émise par *Ewing* explique que le risque métastatique est proportionnel au flux sanguin des organes, le cerveau étant un des organes richement vascularisé. Toutefois, bien que le cerveau soit richement vascularisé, il a été rapporté que la densité vasculaire au sein des MC(s) est souvent inférieure à celle de la région péri-tumorale (parenchyme cérébral normal) (30). Enfin, l'hypothèse du piégeage mécanique, qui stipule que l'arrêt de la cellule cancéreuse dans un organe est dû à des limitations de taille, dépendante du lit capillaire rencontré par la cellule tumorale. Cette hypothèse est peu défendue, car les cellules peuvent facilement se déformer et traverser des vaisseaux étroits (31). Classiquement, la cascade métastatique est décrite en trois étapes. Tout d'abord, il y a l'étape de 'la diffusion' des cellules tumorales à partir du site tumoral primitif, puis en second lieu vient 'L'extravasation' des cellules cancéreuses à travers la couche des cellules endothéliales de la BHE, pour enfin entrer dans le microenvironnement cérébral. Ce dernier constitue 'l'invasion'.

Cette extravasation peut être très rapide. Il a été rapporté qu'une cellule a mis 48 h pour extravaser la BHE contre 6h pour extravaser dans le foie et 16h pour extravaser dans le poumon (32). Cette extravasation est ainsi accomplie soit grâce à des facteurs de croissance tel que le facteur endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur 1-alpha, qui est dérivé de cellules stromales (SDF-1), soit en induisant une apoptose des cellules endothéliales pour favoriser la rétraction de la monocouche de cellules endothéliales (33). Les cellules vont s'adapter à ce nouveau microenvironnement pour pouvoir le coloniser en métastases complètes (34). Des études protéomiques et génomiques ont révélé que dans le cancer du sein, les cellules à l'origine de MC(s) surexpriment des enzymes impliquées dans l'oxydation du glucose. Cela présente un mécanisme d'adaptation à une production minimale d'espèces réactives d'oxygène (ROS), d'où leur résistance aux traitements (35). En outre, il est décrit qu'en présence de métastases cérébrales, l'intégrité de la BHE se trouve perturbée par des modifications d'interactions fonctionnelles entre les cellules gliales et les cellules endothéliales, ou bien entre les cellules gliales elles-mêmes. La **Figure 1** illustre les différentes étapes de la cascade métastatique ainsi que l'étape du franchissement de la barrière endothéliale de la BHE.





(A)



(B)

**Figure1:** (A) Cascade métastatique ; (B) Extravasation des CTC la couche endothéliale à travers la BHE(36)

### III. Diagnostic des métastases cérébrales

#### i. Présentation Clinique

La symptomatologie des MC(s) est d'installation brutale dans 50% des cas. Les signes d'appels les plus fréquents sont, les crises convulsives ou des manifestations pseudo-vasculaires. Dans l'autre moitié des cas, le début est progressif, les principaux symptômes sont : les céphalées (49%), les déficits moteurs focaux (30%), l'ataxie (21%), les troubles du langage (12%) et les troubles visuels et sensitifs (6%). Parfois, on retrouve des céphalées, des nausées et des vomissements évoquant une hypertension intracrânienne (HITC) (37). Une évaluation clinique initiale est nécessaire afin de définir les objectifs d'un traitement qui demeure principalement à visée symptomatique.

#### ii. Imagerie des métastases cérébrales

##### 1. IRM Cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) constitue l'examen de référence pour le diagnostic des MC(s). Cet examen permet de déterminer le nombre, la topographie, la taille des lésions mais également permet d'assurer un suivi régulier en post-thérapeutique. En cas de contre-indication de l'IRM, un scanner est réalisé. En cas de chirurgie, une IRM postopératoire doit être réalisée 24h à 48h, à la recherche d'un éventuel reliquat tumoral post-opératoire<sup>1</sup>.

##### 2. Protocole d'IRM dans le diagnostic et le suivi

Il est recommandé de réaliser les séquences suivantes : une séquence T1 sans injection de contraste, une séquence 3D, réalisée après injection de contraste, une séquence T2 et FLAIR à compléter parfois par des séquences de diffusion/perfusion. La séquence 3D présente un intérêt car elle permet la détection des lésions de petites tailles inférieures ou égales à 5mm (38). La séquence 3D-FLAIR, réalisée après injection du produit de contraste améliore la détection des métastases corticales de taille < 10 mm. De plus un hyper-signal du liquide cébrospinal sur le

---

<sup>1</sup> Recommandation de la Société Française de Radiologie

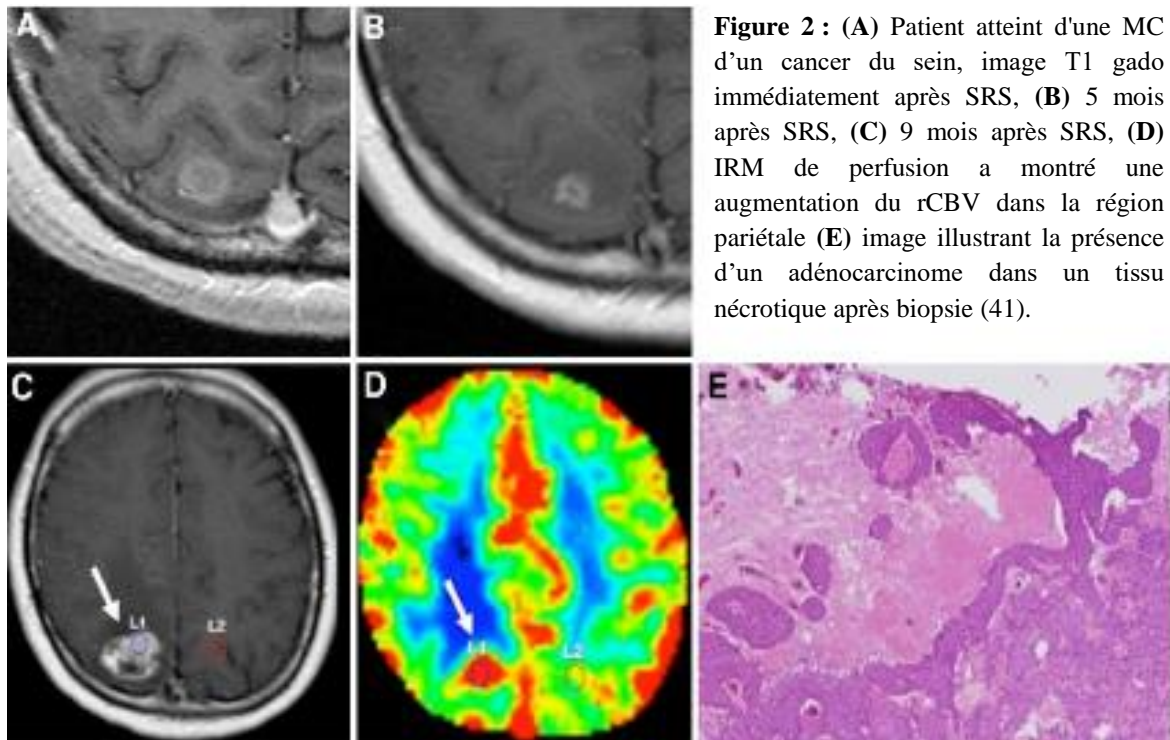
FLAIR est assez évocateur de métastases lepto méningées (39). Du fait de la dissémination hémotogène, les MC(s) prédominent à la jonction de la substance blanche-grise. La prise de contraste est la règle, sous forme nodulaire ou annulaire associée à un œdème vasogénique péri-lésionnel souvent très marqué

### 3. Le suivi

Les IRM(s) de surveillance doivent être réalisées avec un rythme régulier, idéalement dans le même centre et interprétées par le même radiologue et selon les mêmes modalités de réalisation. Après un traitement des MC(s) par RTS, la différenciation d'une vraie progression de la radionécrose (RN) avec les séquences standards d'IRM constitue un vrai challenge. Le diagnostic de RN est rendu difficile car peu d'études mettent en corrélation les données de l'imagerie et le résultat anatomo-pathologique en raison d'un faible taux de résection ou de biopsie.

### 4. IRM de diffusion/perfusion

Les séquences de diffusion reposent sur la détection des mouvements aléatoires de l'eau dans le parenchyme cérébral, en utilisant un coefficient de diffusion local. En effet, une hypercellularité est associée à une diminution de l'espace extra-cellulaire qui se traduit par une diminution du coefficient de diffusion de l'eau (ADC) et qui serait plus en faveur d'une progression tumorale (40). L'IRM de perfusion permet de caractériser la vascularisation de la tumeur, plusieurs outils sont utilisés en pratique tels que la mesure du volume sanguin cérébral relatif (rCBV). Il est supposé que ce facteur augmente en cas de récurrence tumorale. Ainsi, il a été constaté chez 27 patients traités pour MC(s) par SRS, un seuil optimal de rCBV de l'ordre de 2.1, les patients qui ont présenté une récurrence avaient un seuil de rCBV variant entre 2.1 et 10, contre un rCBV entre 0.39 et 2.57 en faveur d'une RN (41). L'utilisation de ce seuil permet d'obtenir une sensibilité de 100% et une spécificité de 95.2%. Sur cette base, le rCBV est devenu un outil intéressant pour la distinction entre RN et progression (**Figure 2**) (41).

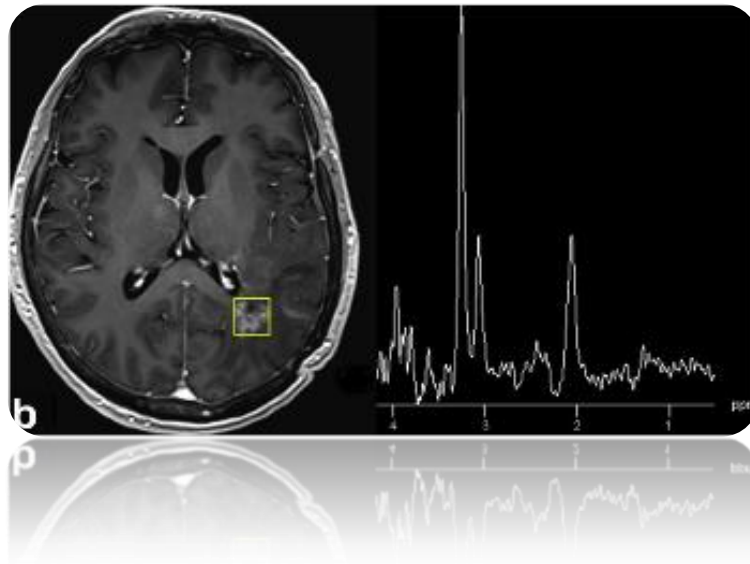


**Figure 2 :** (A) Patient atteint d'une MC d'un cancer du sein, image T1 gado immédiatement après SRS, (B) 5 mois après SRS, (C) 9 mois après SRS, (D) IRM de perfusion a montré une augmentation du rCBV dans la région pariétale (E) image illustrant la présence d'un adénocarcinome dans un tissu nécrotique après biopsie (41).

## 5. IRM Spectroscopique

L'imagerie spectroscopique de résonance magnétique permet d'étudier le métabolisme tumoral dans de très petits volumes 'voxels', les principaux composés étudiés sont : la choline, la N-acetyl aspartate (NAA), les neurotransmetteurs exprimés dans les neurones normaux, la créatinine et les lipides), les lactates (marqueurs de nécrose) sont également recherchés. L'analyse des données permet d'établir une cartographie de zone métaboliquement active qui sera matérialisée par un ensemble de pics spectraux correspondant aux composés suscités.

Un rapport Choline/NAA supérieur à 2 est reconnu pour être associé à des zones de prolifération cellulaire, ce qui pourrait prédire d'une progression tumorale et non pas d'une nécrose tumorale, un pic de lactates est associé à la présence de zones hypoxiques (42)(43) (**Figure 3** (44)).



**Figure 3** : Récidive tumorale illustrée en spectroscopie Monovoxel, ratio Cho/NAA à 2.3 (44).

## 6. TEP au 18 FDG et TEP aux acides aminés

La TEP au 18-FDG des tumeurs cérébrales a été la première application oncologique du TEP 18 FDG(45). L'absorption du 18 FDG est généralement augmentée dans les tumeurs .Toutefois, cet examen présente des limites en raison du taux élevé du métabolisme physiologique du glucose dans le tissu cérébral normal Ainsi, il n'est pas recommandé de l'utiliser comme moyen diagnostique des MC (s) La sensibilité et la spécificité de cet examen sont respectivement de 80% à 86% et de 40% à 94% (46). Le TEP 18 FDG reste également un examen très limité pour différencier une RN d'une vraie progression De plus, devant une nécrose radio induite l'absorption du 18 FDG peut être diminuée. (47)

D'autres radio-traceurs ont été utilisés tel que le carbone-11-méthyl-méthionine et 3-O-methyl-6-[18F] *fluoro-L-DOPA* (FDOPA). Ce dernier radio traceur a été évalué chez 81 patients dans une étude de Chen et al (48), selon un seuil de détection utilisé, une sensibilité de 96% et une spécificité de 100% sont obtenues. Une comparaison a été réalisée également avec la TEP-18-FDG, qui a permis de retrouver une sensibilité de 96% pour la F-DOPA TEP contre 61% pour la TEP-FDG (48). L'utilisation des TEP avec de nouveaux radio-traceurs semble être une approche prometteuse pour établir un diagnostic différentiel entre RN et progression, mais elles sont en cours d'évaluation (49)

#### IV. Métastases Cérébrales et Facteurs pronostics

Afin d'améliorer la prise en charge des patients, plusieurs facteurs pronostics ont été analysés. Le score RPA (Recursive Partitioning Analysis) du groupe RTOG a été proposé par *Gaspar & al* dans un essai qui a porté sur 1200 patients traités par radiothérapie externe (50).

Ce score classe les patients dans l'un des trois groupes pronostics, en fonction de l'âge, du score PS et du contrôle de la maladie extra-cérébrale. La survie est significativement différente entre les 3 groupes avec une médiane à 7.1 mois pour RPA1, 4.2 mois pour RPA 2 et 2.3 mois pour RPA3 (**Annexe 1**). Comme le groupe RPA 2 est hétérogène, d'autres études ont proposé d'autres scores pronostic pour mieux stratifier les patients en fonction de la survie attendue (50).

Un essai mené par *Lagerwaard et al* (51) sur une cohorte de 1292 patients atteints de métastases cérébrales rapporte une survie médiane de 3.4 mois. Dans cette étude, les facteurs associés à un bon pronostic sont : un bon score PS, une maladie tumorale systémique limitée, des niveaux normaux de LDH, un âge de moins de 70 ans et pas plus de deux métastases cérébrales. Cette étude a également montré un meilleur pronostic chez les patients atteints de métastases cérébrales secondaires à un cancer du sein, par rapport à ceux atteints de métastases cérébrales provenant d'autres histologies primitives (51). *Sperduto et al* (52) ont introduit un nouveau score d'évaluation pronostic gradué (GPA). Le GPA paraît aussi précis que le RPA. En outre, il est considéré comme étant le moins subjectif, le plus quantitatif, basé sur les données des essais randomisés.

Le GPA a été modifié en 2010 et a été mis à jour en 2012 pour devenir GPA spécifique (GS-GPA) avec plusieurs classes permettant au diagnostic des MC(s), provenant de diverses histologies tumorales primitives et permettant de prédire la survie des patients (52)(53) (**Annexe 2.3**).

#### *V. Prise en charge thérapeutique des métastases cérébrales*

Depuis l'ère du traitement symptomatique des MC(s) par corticothérapie, plusieurs modalités thérapeutiques ont été évaluées par de nombreuses études durant ces dernières années. Ainsi, une fois le diagnostic établi, la prise en charge des MC(s) peut nécessiter une résection chirurgicale, une radiothérapie cérébrale ou une combinaison des deux traitements.

En pratique, le choix de la stratégie est guidé par un ensemble de facteurs spécifiques liés au patient, aux caractéristiques de la métastase cérébrale et également à la maladie extra-cérébrale.

En outre, le profil des toxicités liées à chaque traitement doit être pris en considération.

##### *i. Traitements Médicaux à visé symptomatique*

Les corticostéroïdes sont les traitements les plus communément utilisés (28). Ils diminuent l'œdème cérébral péri-tumoral par différents mécanismes d'action, parfois le mannitol est utilisé chez les patients réfractaires aux stéroïdes (54).

Les patients qui présentent des symptômes neurologiques sont généralement traités par la dexaméthasone. La réponse à ce traitement est habituellement rapide avec plus de 80% d'amélioration dans les 3 à 4 jours après l'initiation du traitement (55). Il est assez souvent préconisé aux patients recevant une radiothérapie avec une dose élevée au départ, suivi d'une dégression progressive.

Les patients doivent être informés du risque d'aggravation des signes neurologiques tels que les céphalées et/ou des déficits neurologiques déjà existants. Cependant, Il ne faut pas méconnaître



les effets secondaires des stéroïdes à moyen et/ou à long terme, notamment chez les patients avec des comorbidités. Les patients asymptomatiques ne nécessitent généralement pas de corticostéroïdes et l'utilisation systématique de corticostéroïdes pendant la radiothérapie chez les patients asymptomatiques n'est pas recommandée.

Les anticonvulsivants est une autre classe de traitement à visée symptomatique chez les patients ayant présentés des crises convulsives. Cependant, Il n'existe aucune preuve sur l'utilisation prophylactique des anticonvulsivants chez les patients diagnostiqués avec une métastase cérébrale (56).

## ii. Chirurgie des métastases cérébrales

### 1. Chirurgie initiale

La chirurgie constitue une pierre angulaire dans le traitement focal des patients oligo-métastatiques au niveau cérébral. La résection chirurgicale, parfois associée à la mise en place d'une dérivation ventriculaire, reste la prise en charge la plus adaptée des MC(s) symptomatiques compliquées d'une hydrocéphalie sévère, d'un effet de masse ou d'un déficit focal. Une décompression chirurgicale rapide permet une amélioration des symptômes neurologiques, ainsi que la qualité de vie des patients, sous réserve que cette chirurgie soit réalisable en toute sécurité, en fonction de l'état général du patient et de la topographie lésionnelle. *Bindal et al* ont montré que la résection chirurgicale jusqu'à trois métastases est aussi bénéfique qu'une résection d'une lésion unique (57). Un autre avantage de la chirurgie est de fournir un échantillon du tissu tumoral, permettant de confirmer le caractère métastatique et de faire une analyse moléculaire complémentaire. Dans une série chirurgicale décrite par *Lee et al*, on fait état d'une survie médiane de 28.1 mois, en l'absence de maladie systémique contre 23.3 mois en présence d'une maladie stable (58). Toutefois, la chirurgie n'est pas le traitement le plus

adapté chez les patients dont l'espérance de vie est estimée à moins de 3 mois et chez ceux qui sont en progression active de la maladie extra-cérébrale.

Devant des métastases solitaires, deux essais randomisés ont montré un bénéfice en survie dans le bras chirurgie plus IET (59)(60). De plus, la chirurgie peut s'accompagner de complications telles qu'une aggravation des symptômes neurologiques, une méningite, un accident vasculaire ischémique et des épilepsies. Il existe aussi d'autres risques de la chirurgie qui sont rapportées tels que les hémorragies et l'ensemencement tumoral (61). Le risque de récurrence locale après une chirurgie seule est estimé entre 50% à 60%. Ce dernier est abaissé à 27% par la réalisation d'une radiothérapie adjuvante (62). Aujourd'hui, la radiothérapie post-opératoire des lits opératoires est souvent proposée lorsque la résection est incomplète. Après une résection de lésions de taille supérieure à 2cm, elle peut être réalisée par SRS / FSRT (63) afin de limiter le risque de récurrence locale, tout en préservant les fonctions cognitives(64) (58).

En effet, l'irradiation adjuvante par SRS des cavités opératoires montre une amélioration du contrôle local dans 85% des cas (65). Une autre étude a confirmé ce bénéfice en contrôle local après SRS qui est de l'ordre de 94% lorsque la résection est étendue jusqu'à une marge de 2 mm au tissu cérébral environnant, contre 78% lorsqu'une simple résection en bloc est réalisée. Dans la série de *Kamp et al* (62), le taux de récurrence locale est de 14.7%, après une résection supra-marginale; sachant que 85% de leur patients ont bénéficié d'une radiothérapie post-opératoire. De plus, cela permet de réduire le risque de dissémination lepto-méningée (62). Ainsi, le débat sur SRS versus chirurgie demeure ouvert. Actuellement, la SRS ne peut être substituée par la chirurgie, Cependant, la SRS peut être une bonne indication dans la prise en charge des tumeurs radio-résistantes, telle que les MC(s) d'un carcinome rénal ou d'un mélanome. Elle peut être utilisée comme stratégie de rattrapage en cas de progression après IET(66).

D'autres résultats des différentes séries sur la chirurgie seule versus chirurgie-IET (75) sont résumés ci-dessous (Tableau1).

Auteurs	Traitement	Survie Médiane (mois)	% patient présentant une progression	Temps médian jusqu'à progression (mois)
<b>Essai Randomisé</b>				
<b>Patchell et al.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>G1 : Chirurgie (N=46)</li> <li>G2 : Chirurgie+IET (N=49)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>G1 : 43 semaines</li> <li>G2 : 4 semaines (NS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Locale : G1 :46% G2 :10% (p&lt;0.001)</li> <li>Distale : (p&lt;0.001)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Locale : G1 :27 sem.</li> <li>G2 : sup à 50 semaines (p&lt;0.001)</li> <li>Distale : (p&lt;0.001)</li> </ul>
<b>Etudes de Cohortes rétrospectives</b>				
<b>Hagen et al.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>G1 : chirurgie (N=16)</li> <li>G2 : Chirurgie+IET (N=19)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>G1 : 8,3</li> <li>G2 :6.4 (NS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Locale : p value NR</li> <li>Distale : p value NR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Local G1 :5,7</li> <li>G2 :26.6 (p&lt;0.05)</li> </ul>
<b>Skibber et al.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>G1 : chirurgie (N=12)</li> <li>G2 : Chirurgie+IET (N=22)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>G1 : 6,0</li> <li>G2 :18 (p=0.002)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Locale : NR</li> <li>Distale : G1 : 75% G2 : 23% p value NR</li> </ul>	NR

**Tableau 1 : Etudes et essais publiés sur la prise en charge initiale des MCs par chirurgie seule versus chirurgie-IET (1)**

## 2. Chirurgie de rattrapage

Cette approche permet de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie chez des patients sélectionnés. Dans la série de *Bindal & al*, nous retrouvons une corrélation entre la survie et certains facteurs pronostics tels que l'histologie de la tumeur primitive, l'âge, le score KPS, le statut de la maladie systémique et le délai de récurrence après une chirurgie initiale (67). Les résultats de certaines séries sont résumés dans le **Tableau 2**.

Auteurs	Etudes	N° Patients	Population / type TRT initial	Médiane de Survie	N° patient ayant progressés après chirurgie <sup>2</sup>	Médiane du temps jusqu'à progression
<b>Arbiit (1995) (68)</b>	Séries de cas	32	Récidive MC CBNPC Chirurgie	10	NR	NR
<b>Bindal (1995) (67)</b>	Séries de cas	48	Récidive MC Chirurgie+/- IET	11.5	Rechute locale: (38%) Rechute régionale : (6%) rechute Globale : (10%)	<b>7.7 mois</b>
<b>Truong(2006) (69)</b>	Séries de cas	32		8.9		<b>6.2 mois</b>
<b>Vecil (2005) (70)</b>	Séries de cas	61	Récidive MC≤ 3 Résection+/- SRS	11.1		<b>Cérébral : 5 mois Régional : 8.4 mois</b>

**Tableau 2 :** Quelques séries de chirurgie de rattrapage des MCs

### iii. Radiothérapie des Métastases Cérébrales

#### 1. Irradiation encéphalique en totalité

L'efficacité de la radiothérapie encéphalique en totalité dans le traitement des MC(s) a été démontrée par Chao & al en 1954 (71) (Figure 4) (72). Depuis cette époque, l'IET est systématiquement discutée en RCP car elle constitue historiquement le standard thérapeutique dans la prise en charge des MC(s) multiples. (73). Le bénéfice palliatif de l'IET a été établi par plusieurs essais menés par le RTOG au début des années 80. L'IET permet de soulager les symptômes neurologiques dans 75% des cas (74). Cette modalité doit être systématiquement discutée, car elle constitue historiquement le standard dans la prise en charge des MCs multiples (68). Des études non randomisées suggèrent que l'IET augmente la survie médiane de 3 mois à 6 mois (75)(73), alors que la médiane de survie chez des patients atteints de MC(s) sans traitement est de un mois, estimée à deux mois avec les corticostéroïdes.

En pratique, il existe plusieurs protocoles de doses et de fractionnement sans aucune preuve de la supériorité des schémas proposés. Selon le RTOG, on retient 3 schémas principaux : un schéma dit optimisé de 37.5 Gy en 15 fractions, un schéma classique de 30 Gy en 10 fractions et un schéma de 20 Gy en 5 fractions. Aujourd'hui, l'indication de l'IET est remise en question en raison du risque de dysfonctionnement cognitif à l'origine d'une altération de la qualité de vie des patients (76) (77). En effet, le déclin neurocognitif constitue la toxicité tardive la plus redoutable après une IET, le mécanisme précis de ce phénomène n'est pas bien établi. Un des mécanismes serait l'induction de dommage vasculaire cérébrale radio-induit de type micro angiopathie, assimilée à une démence vasculaire (78). Plus récemment, le dysfonctionnement hippocampique a été impliqué dans l'altération de la fonction neurocognitive post-radique. Il ne faut pas méconnaître qu'une progression tumorale peut affecter négativement la fonction cognitive potentiellement plus importante que l'IET (79).

L'essai du RTOG 0614 a évalué l'intérêt de l'utilisation prophylactique de la mémantine pendant l'IET, il n'a été montré une amélioration significative de la fonction neuro-cognitive qui reste désormais modeste (80). Un autre essai RTOG 0933 a évalué l'impact d'une épargne hippocampique dans la préservation de la fonction neurocognitive, en utilisant une technique de radiothérapie cérébrale par modulation d'intensité. Cette dernière permet, en se conformant au gyrus de l'hippocampe d'épargner une niche où se trouvent les cellules souches neurales, dont la différenciation neurogène assure la fonction de mémoire. Cette stratégie s'avère assez prometteuse (81). D'autres essais de phase III sont en cours pour confirmer ces résultats notamment l'essai NRG CC001 de phase III sur l'association de l'IET à la mémantine avec ou sans épargne hippocampique (82). Plusieurs essais ont comparé l'association de l'IET à la chirurgie versus chirurgie seule, l'essai prospectif et randomisé de *Patchell & al* a montré un double bénéfice à la fois en contrôle local et en contrôle régional dans le bras combinant la chirurgie et l'IET versus chirurgie seule (Tableau 1).

## 2. Ré-irradiation Encéphalique en totalité de rattrapage en cas de récurrence

Il est vraisemblable que la ré-irradiation des MC(s) en rechutes locales et/ou régionales a augmenté ces dernières années. Peu de données sont disponibles sur l'incidence réelle des rechutes métastatiques cérébrales après une primo IET. Toutefois, il a été noté que ces rechutes surviennent dans 22% à 73% des cas après IET, qu'elle soit associée ou non à un boost par SRS après un délai médian de 16 à 56 semaines (83)(84). Néanmoins, l'incidence rapportée des patients ré-irradiés n'est que de 3-10% (85)(86).

En pratique, la ré-irradiation par IET est de moins en moins pratiquée pour des raisons de tolérance au risque de majorer la toxicité neurocognitive. Cette option a été proposée à une époque avant l'ère de la RT stéréotaxique. A cette époque, peu de traitements systémiques efficaces étaient disponibles, par conséquent, le taux de progression de la maladie extra-cérébrale est très important.

Une première expérience de ce type de traitement a été rapportée par deux études historiques rétrospectives (87). Dans la série de *Cooper & al*, la ré-irradiation cérébrale n'a pu être réalisée qu'au minimum 4 mois après une IET initiale. Néanmoins, les résultats sont hétérogènes, ce qui peut refléter un biais de sélection des patients et l'utilisation de différentes échelles fonctionnelles d'évaluation (88). L'écart majeur observé en survie entre les différentes séries est lié en partie à l'état général des patients. Les résultats de survie sont indiscernables de celle d'une primo-irradiation par une IET, nous retrouvons une médiane de survie entre 3 à 6 mois (89). L'autre point est celui du choix des techniques modernes de radiothérapie dans la ré-irradiation encéphalique en totalité. En effet, les avancées techniques jouent un rôle non négligeable dans l'obtention d'un meilleur contrôle local avec un minimum de toxicités. En effet, dans une petite série de *sterzing & al*, ils ont choisis une approche de ré-irradiation encéphalique totale avec un boost intégré et simultané sur les différentes métastases, en réalisant une irradiation hélicoïdale par Tomothérapie. Aucune toxicité sévère n'a été enregistrée avec un contrôle local satisfaisant (90). Le résumé des études sur la ré-irradiation par IET après une primo-IET ou une primo-irradiation cérébrale partielle est représenté dans le **Tableau 3** (91).

	Susan & al	Shehata & al	Kurup & al	Hazuka & al	Cooper & al	Wong & al	Sadikov & al	Son & al
<b>N° patients</b>	49	35	56	44	52	86	72	17
<b>RT initiale WBRT</b>	30 Gy*10 fr	30 Gy*10 fr	18 Gy*3 fr	30 Gy*10 fr	30 Gy*10 fr	30 Gy*10 fr	20 Gy* 5 fr	35 Gy*14 fr
<b>RT 2 WBRT</b>	20 Gy*10 fr	10 Gy *1 fr	20 Gy*10fr	25 Gy*8 fr	25 Gy*10 fr	20 Gy*10 fr	25 Gy*10 fr	21.6Gy*12 fr
<b>Intervalle (mois)</b>	11.5	-	6.3	7.8	> 4	7.6	9.6	15
<b>Survie globale après ré-WBRT (mo) (médiane)</b>	3	-	3.5	2	4	4	4,1	5.2
<b>Temps jusqu'à progression (mo) (médiane)</b>	1.7	-	2.5	-	-	2.75	4.1	2.6
<b>Réponse (%) :</b>								
<b>Amélioration</b>	27	68	75	27	42	70	40	80
<b>Stable</b>	24	25	12.5	41	52	29	33	20
<b>Aucune</b>	29	-	12.5	14	6	-	33	-
<b>Toxicités aiguës</b>	non	83%	17.8%	8%	-	-	Insuffisance pituitaire, perte de mémoire	71%
<b>N° cas Radionécrose</b>	3	-	1	3	-	-	-	-

**Tableau 3** : Séries publiées de ré irradiation de MC par IET Adapté d'après *GUO & al (91)*.



#### iv. Radiothérapie Stéréotaxique

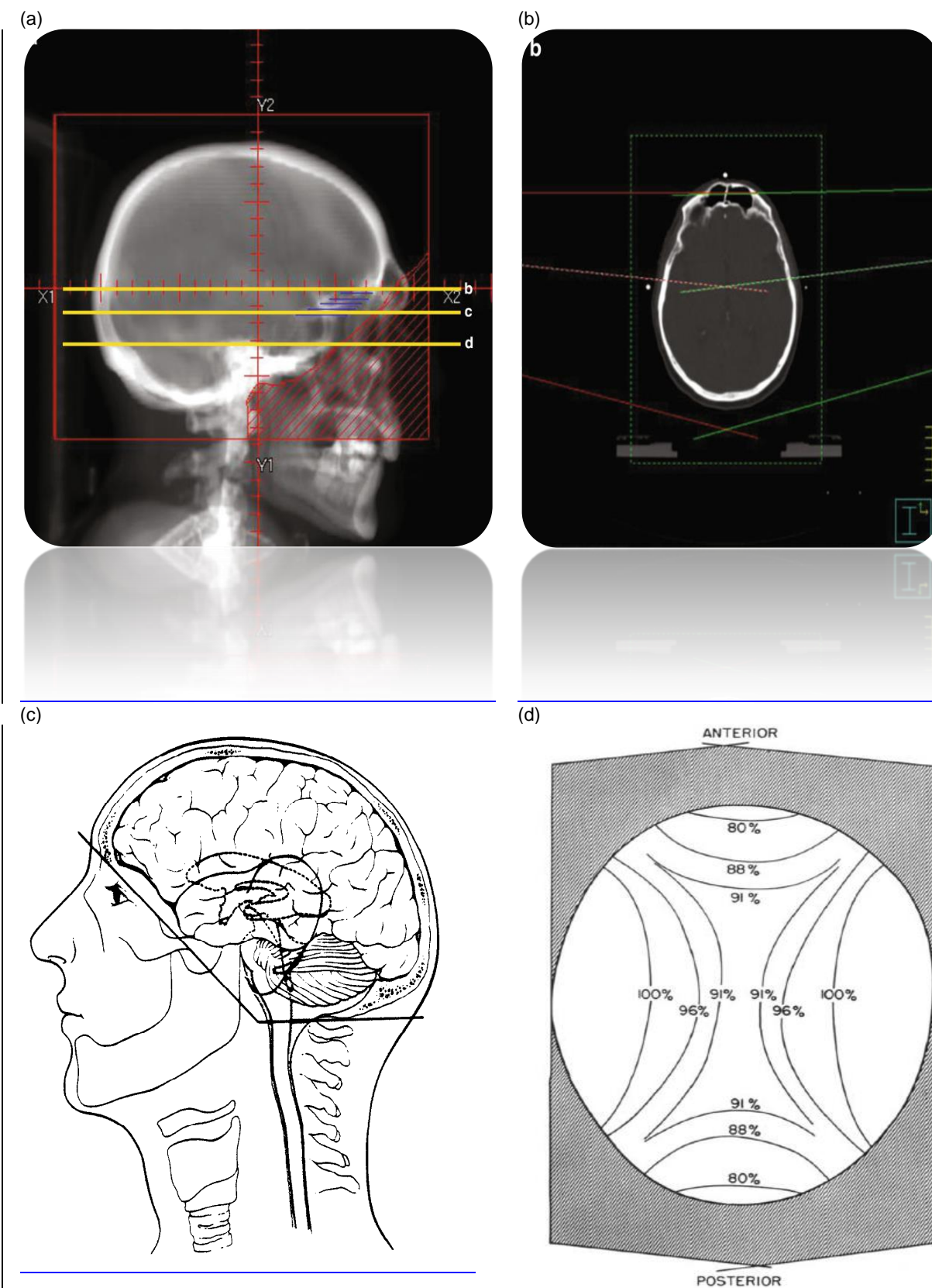
Les débuts de la radiothérapie en condition stéréotaxique (RCS) remontent en 1950, initialement elle a été décrite comme traitement des malformations artério-veineuses. En 1951, *Lars Leksell*, neurochirurgien suédois, a été un des premiers à introduire cette technique à travers la radio-chirurgie des lésions intracrâniennes (92).

Cette technique hautement précise et conformationnelle, permet de délivrer à la cible une dose par fraction très élevée avec un important gradient de dose en bordure de la cible afin d'assurer une épargne maximal du tissu sain environnant, et ceci grâce à un repositionnement extrêmement précis et reproductible du patient. Ainsi, le nombre de séances et l'étalement sont réduits.

Par définition, nous parlons de radio-chirurgie lorsque le traitement est délivré en une fraction unique (en une seule séance), par opposition à la radiothérapie dite hypo-fractionnée, lorsque la dose est délivrée entre 2-10 fractions. Cette technique est réalisée grâce à des appareils dédiés à la stéréotaxie tels que le Cyberknife®, le Gammaknife®, ou bien par des appareils conventionnels auxquels sont ajoutés des éléments de collimation de faisceau.

Le Cyberknife® est un système de RTS robotisé guidé par l'image (**Figure 5**), il permet de réaliser des traitements avec une précision millimétrique. Initialement, il a été utilisé pour traiter des lésions intra-crâniennes puis les indications se sont élargies à certaines localisations extra-crâniennes (93).

L'appareil de traitement Cyberknife® a été acquis par le Centre de Lutte anticancéreux Oscar Lambret à Lille en 2007. Le système 'CyberKnife®' se compose d'un accélérateur linéaire miniaturisé produisant un faisceau de photons de 6 MV, il est fixé au bout d'un bras industriel articulé (**Figure 6**) qui permet de guider les faisceaux dans l'espace des tâches selon 6 degrés de liberté (3 translations, 3 rotations).



**Figure 4** : Irradiation encéphalique en totalité (IET)

(a), (b) : faisceaux latéraux d'irradiation d'après Lee & al (Target volume Delineation and field set up)  
 (c), (d) : distribution des isodose (71.72)

Le bras articulé permet de déplacer l'accélérateur dans 100 positions (nœuds) autour du patient.

A chaque nœud, la tête peut prendre 12 directions.

Le système Cyberknife<sup>®</sup> est équipé d'une table mobile 'Robocouch<sup>®</sup>', qui possède 5 degrés de liberté et peut supporter un poids de 227kg. Une imagerie embarquée et matérialisée par deux tubes à rayons X orthogonaux en regard et sont fixés au plafond et orientés selon un axe de 45°.

Deux détecteurs de silicium amorphe liés au sol permettent une acquisition de clichés orthogonaux de basse énergie (kV), qui vont être superposés avec les DRR, réalisés lors du scanner de simulation '*Digitally Reconstructed Radiography*' (**Figure 8**). Cette correspondance va permettre d'assurer le bon positionnement du patient et permet le suivi en temps réel de la cible pendant le traitement.

Plusieurs collimateurs circulaires secondaires (ou collimateur unique équipé de lamelles organisées en diaphragme appelé 'Iris'), de diamètres variables pouvant aller de 0.5 à 6 cm. Le collimateur est fixé au bout de l'accélérateur linéaire, où plusieurs collimateurs de différents diamètres peuvent être utilisés au cours d'une séance, contribuant à une meilleure conformation de la cible (**Figure 7**).

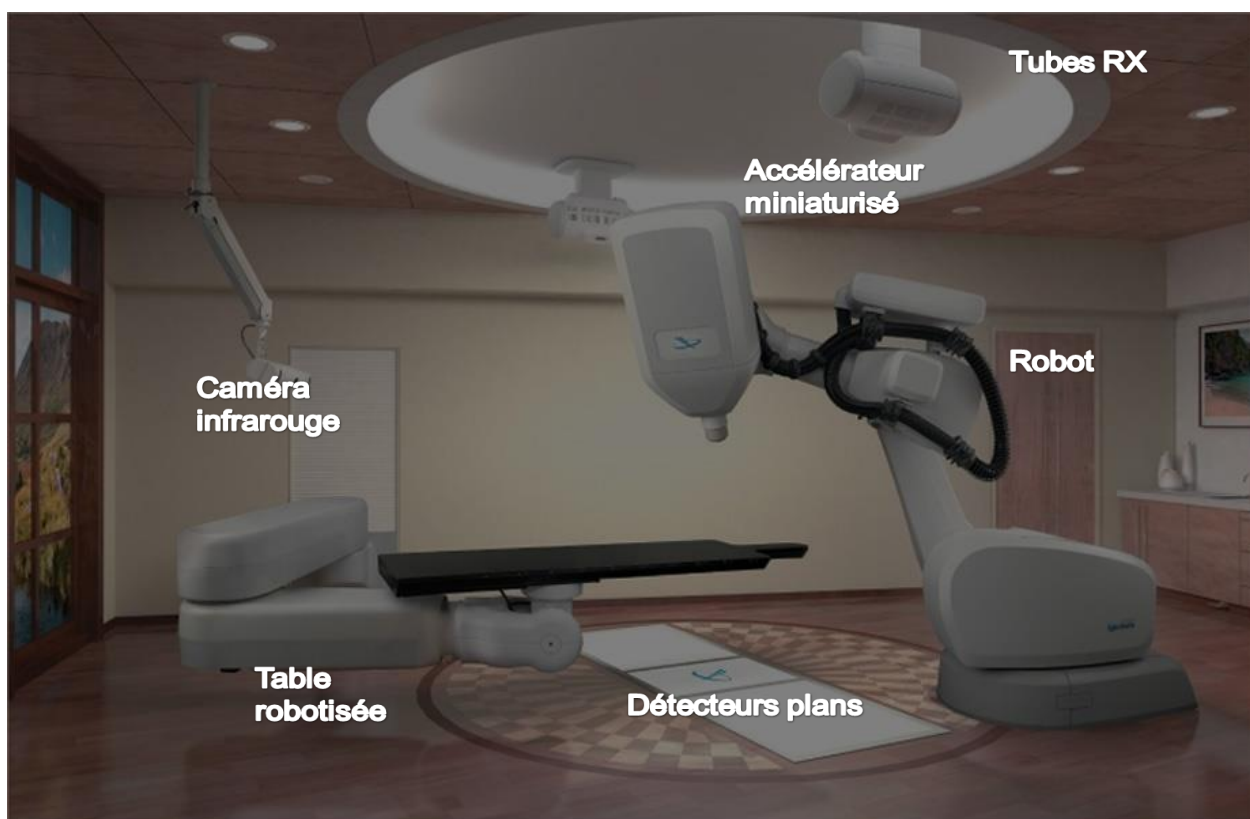


Figure 5 : Photographie du système Cyberknife®

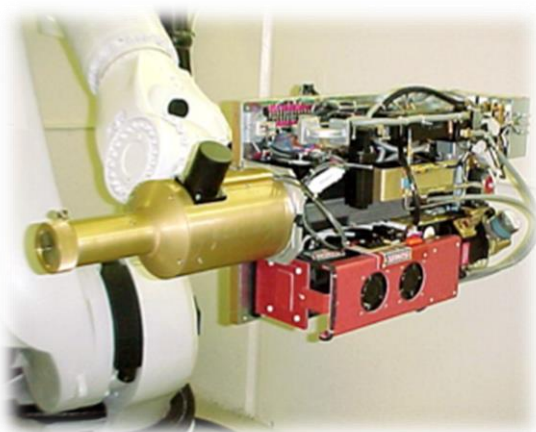


Figure 6 : Accélérateur compact miniaturisé



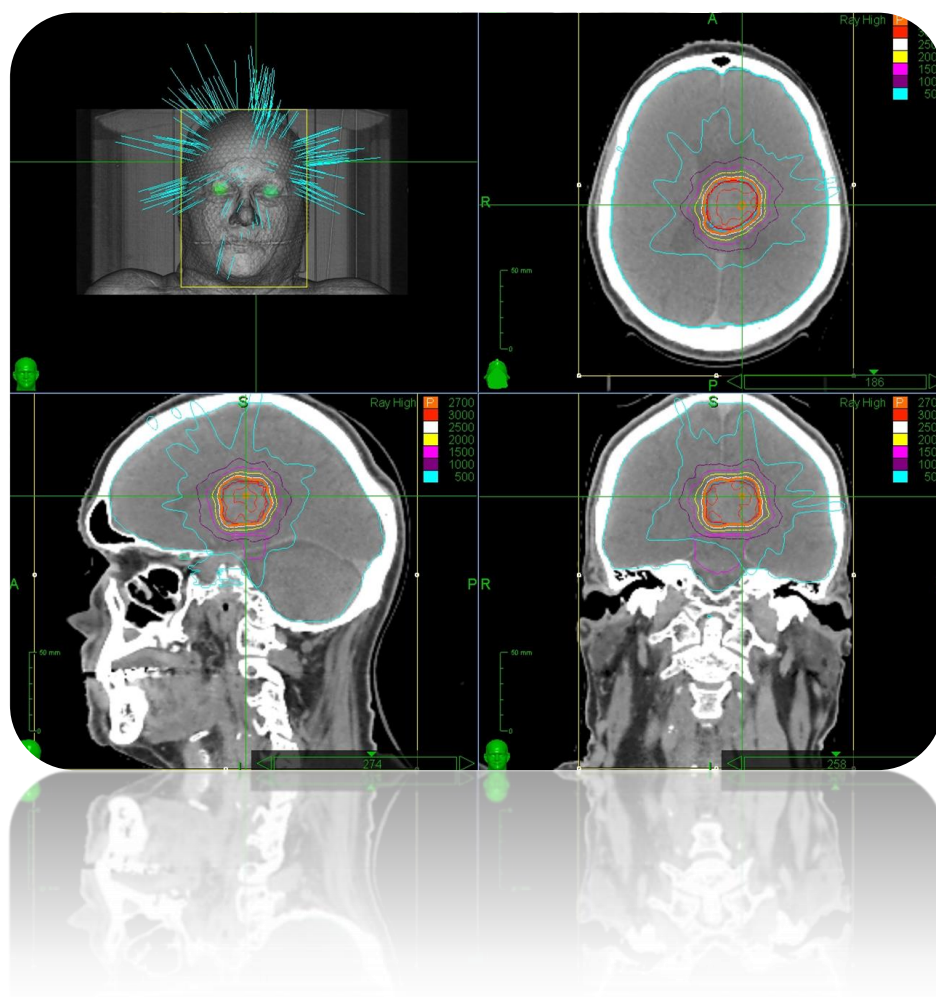
Figure 7 : Collimateurs de différents diamètres

Pour le repositionnement du patient, plusieurs algorithmes sont utilisés suivant l'indication et la localisation de la cible à traiter. Pour les cibles intra-crâniennes considérées comme très peu mobiles, l'algorithme 6D Skull (6D Crane) permet de mesurer les écarts de position du crâne entre les images reconstruites à partir du scanner de simulation (DRR) après recalage avec celles produites sous la machine. Ce procédé permet d'acquérir une précision et une mise en place rapide du patient estimée à quelques minutes (93) (**Figures 8, 9**).



Figure 8 : Cible intra-crânienne en 6D-Skull





**Figure 9 :** Faisceaux non coplanaires non iso-centriques vu en 3 plans

## 1. RTS et prise en charge initiale des MC

### a) SRS des MC(s)

La radio-chirurgie stéréotaxique (SRS) est couramment utilisée comme traitement focal des MC(s). Le contrôle local à 12 mois est de 70% à 90% (94)(95). Certaines directives concernant le choix de prescription de dose ont été établies en se basant sur le plus grand diamètre lésionnel. Ces protocoles ont été proposés afin de réduire le risque de radionécrose (96).

Plusieurs essais prospectifs et randomisés ont comparé l'association de la SRS à l'IET versus SRS seule chez des patients oligo-métastatiques au niveau cérébral. Un parmi ces essais a été mené chez des patients présentant 1 à 4 MC, où les résultats font état de l'absence d'une différence significative de cette association par rapport à une SRS seule, aussi bien en survie qu'en terme d'amélioration des symptômes neurologiques (97). Dans un autre essai de l'EORTC 22952-26001 mené chez des patients présentant entre 1 à 3 MC(s), il n'a pas montré de différence en survie entre le bras d'association IET+SRS versus SRS seule, mais avec une moins bonne qualité de vie dans le bras d'association (98)(77). Toutefois, dans une méta-analyse de *Sahgal & al* qui a inclus 364 patients, traités par SRS seule, fait état d'un avantage en survie. Les auteurs ont suggéré cette technique chez les patients de moins de 50 ans (99). Un autre essai chez 264 patientes atteintes de cancer du sein avec des MC(s) traitées par SRS par GammaKnife, fait état d'un réel bénéfice en survie chez les patients HER2 + versus HER2 négatif (100), où la survie médiane est de 31.3 mois contre 14.1 mois ( $p < 0.01$ ). La présence d'un phénotype triple négatif est associé à un pronostic défavorable après la SRS, avec une survie médiane de 6 mois contre 16 mois respectivement (100).

En outre, dans un autre essai randomisé de phase III, il a été conclu que les patients traités par SRS associée à l'IET sont plus à risque de développer une baisse significative de l'apprentissage et de la mémoire à 4 mois après traitement versus SRS seule. Les auteurs de cet essai

préconisaient la SRS exclusive comme stratégie préférable à l'association avec l'IET pour mieux préserver la mémoire, sous réserve d'une étroite surveillance par IRM afin de détecter de nouvelles métastases cérébrales. Plus récemment, un autre essai de phase III multicentrique a évalué l'impact de l'association de l'IET à la SRS versus SRS seule sur la fonction cognitive, où il a ainsi révélé un taux plus élevé d'une détérioration cognitive à 3 mois avec une altération de la qualité de vie dans le bras d'association (101). Toutefois, bien que SRS soit un traitement efficace des MCs, la progression intracérébrale est fréquente après SRS seule, principalement en raison du développement de nouvelles lésions métastatiques à distance. Aujourd'hui, la question centrale est de savoir si la progression tumorale cérébrale après SRS est plus préjudiciable pour le patient qu'une détérioration potentielle de la fonction cognitive et de la qualité de vie, qui sont associées à l'IET. Le **Tableau 4** résume les séries publiées sur la SRS versus SRS en association avec l'IET.

#### b) RTS Hypo-fractionnée des MC(s)

La RTSH a également été évaluée dans la prise en charge des MC(s). Cette approche réputée efficace est généralement bien tolérée et peut être indiquée soit comme traitement exclusif, en adjuvant après une résection chirurgicale et en cas de MC(s) récurrentes. Il existe un certain nombre d'études qui ont utilisé la RTSH dans le traitement initial des grosses MC(s) (95) (96). Ces derniers ont rapporté des taux raisonnables d'événements indésirables avec un contrôle local favorable pour les lésions en place et les cavités opératoires (102). L'hypo-fractionnement est à privilégier dès lors que les contraintes selon un schéma mono-fractionnée ne peuvent être respectées, en particulier la  $V_{10\text{ Gy}} > 10.5\text{ cc}^2$  (97) (103), mais également devant des MCs de grand diamètre (>3cm) ou localisées à proximité des organes à risques et en situation de ré-irradiation (104), (105), (106), (107).

---

<sup>2</sup> Le volume cérébral normal recevant une dose de 10 Gy est supérieur à 10.5 cc



### c) RTS des cavités opératoires

Dans le cas où les métastases cérébrales sont traitées par résection chirurgicale, traditionnellement, une IET est réalisée afin de diminuer les taux de rechute locale et régionale (1). Cependant, depuis quelque temps nous assistons à un changement de paradigme dans la prise en charge post-opératoire des MC(s). En effet, aujourd'hui la tendance est plutôt de proposer une RTS des lits opératoires sans IET. Un certain nombre d'études ont analysé les résultats en termes de contrôle local d'une RTS des cavités opératoires. Dans une étude de *Scheilter-Ring et al*, une comparaison a été réalisée entre une IET adjuvante versus SRS post-opératoire seule, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en terme de contrôle local et régional entre les deux groupes avec des toxicités acceptables rapportées dans le **Tableau 5** (108). Sur des données prospectives récentes chez des patients atteints d'une maladie cérébrale solitaire ou oligo-métastatique, ils ont été pris en charge par chirurgie suivie d'une SRS des cavités opératoires, il a été montré que la chirurgie des MC(s) secondaire à une pathologie mammaire étaient associées de façon statistiquement significative à un risque accru de survenue d'une maladie lépto-méningée versus un traitement par SRS exclusive (109).

Essais	Type	N°	Critère de jugement	Survie Globale (mois)	Suivi fonctionnel	Contrôle cérébral distal	Année
<b>Alliance</b>	Phase III ERC SRS+/- IET 1-3MC	213	Déclin cognitif à 3 mois	SRS+IET : 7.5 SRSseule : 10.7 (NS)	Déclin cognitif à 3 m SRS+IET : 88% SRS seule : 62% (p=0.002)	SRS+IET : 85% SRS seule : 51% (p<0.001) à 1 an	2015
<b>EORTC</b>	Phase III ERC SRS ou chirurgie+/- IET 1à 3 MC avec Maladie stable	359	PS≤2 à 6 mois	SRS+IET : 10,9 m SRSseule : 10.7 (NS)	Temps jusqu'à PS>2 SRS+IET: 9,5 SRS seule : 10 (NS)	SRS+IET : 73% SRS seule : 45% (P=0.02) à 1 an	2011
<b>EORTC/ JROSG/ MDACC</b>	Méta-analyse des 3 ERC phase III	364	Survie globale	SRS+IET : 8,2 SRS seule : 10,0 (P=NS)	Non rapporté	NS	2015
<b>JROSG</b>	Phase III ERC SRS ou chirurgie+/- IET 1à 4 MC	132	Survie globale	SRS+IET : 7.5 SRS seule : 8 (P=NS)	NS	SRS+IET : 53% SRS seule : 24% (p<0.,001) à 1 an	2006
<b>MADACC</b>	Phase III SRS+/-IET	58	Déclin cognitif à 4 mois	SRS+IET : 5.7 SRS seule : 15,2 (P=0,003)	Déclin cognitif à 4 mois : SRS+IET : 52% SRS seule : 24%	SRS+IET : 73% SRS seule : 45% (p<0.02)	2009

**Tableau 4 : Essais de phase III et méta-analyse publiés sur l'association SRS+IET versus SRS seule**

Auteurs	Nbre Patients	Système	Dose à la marge (Gy)/N° fractions	Control Local à 12 mois	Isodose de prescription	Survie médiane	Control distal à 12 mois	Toxicités	IET de rattrapage
Brennan et al (104) 2014	40	LINAC	15-22/ 1fr	78%	80%	14.7	56%	17.5%	65.2%
Broemme et al (105) 2013	44	LINAC	17-18/	77%	85%	15.9	39%	2.3%	38%
Choi et al(106) 2012	120	Cyberknife	20 mediane (10-30)	84%	80%	17	54%	3-8%	
Choi et al (107) 2015	24	Gammaknife	15/	43.1%	50%	43.1% (à 1an)			
Do et al (59) 2009	30	IMRT	15-18/	82%		51% (à 1 an)	37%	6.6%	47%
Hartford et al(108) 2013	47	LINAC	10/ (8-20)	85%	70%	52.5% (à 1an)	44%		49%
Lorio-Morin et al(109)00 2014	110	Gammaknife	18	73%	50%	11		19% œdème)	28%
Jensen et al(110)00 2011	102	Gammknife	17/1fr	46.8%	50%	80.8%	35.4%	3% (chirurgie)	
Luther et al (109) 2013	120	Gammknife	16/1fr (médiane)	85.8%	50%	87%	50%	3%	39.2%
Rwigema et al (110) 2011	77	Cyberknife	18 (médiane)/ 1-3fr	76.1%	80%	62.5%		2.6%	26%
Soltys et al (111) 2008	72	Cyberknife	18 (15-30)/ (1-5)fr	79%	80%	57%	47%	9.2% (stéroïdes) 3.9% (chirurgie)	19%
Wang et al. 2012	37	Cyberknife	24/3 fr	80%	80%		80%	5.4%	
Scheilter-Ring et al(102) 2016	37	LINAC	15/1 fr 21/3fr	65.2%	80%	89.2%	65.2%	10.8% (stérides) , 2.7% chirurgie	26.1%

Tableau 5 : Différentes études sur le RTS des cavités opératoires, adaptées selon Scheilter-Ring et al (108) .

## 2. RTCS de rattrapage des MC en situation de récidence

### a) Tolérance cérébrale et ré irradiation

La tolérance du tissu cérébral est source de questionnement à chaque fois qu'une indication de ré-irradiation cérébrale est proposée. En effet, la réticence des praticiens peut s'expliquer par l'absence de données dans la littérature, avec un niveau de preuves élevées évaluant cette approche. Quelques études expérimentales sur la ré-irradiation spinale chez le rat ont révélés que des réparations importantes du tissu nerveux se produisaient jusqu'à 4 à 6 mois après une irradiation initiale (120). L'importance de cette réparation dépend de la dose totale, du fractionnement utilisé lors du premier traitement et du temps écoulé entre les deux (121)(122). Ainsi, en cas d'IET comme primo-traitement, les doses de ré-irradiation devront tenir compte des doses déjà reçues par les OAR (73). Il est usuel dans de nombreuses publications notamment dans la publication du QUANTEC de convertir le fractionnement de dose en une dose biologiquement efficace (BED), afin de pouvoir comparer les données dosimétriques. Nous considérons que deux schémas de fractionnement différents sont 'équivalents', lorsqu'ils donnent la même BED.

La BED est calculée grâce à une version pratique de la formule iso-effect, basée sur le modèle linéaire-quadratique (LQ) comme suit :

$$D/D_{réf} = (\alpha/\beta + d_{réf}) / ((\alpha/\beta + d)) \quad (123)$$

Le modèle linéaire-quadratique a souvent été utilisé pour comparer différents schémas thérapeutiques. Il peut être un outil utile mais il a des limites. En effet, dans ce modèle la réponse aux RI des tissus sains et de la tumeur est différente. Le rapport  $\alpha/\beta$ . Ce paramètre est calculé en se basant sur des informations provenant des courbes de survie cellulaire clonogénique extrapolées à la tumeur et aux tissus sains.

Le cerveau et la moelle épinière sont des tissus à réaction tardive. La majorité des publications des dix dernières années utilisent un ratio  $\alpha/\beta$  égale à 2 pour l'encéphale. Cependant, dans la publication du QUANTEC, un ratio  $\alpha/\beta$  égale à 3 a été utilisé pour le calcul du BED à

l'encéphale. Pour les tumeurs, il est communément utilisé un rapport  $\alpha/\beta$  de l'ordre de 10 Gy pour les carcinomes (124).

Le modèle linéaire-quadratique ne peut s'appliquer que pour des doses par fraction allant de 1.2 à 5 Gy. Au-delà de 5 Gy, ce modèle devient moins valide et imprécis ce qui constitue une des principales limite. En outre, une attribution erronée et non validée d'un rapport  $\alpha/\beta$  peut conduire à un calcul trompeur de la dose pour les tissus sains, d'où l'intérêt d'une validation expérimentale au préalable avant toute application clinique courante (119)(125). Les histogrammes dose-volume disponibles doivent être consultés et utilisés qu'à titre indicatif car les situations cliniques sont souvent différentes et complexes dans un contexte de ré-irradiation.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations émanant des sociétés savantes concernant la prise en charge des MCs en situation de récurrence locale et/ou régionale, après une primo irradiation. Cependant, la RCS s'avère une option envisageable et faisable.

Le but principal d'un tel traitement local est de soulager les symptômes neurologiques, maintenir une fonction neurologique et d'améliorer la qualité de vie afin de donner la possibilité aux patients de recevoir d'autres lignes thérapeutiques.

En revanche, certains patients en rechute cérébrale ne relèvent pas d'une indication d'un traitement local de rattrapage, notamment chez ceux avec une maladie extra-cérébrale progressive, réfractaire à plusieurs lignes thérapeutiques, où un traitement ciblé sur les MCs ne pourra pas améliorer, à la fois ni la survie, ni la qualité de vie de ces patients (127).

#### b) SRS de rattrapage

L'indication de la RCS comme traitement de rattrapage des récurrences métastatiques cérébrales n'est pas un fait récent. En effet, plusieurs séries publiées au début des années 90 comprenaient certains patients avec des MCs en situation de récurrence cérébrale ré-irradiées par une SRS. Cette technique était préférable à une IET pour sa haute précision et son avantage balistique et pour sa meilleure tolérance (128)(129).

L'essai RTOG 90-05 mené par *Saw et al* est un des rares essais prospectifs qui a posé la question d'une escalade de dose chez des patients atteints d'une rechute métastatique cérébrale, après une IET initiale à une dose médiane de 30 Gy. Cet essai a inclus 100 patients, dont 78% avaient une lésion unique. La prescription de la dose est basée sur le diamètre maximal de la métastase (130). Les doses appliquées sont de 18 Gy pour les lésions inférieures ou égales à 20 mm, 15 Gy pour les lésions mesurant entre 21-30 mm et 12 Gy pour les lésions de 31-40 mm. La ré-irradiation a été conduite par Gammaknife, où l'isodose de prescription est de 50-90%, englobant la totalité du volume tumoral. La probabilité de survie à 12 mois est de 26%. Quelques cas de poursuite évolutive locale ont été observés malgré une SRS principalement dans les 6 premiers mois. Les données de toxicité à long terme ne sont disponibles que dans la publication initiale (96). Quatre patients ont développé une RN après un intervalle de 5-14 mois et ont été traités par chirurgie. D'après le rapport final de l'essai, l'incidence actuarielle de radionécrose est

respectivement de 8% et 11% à 12 et 24 mois. Cette étude a fourni des preuves que la ré-irradiation par une SRS est faisable, efficace chez certains patients sélectionnés avec des rechutes métastatiques. Néanmoins, une incidence de 10% de radionécrose doit être prise en considération dans la balance bénéfice–risque (88).

Dans une autre étude menée par G, Noël *et al*, où 54 patients sont inclus avec 97 métastases en rechutes après IET, l'intervalle médian est de 9 mois, avec un intervalle minimal entre les deux irradiations de 2 mois. La ré-irradiation est réalisée par une SRS sur un accélérateur linéaire LINAC. Le volume tumoral médian est de 1.2cm<sup>3</sup>. Une dose médiane minimale de 16.2 Gy a été prescrite et la dose médiane maximale est de 21.2 Gy sur l'isodose 70%. Aucun effet secondaire grave n'a été signalé avec cette prescription de dose. Seules 5 métastases ont récidivés après cette SRS de rattrapage. Le taux de survie à 1 an est de 31%. La classe RPA est un facteur pronostique significativement associé à la survie globale (83). Des résultats comparables ont été obtenus dans une autre série rétrospective comprenant 111 patients, où les doses de SRS sont habituellement prescrites selon les recommandations du RTOG 90-05. La survie médiane est de 9.9 mois, où 25% des patients ont développé une nouvelle progression locale en dépit de ce traitement de rattrapage. Le contrôle local observé est plus faible chez les tumeurs  $\leq 2$  cm car elles ont été traitées avec des doses plus faibles.

### c) RSTH de rattrapage

Quelques séries de faible effectif ont permis d'évaluer une RTSH comme traitement de rattrapage des MCs en rechute. Dans une étude canadienne, 104 patients avec 180 métastases ont été inclus, dont 35 patients traités par une SRS en raison de la petite taille des lésions. La RTSH a été utilisée chez 69 patients, où le diamètre maximal est de 3 cm pour les métastases localisées en supra-tentorielles et de 2 cm pour les métastases localisées en fosse postérieure. La dose de prescription est de 22.5 Gy sur l'isodose à 90% en mono-fractionnée et de 29.7 Gy sur l'isodose 90% en 2 fractions (en split cours). Au total, le temps médian entre l'IET et la ré-irradiation est de 7.6 mois. La survie médiane après retraitement est de 4 mois après SRS et 6 mois après RTSH. La réalisation d'une irradiation hypo-fractionnée en split course a permis un allongement de la survie médiane d'un facteur de 2 (HR : 2.13 (IC 95% : 1.45-3.12)). Les facteurs pronostics rapportés sont : un bon PS, avec une maladie extra-crânienne contrôlée et le sexe féminin sont associés significativement à une meilleure survie globale (131).

### d) Toxicités

#### 1. Aigue(s)

La RST est généralement bien tolérée, les principaux effets secondaires aigus comprennent des nausées, des vomissements, des céphalées, des vertiges, alopecie et parfois des convulsions. Ces symptômes sont transitoires et répondent généralement aux traitements symptomatiques de type corticostéroïdes.

#### 2. Tardive(s)

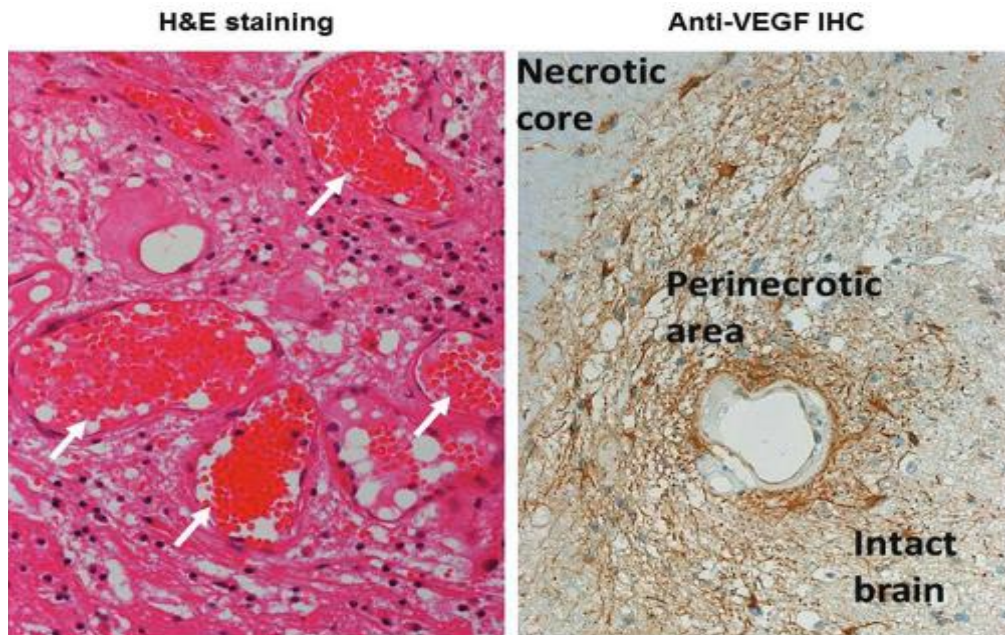
La principale toxicité limitant l'escalade de dose en SRS est le risque de survenue de nécroses cérébrales radio-induites. La RN a d'abord été décrite par Fischer et Holfelder en 1930 après irradiation du cuir chevelu à une dose de 68.40 Gy (125). Cette radionécrose (RN) se produit dans 5-10% des traitements (132) et cette complication pose un double problème à la fois diagnostique et thérapeutique. Elle peut entraîner une aggravation des déficits neurologiques,



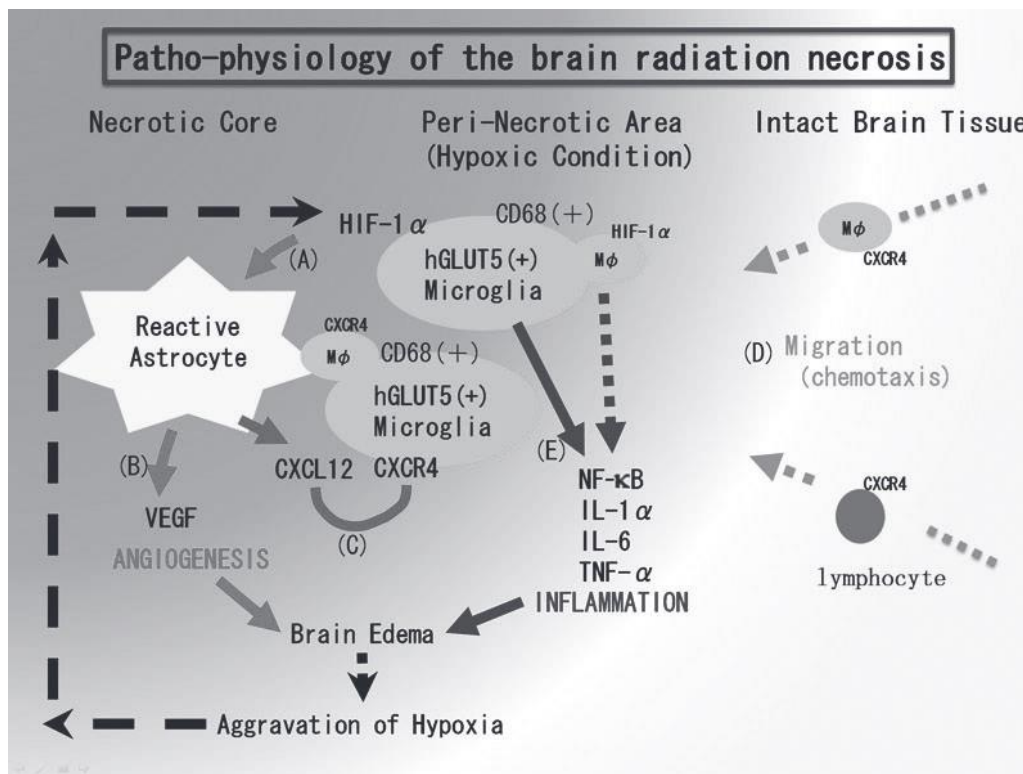
avec en conséquence un traitement prolongé par les stéroïdes, parfois l'administration d'agent anti-angiogénique de type Bévacicumab (133). Ainsi, la RN constitue une complication tardive redoutable après une RCS car elle peut s'accompagner d'une morbidité neurologique importante dans 10-17% cas, ce qui impacte négativement la qualité de vie des patients symptomatiques (134). En effet, certaines données rapportent une survenue de RN de différents grades dans 13-14% des patients à 12 mois et dans 34% des cas à 24 mois (135). Ce risque se trouve majoré en situation de ré-irradiation. En pratique, il est difficile de distinguer par une IRM conventionnelle une RN d'une pseudo-progression symptomatique ou d'une réelle récurrence car les signes radiologiques ne sont pas spécifiques (136). Toutefois, la pseudo-progression apparaît plus précocement (dans les 2 à 5 mois après la RTS), et la RN survient plus tardivement. Ainsi, l'analyse histologique demeure le gold standard pour confirmer le diagnostic de RN (**Figure 10**). Les caractéristiques histo-pathologiques sont la résultante d'une inflammation chronique et d'une altération microcirculatoire. nous retrouvons des zones de coagulation et de liquéfaction de la substance blanche, avec des collapsus capillaires et des épaissements de la paroi, l'hyalinisation des vaisseaux et des télangiectasies (137).

Dans des précédentes études menées sur de faibles effectifs, certains facteurs de risques ont été identifiés tels que: le volume, la dose, la taille, le fractionnement (138)(139). Plus récemment, une étude s'est intéressée à la recherche de nouveaux facteurs prédictifs de RN en l'occurrence le type histologique et le statut mutationnel de la tumeur. Une cohorte de 1939 patients pris en charge pour des MCs traitées par SRS, 285 patients ont développé une RN après un délai médian de 7.6 mois au cours du suivi. Le statut HER2+++ ( $p=0.02$ ), la mutation BRAF V600+ ( $p=0.04$ ), l'histologie d'adénocarcinome bronchique ( $p=0.04$ ) et la présence d'un réarrangement ALK ( $p < 0.01$ ) sont des facteurs associés significativement à la survenue de RN. En plus du GPA, le diamètre et l'index d'hétérogénéité sont des facteurs prédictifs de façon indépendante (140).

Concernant la physiopathologie de la RN (**Figure 11**), deux hypothèses ont été suggérées, la première qui suggère que la RN est la conséquence d'un dommage focalisé sur 'les cellules gliales' à l'origine d'une démyélinisation. L'autre hypothèse est en faveur d'une lésion 'vasculaire' à l'origine d'une atteinte du parenchyme cérébral. Plus récemment, une hypothèse originale a incriminé une régulation à la hausse du facteur HIF-1 $\alpha$  dans la zone péri-nécrotique avec comme conséquence une activation de la voie de signalisation du VEGF et du CXCL12 /CXCR4 (141). Concernant la prise en charge actuelle, l'exérèse chirurgicale de la RN est un traitement de référence quand la lésion est accessible pour les formes symptomatiques, ceci afin de réduire rapidement la pression intracrânienne et soulager les symptômes. Elle permet aussi de confirmer le diagnostic (134)(142). L'intervention peut aggraver l'état neurologique du patient. Les corticostéroïdes sont considérés comme un traitement médical standard de la RN, en dépit de leur efficacité limitée et des effets secondaires particulièrement lors d'une utilisation prolongée (120). D'autres médicaments ont été évalués pour le traitement de RN. Des données récentes rétrospectives et prospectives montrent une diminution significative du volume de RN et de l'œdème péri-lésionnel sur des séquences d'IRM après l'utilisation d'un inhibiteur de VEGF de type BEVACIZUMAB (132)(143)(144).



**Figure 10 :** Aspect histologique de RN après traitement de MC par SRS, surexpression VEGF en immunohistochimie en péri-nécrotique (137)



**Figure 11 :** Physiopathologie de la RN et différentes Hypothèses (141)

## v. Chimiothérapie et Métastases Cérébrales

De nombreux agents ont été étudiés dans ce contexte de prise en charge des MCs. Ils ont tous montré une perméabilité médiocre au travers la BHE, ce qui rend difficile d'atteindre des concentrations thérapeutiques optimales dans la métastase. Parmi les drogues les plus étudiées, nous retrouvons le *temozolomide* (TMZ).

Cet agent *alkylant*<sup>3</sup> a la particularité de bien diffuser la BHE. Son mécanisme d'action consiste à entraîner une méthylation des bases purines, ce qui induit une perturbation de la transcription de l'ADN, entraînant ainsi une mort cellulaire (145).

Au cours de ces dernières années, certaines études *de phase II* ont fait état d'une amélioration du taux de réponse avec l'ajout du TMZ. Cependant aucun essai prospectif de phase III n'a montré de façon formelle un tel bénéfice en survie. *Antonadou et al.* (146) ont montré dans un essai prospectif de *phase II* que l'association du TMZ à l'IET entraînait un taux de réponse morphologique significatif à 2 mois, de l'ordre de 96% contre 67% avec IET seule (146). Une deuxième étude rapportée par *Verger et al* (145), a fait état d'un meilleur taux de survie sans progression à 90 jours de l'ordre de 72% contre 54% ( $p=0.03$ ) lorsque le TMZ a été associé à la l'IET (145). Plus récemment, *Gamboa-Vignolle et al.* (2012) ont rapporté des résultats similaires avec une meilleure réponse objective dans le bras d'association, à savoir 78.6% versus 48.1%, avec une survie sans progression de 11.8 mois contre 5.6 mois dans le bras IET seule (147). Toutefois, aucune de ces études n'a montré un bénéfice en survie globale.

---

<sup>3</sup> Agents alkylants sont utilisés pour arrêter la croissance des tumeurs par la technique du 'cross-linking' des bases guanine de l'ADN, empêchant les brins de ce dernier de se séparer.

## vi. Thérapies Ciblées et Métastases Cérébrales

Le développement considérable d'agents ciblés au cours de ces dernières années a permis à un nombre d'essais de tester l'efficacité de certaines molécules dans la prise en charge des MCs dans le cancer du sein et du poumon. L'introduction de l'anticorps monoclonal *Trastuzumab* chez les patientes atteintes de cancer du sein HER2-positif avec des MCs a changé l'histoire naturelle de la maladie. En effet, de nombreuses études rétrospectives montrent que l'utilisation de cette molécule non seulement augmente le temps jusqu'à l'apparition de MC mais également, elle améliore la survie après l'apparition de MCs (148). L'essai du RTOG 1119 a évalué l'association du *Lapatinib* à l'IET chez les patientes HER2+ métastatiques au niveau cérébral. Cette thérapie permet d'obtenir un double blocage sur le récepteur HER2/neu et les autres voies du récepteur EGFR. Ce dernier essai n'a pas mis en évidence un bénéfice sur la survie (149). Un autre essai prospectif de phase II *LANDSCAPE* suggère que la combinaison de *Lapatinib* et de la *capécitabine* est active en tant que traitement de première ligne des métastases multiples chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif (150).

En ce qui concerne le cancer du poumon, les résultats des grands essais randomisés proposent les TKIs comme traitement de première ligne chez les patients avec CBNPC EGFR muté (151)(152). Il est rapporté que les TKI peuvent traverser la BHE et s'accumuler dans les lésions métastatiques cérébrales (153). L'utilisation des TKIs a montré une amélioration de l'OS et la SSP intracrânienne chez les patients avec CBNPC muté EGFR (154). Cependant, dans une récente méta-analyse, il est rapporté que chez des patients atteints d'un CBNPC muté EGFR avec les MCs., une prise en charge par radiothérapie cérébrale première, suivie d'une chimiothérapie systémique, s'accompagne d'un meilleur résultat en survie globale, comparativement à un traitement par TKI seul.

De plus, il n'a pas été montré une différence significative en terme de PFS ou OS en cas de radiothérapie crânienne première suivi d'un traitement par TKI versus TKI seul (155). Toutefois, les résultats obtenus avec l'utilisation simultanée de TKI EGFR et la radiothérapie crânienne restent incohérents (156). Des essais contrôlés comparatifs pourront analyser le bénéfice d'une radiothérapie crânienne séquentielle chez des patients traités par TKI versus TKI seule (157). Dans un essai de phase II de *Welsh & al.*, évaluant l'association d'un anti-EGFR de type *Erlotinib* à la IET chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique au niveau cérébral, il suggérait un bénéfice en survie chez les patients avec un statut EGFR muté (158). Cependant, *Sperduto & al.* (159) n'ont toutefois pas confirmé ce résultat, ils ont observé une moins bonne survie chez les patients traités par du TMZ ou de l'*Erlotinib* en association avec une IET plus une SRS, contre ceux traités par IET/SRS seule (159). Au final, il n'y a pas d'essai montrant des résultats robustes quant à l'intérêt de l'association des thérapies ciblées à l'IET dans la prise en charge des MC d'un CBNPC (**Tableaux 6, 7, 8**).

Auteurs	N° patients	Protocole(s)	Taux de réponses (%)	SSP (mois)	Survie globale (mois)
<b>Traitements Cytotoxiques</b>					
<i>Freedman et al.</i>	15	Sagapoline	13.3	1.4	5.3
<i>Siena et al.</i>	51	Temozolamide	4	1.9	Non rapportée
<i>Rivera et al.</i>	24	Témozolamide + capacitabine	18	12 semaines	-
<i>Franciosi et al.</i>	56	CDDP+Etoposide	38	4	8
<i>Cassier et al.</i>	25	CDDP+Vinorelbine	76	3.7	6,5
<b>Thérapies Ciblées</b>					
<i>Brufsky et al.</i>	258	Trastuzumab vs rien	-	-	17.5 vs 3.9
<i>Lin et al.</i>	242	Lapatinib	6	2.4	6.4
	50	Lapatinib+ capacitabine	20	3.6	
<i>Bachelot et al.</i>	44	Lapatinib+capacitabine	66	5.5	17
<i>Lin et al.</i>	35	Lapatinib+ RT	79	4.8	19

**Tableau 6 : Synthèse des études cliniques avec différents traitements systémiques et des thérapies ciblées utilisés dans le cancer du sein avec des métastases cérébrales, suivant Lambardi & al (131)**

Auteurs	N° patients	Protocoles	Taux de Réponse %	SSP (mois)	SG (mois)
<b>Traitements Cytotoxiques</b>					
<i>Franciosi et al.</i>	43	CDDP-Etoposide	30	4	8
<i>Cortes et al.</i>	26	CDDP-Taxol	38	3.2	5.3
<i>Dinglin et al.</i>	42	Pemetrexed-CDDP	68	10.6	12.6
<i>Giorgio et al.</i>	30	Temozolamide	10	3.6	6
<i>Quantin et al.</i>	23	RT+vinorelbine- ifosfamide-CDDP	30	-	7.6
<b>Thérapies ciblées</b>					
<i>Ceresoli et al.</i>	41	Gefitinib	10	3	5
<i>Chiu et al.</i>	521	Gefitinib	76	5	9.9
<i>Kim et al.</i>	23	Gefitinib/Erlotinib	69	9	13
<i>Welsh et al.</i>	40	Erlotinib+RT	86	-	19.1

**Tableau 7: Synthèse des études cliniques avec différents traitements systémiques et thérapies ciblées utilisés dans des métastases cérébrales d'un primitif pulmonaire, adapté de Lambardi & al. (144)**

Auteurs	N° patients	Protocoles	Taux de Réponse %	SSP (mois)	SG (mois)
<i>Jacquillat et al.</i>	36	Fotemustine	25	-	-
<i>Mornex et al.</i>	37	Fotemustine+RT	10	8	15
<i>Margolin et al.</i>	31	Temozolamide+RT	9	8	24
<i>Atkins et al.</i>	39	Temozolamide +RT+Talidomide	7.6	7	16
<i>Queirolo et al.</i>	146	Ipilimumab	16	10.7	28
<i>Dummer et al.</i>	24	Vemurafenb	52	16	30

**Tableau 8: Synthèse des études cliniques avec différents traitements systémiques et immunothérapie utilisés dans le mélanome avec des métastases cérébrales, suivant Lambardi & al (144)**

## VI. Contexte et Objectif de l'étude

L'objectif primaire de notre étude est d'évaluer rétrospectivement le contrôle local après ré-irradiation stéréotaxique robotisée par Cyberknife<sup>®</sup> des récidives locales et/ou régionales des métastases cérébrales, après une primo-irradiation dans une cohorte de 58 patients, pris en charge dans le département de radiothérapie du Centre Oscar Lambret de Lille.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer:

- ✓ les toxicités aiguës et tardives,
- ✓ la survie globale,
- ✓ la survie sans progression,
- ✓ le temps jusqu'à progression cérébral,
- ✓ le temps jusqu'à progression local et régional,
- ✓ les facteurs pronostics associés à ces paramètres.



## MATERIEL ET METHODES

### *I. Population*

De mars 2009 à avril 2016, 58 patients présentant une récurrence métastatique cérébrale après une primo-irradiation ont été traités par ré-irradiation stéréotaxique cérébrale robotisée, par Cyberknife®, au sein du département de Radiothérapie au Centre Oscar Lambret de Lille. Les principales indications sont les rechutes métastatiques locales survenues soit dans un site d'une métastase ou d'une cavité opératoire déjà irradiée, les rechutes métastatiques régionales, il s'agissait de MC(s) nouvellement apparues dans un encéphale préalablement irradié. Tous les patients ont bénéficié d'un bilan d'évaluation extra-cérébrale et d'un bilan cérébral avec une IRM cérébrale et une évaluation neurologique clinique.

### *II. Critères d'inclusion*

Les critères suivants ont été considérés pour l'inclusion :

- ✓ Age  $\geq$  18 ans,
- ✓ Performance Status (PS)  $\leq$  2,
- ✓ Espérance de vie estimée  $\geq$  12 semaines (3 mois),
- ✓ Patients aux antécédents d'un primo-traitement par radiothérapie cérébrale, quel que soit la technique utilisée : IET, hRST, SRS, IPC,
- ✓ Diagnostic de la récurrence métastatique cérébrale réalisée par imagerie cérébrale et/ou confirmée par histologie,
- ✓ Patients avec des métastases inopérables et/ou non ré-sécables en situation de rechute locale ou régionale après une primo-irradiation,
- ✓ Patient avec des rechutes locales au niveau des cavités opératoires primo-irradiées,
- ✓ Patients symptomatiques et non symptomatiques,
- ✓ 1 à 4 lésions à l'IRM cérébrale,

- ✓ intervalle libre d'au moins 4 mois après la première irradiation cérébrale,
- ✓ Indication validée en réunion de concertation pluridisciplinaire,
- ✓ Consentement éclairé du patient.

### *III. Critères de non inclusion*

Un seul critère est suffisant pour la non-inclusion du patient:

- ✓ Plus de 4 lésions cérébrales,
- ✓ Antécédent d'une précédente ré-irradiation cérébrale,
- ✓ Présence de signes de méningite carcinomateuse sur l'IRM,
- ✓ Absence de suivi IRM régulier,
- ✓ Patients présentant une contre-indication à la radiothérapie,
- ✓ Refus du patient.

### *IV. Méthode d'Observation*

- ✓ Etude rétrospective,
- ✓ Non interventionnelle,
- ✓ Mono-centrique,
- ✓ Réalisée chez des patients ré irradiés dans le département de Radiothérapie au Centre Oscar Lambret à Lille.

### *V. Recueil des Données*

Le recueil rétrospectif des données a été réalisé pour chaque patient à partir des dossiers médicaux informatisés pour les renseignements cliniques, des dossiers techniques, pour les renseignements dosimétriques, des comptes rendus d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et des comptes rendus de la RCP de neuro-oncologie. Les données dosimétriques ont été relevées à partir du logiciel *ONCENTRA MASTERPLAN* (Accuray®).

### *a. Données épidémiologiques*

Elles comportent : l'âge au moment de la ré-irradiation, le sexe, la date du diagnostic initial des MC(s), la date de la rechute cérébrale, la date de la primo-irradiation, la date de la chirurgie avant la ré-irradiation, les dates des différentes IRM cérébrales depuis le diagnostic et au cours du suivi.

### *b. Données Cliniques avant, en cours et après ré-irradiation par Cyberknife®*

Les données cliniques recueillies comportent : le score PS, les symptômes neurologiques au moment du diagnostic de la récurrence, les différents scores pronostiques : RPA et DS-GPA de chaque patient. Ces scores ont été déterminés rétrospectivement, ils n'ont pas été utilisés en RCP pour guider les décisions de traitement, et enfin l'évaluation clinique des symptômes à l'issue de la ré-irradiation et au cours du suivi.

Le statut de la maladie extra-cérébrale a été défini sur la base des informations apportées par la tomographie par émission de positons (TEP au 18 FDG) ou du scanner thoraco-abdomino-pelvien, réalisés respectivement chez les patients lors du diagnostic de la rechute. Une maladie systémique stable ou en rémission est qualifiée comme 'contrôlée', à l'inverse une maladie progressive est considérée comme étant 'non contrôlée'.

La cause de décès est définie comme 'neurologique', si le patient avec une maladie systémique stable, souffrant de déficits neurologiques progressifs ou de symptômes d'HTIC ayant précipités à son décès. Sinon, la cause du décès est définie comme étant 'non neurologique' en cas de décès par progression extra-cérébrale ou d'autres causes médicales.

### c. Données de l'IRM Cérébrale

La majorité des IRM de suivi sont réalisées dans le service d'imagerie médicale du Centre Oscar Lambret sur une IRM de type 3 TESLA.

On considère comme 'maladie oligométastatique cérébrale', la présence au maximum de 5 métastases.

### d. Données Dosimétriques

Ces données concernent le renseignement de la technique et des paramètres dosimétriques de la primo-irradiation cérébrale. Les caractéristiques dosimétriques des lésions ré-irradiées qui sont recueillies sont: la dose de prescription (Gy), l'isodose de prescription(%), le volume macroscopique 'GTV' pour les MC(s) en place (cm<sup>3</sup>), le volume microscopique 'CTV' pour les cavités opératoires (cm<sup>3</sup>), le volume planifié 'PTV' pour les cibles sus-citées (cm<sup>3</sup>), la dose minimum ( $D_{\min}$ ) (Gy), la dose moyenne ( $D_{\text{moy}}$ ) (Gy), la dose maximum ( $D_{\max}$ ) (Gy), l'indice de couverture (%). Les caractéristiques dosimétriques des OAR ont été également rapportés : la dose minimum ( $D_{\min}$ ), la dose moyenne ( $D_{\text{moy}}$ ), la dose maximum ( $D_{\max}$ ).

Dans cette étude le modèle linéaire quadratique (LQ) a été utilisé pour calculer la dose biologique effective cumulée (BED) selon l'équation ci-dessous, le rapport  $\alpha/\beta$  traduit la capacité de réparation tissulaire. Selon le *QUANTEC* (124), le rapport  $\alpha/\beta$  est supposé à 3 pour l'encéphale (BED Gy<sup>3</sup> cumulée) Pour les carcinomes, le rapport  $\alpha/\beta$  est égale à 10 (BED Gy<sup>10</sup> cumulée).

$$D/D_{\text{réf}} = (\alpha/\beta + d_{\text{réf}}) / ((\alpha/\beta + d) \quad (124).$$

## VI. Technique et planification du traitement

### a. Technique

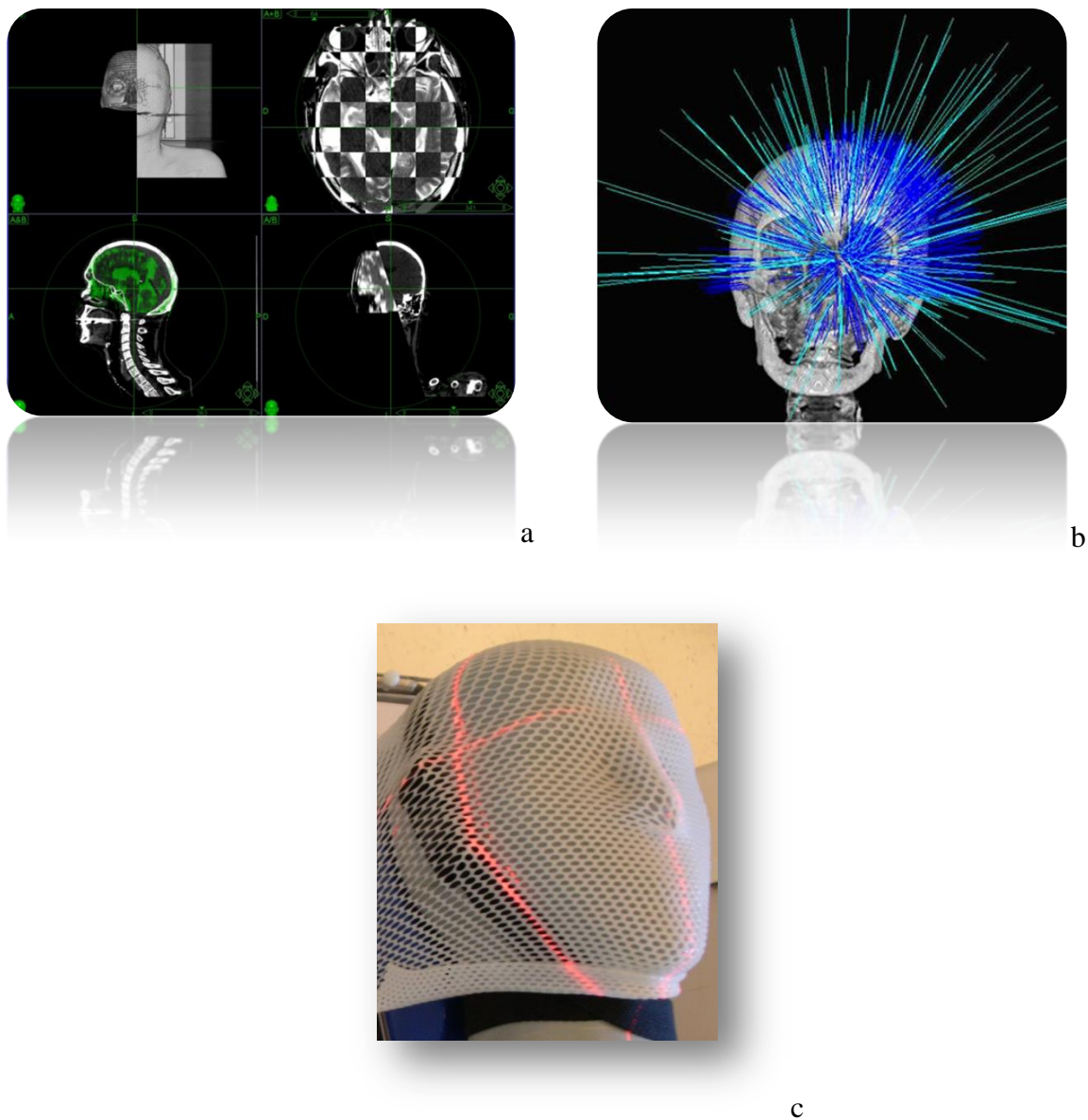
La ré-irradiation cérébrale est réalisée en condition stéréotaxique sur un appareil dédié de type CyberKnife®.

### b. Planification, dosimétrie et réalisation du traitement

Tous les patients ont réalisé une IRM de prétraitement avec des séquences T1, T1-Gadolinium et 3D et un scanner de centrage non injecté en coupes millimétriques en position de traitement. La position de traitement s'est effectuée en décubitus dorsal avec une contention de la tête par un masque thermoformé 3 points. Cette contention sera utilisée durant toutes les séances de traitement (**Figure 12**).

Un recalage automatique rigide des images d'IRM et du scanner dosimétrique est réalisé, en se basant sur le cadre osseux du crâne. Ainsi, nous définissons un volume tumoral macroscopique GTV (*Growth Tumor Volume*) en présence de métastase en rechute ou un volume anatomo-clinique appelé CTV (*Clinical Target Volume*) lorsque la rechute intéresse une cavité opératoire. Ces volumes sont bien identifiés sur les coupes axiales de l'IRM en pondération T1 après injection de gadolinium. Ainsi, les lésions sont délinées sur le logiciel *Oncentra Masterplan*® à l'aide d'une tablette/écran tactile *Wacom*®. Une expansion par une marge géométrique de 1mm est appliquée aux volumes contourés (GTV ou CTV), afin d'obtenir le volume de planification (PTV, *Planning Target Volume*). L'isodose de prescription est la 80% pour assurer au moins une couverture de 95% du PTV. Les organes à risque systématiquement délinés selon les atlas de contourage du RTOG sur le scanner de centrage avec l'aide de l'IRM sont : l'encéphale, le tronc cérébral, la moelle épinière, les cochlées, l'hypophyse, les voies optiques, les hippocampes, les globes oculaires, les cristallins. Les contraintes de doses fixées aux OAR sont celles utilisées dans le département de radiothérapie du Centre Oscar Lambret (**Tableau 9**).

Les cibles de petits volumes situés à distance des zones antérieurement irradiées ou des structures critiques ont été traitées en une seule fraction (SRS). Cependant, les cibles plus volumineuses et/ou situées près des structures critiques ou des zones irradiées antérieurement ont été traitées en hypo-fractionné (hFSRT). La dosimétrie est réalisée grâce à un système de planification de traitement (TPS) *Masterplan*®. Le calcul de dose est réalisé selon un algorithme de type *Ray-Tracing*. Les données dosimétriques sont recueillies sur le logiciel *Artiview*®. Tous les plans de traitement ont été examinés et approuvés par le radiothérapeute référent. Les séances se sont déroulées à raison d'un jour sur deux.



**Figure 12 :** a) Recalage TDM-IRM. b) Microfaisceaux non coplanaires. c) Contention de la tête par un masque thermoformé 3 points

## Contraintes de doses

OAR	1 fraction	3 Fractions	5-Fractions	6 Fractions
<b>Tronc Cérébral</b>	Max 12Gy	Max 17Gy	-	-
<b>Chiasma</b>	$V8 < 0.2 \text{cm}^3$ max 10 Gy	$V21 < 0.2 \text{cm}^3$ max 27Gy	$V20 < 0.20 \text{cm}^3$ max 25Gy	$V15 < 0.2 \text{cm}^3$
<b>Nerf optique</b>	$V8 < 0.2 \text{cm}^3$	$V21 < 0.2 \text{cm}^3$ $V27 < 0.003 \text{cm}^3$	$V20 < 0.20 \text{cm}^3$ $V25 < 0.003 \text{cm}^3$	$V10 < 0.5 \text{cm}^3$ $V15 < 0.2 \text{cm}^3$
<b>Cristallin</b>		max 6 Gy	Max 6 Gy	max 6 Gy
<b>Oreille interne</b>	max 12Gy	max 30 Gy	Max 27.5Gy	max 20Gy
<b>Moelle Epinière</b>	$V7 < 1.2 \text{cm}^3$	$V24 < 0.25 \text{cm}^3$ max 32 Gy	$V20 < 1.2 \text{cm}^3$	$V18 < 0.25 \text{cm}^3$ max 22Gy
<b>Gros vaisseaux</b>		$V50 < 10 \text{cm}^3$ max 54Gy		$V39 < 10 \text{cm}^3$ max 45Gy
<b>Peau</b>	Max 16 Gy	max 35Gy	Max 32Gy	max 24Gy

Tableau 9: Contraintes de doses utilisées dans le département de Radiothérapie au Centre Oscar Lambret



## VII. *Evaluation de la réponse et des toxicités*

Les patients ont été suivis cliniquement et par IRM cérébrale systématique réalisée à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois et de façon plus rapprochée devant une nouvelle symptomatologie neurologique ou prise de contraste suspecte sur l'IRM de surveillance.

Les différentes définitions du contrôle tumoral sont :

- ✓ 'Récidive locale': réservée aux récurrences survenues uniquement dans le volume ré-irradié (métastase ou cavité opératoire).
- ✓ 'Récidives Régionales' : réservées aux événements cérébraux situés en dehors du volume ré-irradié, sous forme de nouvelles métastases parenchymateuses.
- ✓ 'Récidive Globale': réservée aux événements à la fois locaux et régionaux.

L'évaluation de la réponse locale est réalisée selon les critères RECIST1.1 (155), comme suit :

- ✓ Réponse Complète (RC) : définie par la disparition complète de la lésion ré-irradiée et de toute prise de contraste pathologique.
- ✓ Réponse Partielle (RP) : définie par la diminution de 30% de la taille de la lésion ré-irradiée,
- ✓ Progression (PD) par une augmentation de 20% de la taille de la lésion ré-irradiée.
- ✓ Maladie Stable (SD) pour les lésions ne répondant à aucun des critères sus cités.

Concernant la survenue de radionécrose (RN), on décrit deux différents types de RN:

- ✓ 'RN confirmée': nécrose sans cellules tumorales viables et prouvée par un examen anatomopathologique,
- ✓ 'RN suspectée': c'est une RN fortement suspectée sur les résultats des examens morphologiques de type IRM, Spectro-IRM sans confirmation anatomopathologique.

Les toxicités aiguës et tardives ont été évaluées selon l'échelle de la quatrième version de la NCI-CTCAE.v4.0<sup>1</sup> (Annexe 3) à chaque consultation de suivi hebdomadaire pendant le traitement et à chaque visite de surveillance, comme suit :

- ✓ 'La toxicité aiguë' est définie par la survenue de tout événement indésirable dans les 6 premiers mois, à compter du début de la ré-irradiation.
- ✓ 'La toxicité tardive' est définie par la survenue de tout événement indésirable au-delà des 6 mois après le début de la ré-irradiation.

L'intensité des événements indésirables a été appréciée selon des grades de toxicités :

- ✓ *Grade 1* : symptômes neurologiques minimes ne nécessitant pas de traitement médicamenteux,
- ✓ *Grade 2* : symptômes neurologiques modérés nécessitant un traitement médicamenteux (habituellement corticothérapie),
- ✓ *Grade 3* : symptômes neurologiques sévères nécessitant un traitement médicamenteux (voie parentérale),
- ✓ *Grade 4* : symptômes neurologiques mettant en jeu le pronostic vital (crises convulsives non contrôlées, paralysie, coma) ; suspicion clinique et/ou radiologique de radionécrose ou radionécrose prouvée histologiquement.
- ✓ *Grade 5* : Décès.

### **VIII. Analyse statistique**

Les caractéristiques des patients sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive. Les variables catégorielles sont résumées par leurs fréquences et leurs pourcentages. Les variables continues sont résumées par leur médiane, valeurs extrêmes, moyenne et écart-type.

---

<sup>1</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

La survie globale, survie sans progression et temps jusqu'à progression sont estimés par la méthode de *Kaplan-Meier*, en tenant compte des délais depuis la date de début de ré-irradiation.

La survie globale est calculée en considérant le temps jusqu'au décès, où les patients en vie sont censurés à la date des dernières nouvelles.

La survie sans progression est calculée en considérant le temps jusqu'à progression ou jusqu'au décès, les patients vivants sans progression sont censurés à la date des dernières nouvelles.

Le temps jusqu'à progression est calculé en considérant le temps jusqu'au décès du patient. Les patients vivants sans progression ou décédés d'une autre cause sans progression cérébrale préalable sont censurés à la date des dernières nouvelles.

La survie spécifique neurologique est calculée en considérant le temps jusqu'au décès de cause neurologique. Le décès de progression cérébrale ou décès dans les suites de complication neurologique est lié directement à la lésion ré-irradiée. Les patients en vie ou décédés d'une autre cause sont censurés à la date des dernières nouvelles.

La relation entre les critères de survie et caractéristiques cliniques ou dosimétriques est analysée à l'aide du test de *logrank* et du modèle de *Cox*. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.05$ . Toutefois, dans le modèle de *Cox* multivarié, il a été considéré que les variables strictement significatifs et celles dont le *p*-value sont  $< 0.10$  en analyse uni-variée.

Test de Fisher exact (variable catégorielle) / Wilcoxon Mann-Whitney (variable quantitative): testent l'association entre l'existence d'une radionécrose et les différents facteurs, sans prise en compte du délai de survenue. Le logiciel utilisé est *Stata v13.1*<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP

**PARTIE 2 :**  
**ETUDE & DEVELOPPEMENT**

## RESULTATS

### *I. Caractéristiques des patients*

58 patients en situation de récurrence métastatique cérébrale locale et/ou régionale ont été traités par ré-irradiation stéréotaxique cérébrale avec Cyberknife® entre Mars 2009 et Avril 2016. L'âge médian des patients est de 59ans (33-80 ans). Nous notons 52% d'hommes et 48% de femmes. Tous les patients ont un PS  $\leq$  2. Les métastases cérébrales sont métachrones au diagnostic du primitif dans 76% des cas. Les patients sont classés selon les différents scores pronostiques RPA et DS-GPA. Toutefois, 11 patients (soit 19%) n'ont pas pu être classés selon le score DS-GPA, en raison de l'absence du score spécifique pour certaines histologies. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **Tableau 10**.

### *II. Caractéristiques Cliniques et Moléculaires*

Au diagnostic de la récurrence cérébrale, 72% des patients sont symptomatiques. Les motifs de consultation ayant amenés au diagnostic de la rechute sont:

- Céphalées : 22%
- Convulsions : 12 %
- Déficit moteur : 21%
- Vertiges : 9%
- Troubles visuels : 14%
- Troubles de l'équilibre : 22%

60% des patients sont sous corticothérapie et 17% sous traitement anticonvulsivants. Le diagnostic est réalisé par IRM cérébrale dans 91% des cas et confirmé par histologique dans 9% des cas. 30 patients (soit 51%) ont présenté des métastases extra-crâniennes.

La maladie cancéreuse extra-cérébrale est contrôlée dans 78% des cas, non contrôlée dans 22% des cas, dont 10% en progression active (**Tableau 11**).

Les tumeurs primitives sont d'origines: pulmonaire dans 47%, mammaire dans 24%, rénale dans 7%, cutanée (mélanome) dans 3%, digestif dans 3.4% et gynécologique dans 10.4% des cas. En ce qui concerne les cancers pulmonaires, nous avons noté 74% d'adénocarcinome

Caractéristiques des patients (N=58)	n	%
<b>Sexe</b>		
Masculin	28	48%
Féminin	30	52%
<b>Age au diagnostic de la rechute (années)</b>		
Median - (Range)	59	(33-80)
Mean - SD	60	10
<b>Performance status</b>		
0	11	19.0%
1	29	50.0%
2	18	31.0%
<b>Statut DS-GPA (N=47)</b>		
0-1	6	12%
1.5-2	25	52%
2.5-3	14	29%
3.5-4	3	6%
<b>Statut RPA (N=58)</b>		
1	38	65%
2	20	35%

**Tableau 10: Caractéristiques des patients**

dont 17% sont mutées EGFR. Pour le cancer du sein, nous avons observé 91% de carcinome canalaire infiltrant avec différents sous-types moléculaires : type basal retrouvé dans 15%, type Luminal B dans 23%, type Luminal A dans 23% et sous type RH-/Her2+++ dans 39% des cas. Le mélanome ne représentait que 3% dont 50% muté BRAF (**Tableau 12**).

Caractéristiques cliniques	n	%
<b>Type histologique du Primitif (N=58)</b>		
Carcinomes Pulmonaires	27	47%
Adénocarcinome	20	35%
Carcinome à petites cellules	6	10%
Carcinome épidermoïde	1	2%
Carcinome mammaire	14	24%
Carcinome canalaire infiltrant	13	22%
Carcinome lobulaire du sein	1	2%
Carcinome à Cellules Claires	4	7%
Mélanome cutané	2	3%
Carcinome papillaire de la thyroïde	1	2%
C. anaplasique thyroïde	1	2%
Carcinome Médullaire de la thyroïde	1	2%
ADK du Cardia	1	2%
ADK colique	1	2%
C. épidermoïde col utérin	1	2%
ADK endomètre	2	2%
Carcinome séreux de l'ovaire	3	5%
<b>Symptômes Neurologiques (N=58)</b>		
Oui	42	72%
Non	16	28%

<b>Type des symptômes</b>		
<b>Céphalées</b>	13	22%
<b>Convulsions</b>	7	12%
<b>Troubles visuels</b>	8	14%
<b>Déficit moteur</b>	12	21%
<b>Troubles de l'équilibre</b>	13	22%
<b>Vertiges (N=57)</b>	5	9%
<b>Traitements symptomatiques en cours</b>		
<b>Corticothérapie</b>	35	60%
<b>Anticonvulsivants</b>	10	17%
<b>Aucun</b>	13	22%
<b>Métastases extra cérébrales (N=51)</b>		
<b>Oui</b>	26	51%
<b>Non</b>	25	49%
<b>Statut de la Maladie Cancéreuse extra-cérébrale</b>		
<b>Contrôlée</b>	45	78%
<b>Non contrôlée (progression lente ou progression active)</b>	13	22%

Tableau 11: Caractéristiques cliniques des patients

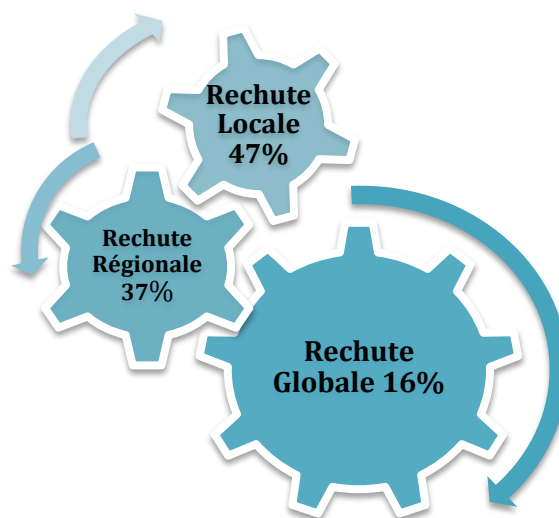


Caractéristiques moléculaires du C. primitif	n	%
<b>ADK pulmonaire (N=20)</b>		
EGFR sauvage	10	83%
EGFR muté	2	17%
<b>Carcinome canalaire infiltrant (N=13)</b>		
Triple négatif (Basal)	2	15%
Luminal B (RH+/ HER2++)	3	23%
Luminal A (RH+/HER2-)	3	23%
RH-/HER2+++	5	39%
<b>Mélanome (N=2)</b>		
BRAF sauvage	1	50%
BRAF muté	1	50%

Tableau 12 : Caractéristiques Moléculaires des Différentes Histologies du Primitif

### III. Caractéristiques Lésionnelles

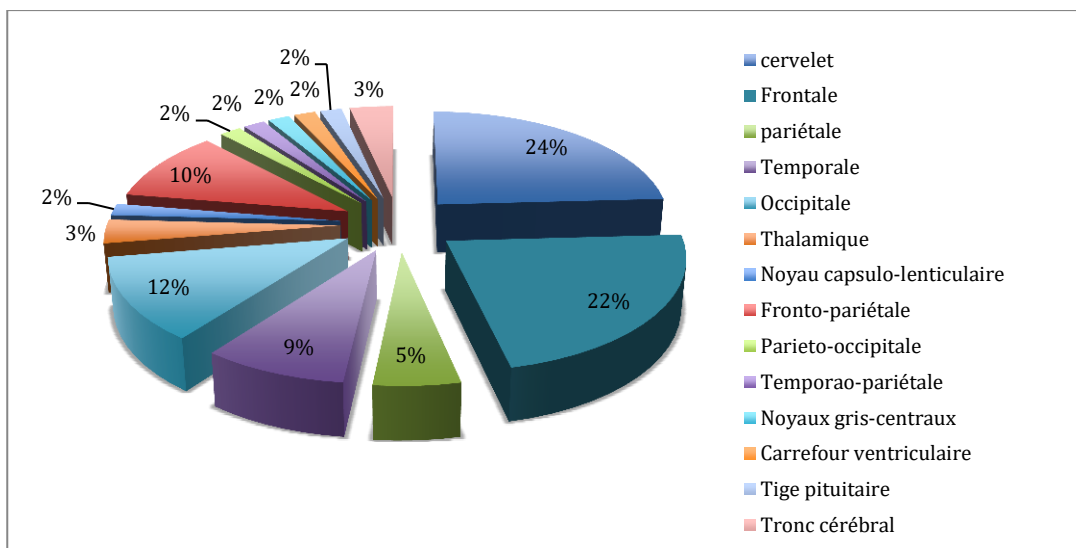
Au total, 87 lésions en rechute locale et/ou régionale après une primo irradiation ont été ré-irradiées. Nous notons 12 récurrences au niveau des cavités opératoires précédemment irradiées. Après la primo-irradiation, la rechute est locale dans 47% des cas, régionale avec apparition de nouvelles lésions parenchymateuses dans 37% des cas et globale (locale et régionale) dans 16% des cas (**Figure 13**).



**Figure 13** : Type de rechute métastatique cérébrale après la primo-irradiation chez 58 patients

Les lésions sont situées à l'étage sus-tentorial pour 63% des cas, sous-tentorial dans 22% des cas, sus et sous-tentorial dans 13% des cas. Nous notons 3% de lésions au niveau du tronc cérébral (**Figure 14**).

Le diamètre lésionnel moyen est de 17.6 mm (DS 10.3) avec une médiane de 15mm (1 à 46 mm) (**Tableau 13**). La topographie des lésions est représentée par la Figure ci-dessous



**Figure 14:** Différentes topographies des récives des Métastatiques Cérébrales

Caractéristiques par lésion	Métastase en place (N=75)		Lit opératoire (N=12)		Total (N=87)	
	N=75	%	N=12	%	N=87	%
<b>Localisation des rechutes</b>						
Supra tentorielle	45	60.0%	10	84%	55	63%
Sous+sus tentorielle	10	13%	1	8%	11	13%
Tronc cérébral	2	3%	-	-	2	2%
Sous tentorielle	18	24%	1	8%	19	22%
<b>Modalité de diagnostic</b>	<b>N=75</b>	<b>%</b>	<b>N=12</b>	<b>%</b>	<b>N=87</b>	<b>%</b>
Histologique	4	5%	1	8%	5	6%
Imagerie (IRM)	71	95%	9	75%	80	92%
Histo + Imagerie	-	-	2	17%	2	2%
<b>Type de rechute après RT1</b>	<b>N=74</b>	<b>%</b>	<b>N=12</b>	<b>%</b>	<b>N=86</b>	<b>%</b>
Rechute locale	31	42%	9	75%	40	47%
Rechute régionale	29	39%	3	25%	32	37%
Rechute Globale	14	19%	0	0.0%	14	16%
<b>Taille (mm)</b>	<b>N=75</b>	<b>%</b>	<b>N=12</b>	<b>%</b>	<b>N=79</b>	<b>%</b>
Median - (Range)	14,5	(1-46)	16	(1-43)	15	(1-46)
Mean - SD	16.73	9.90	26.28	10.45	17.58	10.25

Tableau 13: Caractéristiques Lésionnelles

#### IV. Traitements

##### i. Traitements Oncologiques

Au moment du diagnostic de la rechute métastatique cérébrale, 33% des patients ont reçu une chimiothérapie, 18% des patients sont en cours de traitement par des thérapies ciblées et 5% de femmes ont poursuivi une hormonothérapie par anti-aromatase. Une association chimiothérapie-thérapies ciblées et une association chimiothérapie avec thérapies ciblées et hormonothérapie sont observées dans 2% des cas respectivement.

##### ii. Chirurgie

Au diagnostic initial des MCs, 32% des patients ont bénéficié une chirurgie première, suivie d'une radiothérapie adjuvante. A la découverte de la récurrence cérébrale, 9% des patients ont eu une exérèse chirurgicale avant la ré-irradiation. Cette résection est macroscopiquement complète dans 83% des cas (**Tableau 14**).

##### iii. Radiothérapie Antérieure

Tous les patients ont bénéficié un traitement antérieur par radiothérapie. Il s'agit soit d'une irradiation encéphalique totale pour 36 patients, dont 8 ont eu au préalable une chirurgie. Elle est à visée prophylactique chez 6 patients. Nous notons une radio-chirurgie pour 11 patients, une hRST pour 8 patients et une irradiation en fosse cérébrale postérieure pour 3 patients. Plusieurs schémas de doses et de fractionnement ont été utilisés (**Tableau 15**).

<b>TRT oncologique en cours au moment de la récurrence cérébrale (N=56)</b>		
Aucun	22	40%
Chimiothérapie	18	33%
Thérapies ciblées (Erlotinib/Iressa/Herceptin)	10	18%
Hormonothérapie (AA)	3	5%
Chimiothérapie +Thérapie ciblée	1	2%
Hormonothérapie +Thérapie Ciblée	1	2%
Hormonothérapie +Thérapie ciblée +chimiothérapie	1	2%
<b>Chirurgie avant ré irradiation (N=58)</b>		
Non	53	91%
Oui	5	9%
<b>Primo irradiation (N=58)</b>		
<b>Modalités et techniques</b>		
IET seule (dont IPC)	28	48%
hRST	8	14%
SRS	11	19%
RT fosse post	3	5%
Chirurgie+IET	8	14%

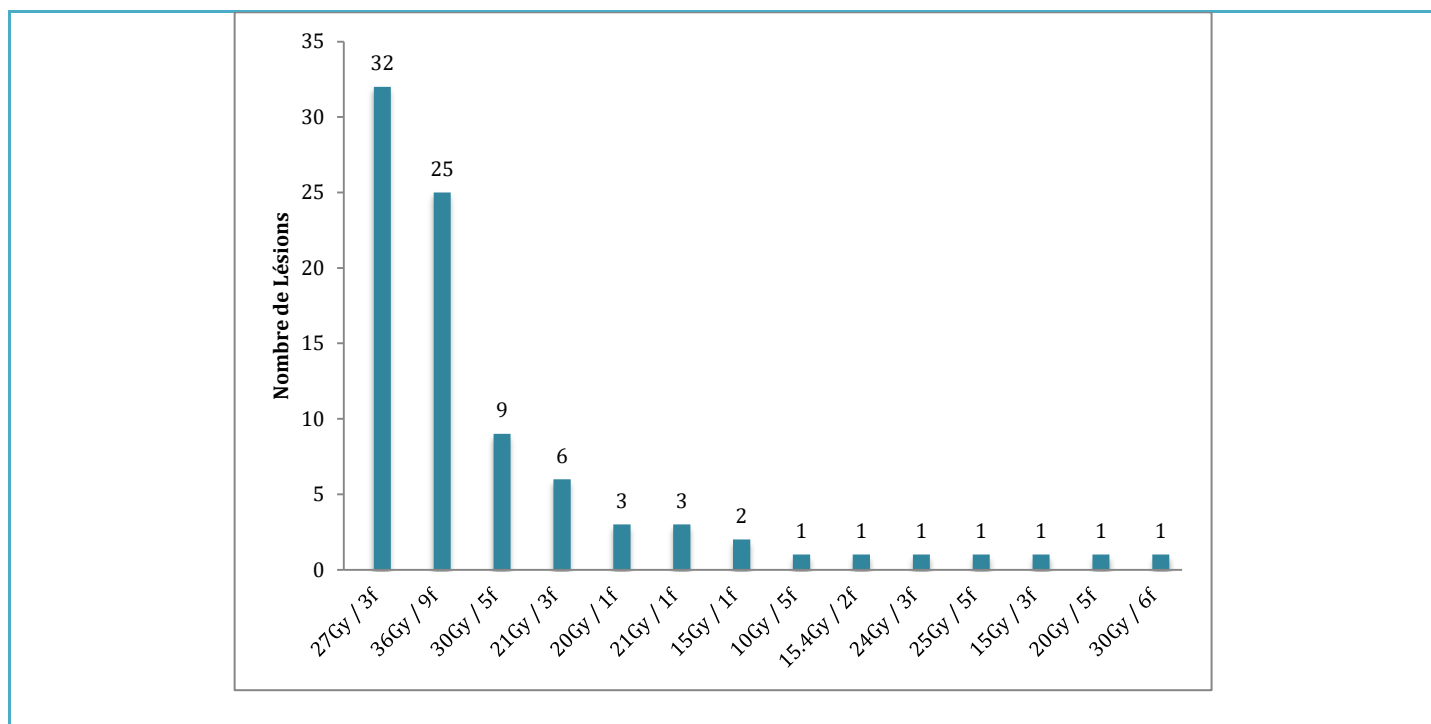
Tableau 14: Caractéristiques des différents traitements

<b>Dose totale (Gy) (N=58)</b>	<b>Median- (Range)</b>
IET	30(28-45)
SRS	21 (18-25)
HRST (iso dose de prescription 80%)	27 (21-30)
RT FCP	30
<b>Dose par fraction (N=58)</b>	
IET	3 (2-3)
SRS (iso dose de prescription 50%)	21 (18-25)
HRST	8 (3-9)
RT FCP	3
<b>Nombre de fraction (N=58)</b>	
IET	10 (10-15)
SRS	1
HRST	3 (3-9)
RT FCP	10

**Tableau 15: Caractéristiques dosimétriques de la Primo-irradiation**

### V. Ré-irradiation Stéréotaxique des Rechutes Métastatiques Cérébrales

Tous les patients ont été retraités par RTS avec le Cyberknife®, 91% des lésions ont été traités par RTSH. Le délai médian entre le diagnostic initial et le début de la ré-irradiation est de 42.5 mois. L'intervalle médian entre la radiothérapie cérébrale initiale et la ré-irradiation est de 13.4 mois (4.4-71.7 mois). La durée médiane du traitement est de 11 jours (1-21). Il n'y a pas eu d'interruption de traitement. Les traitements ont été réalisés avec un nombre médian de 137 faisceaux. La durée médiane des séances est de 36 minutes. Les différents schémas de doses et de fractionnement utilisés sont illustrés dans la **Figure 15**. Les BED Gy10 et BED Gy3 en cumulé ainsi que la dose cumulée équivalente EQD2 Gy sont représentées dans les Tableaux 16 et 17.



**Figure 15: Schémas de prescription de dose et de fractionnement utilisés lors de la ré-irradiation stéréotaxique**



Schémas de fractionnement de dose de ré irradiation	9*4Gy	3*9Gy	5*6Gy	3*7Gy	5*5Gy	5*4Gy	6*5Gy	3*8Gy	2*5Gy	3*5Gy	2*7.6Gy	1*21Gy	1*15Gy
Médiane BED Gy10 cumulée au niveau de la cible	74.5 (68-14.92)	75.25 (68.75-115.67)	94.88 (84-135.5)	75 (74.7-123.2)	105	67	87	82.2	50.7	61.5	65	56	76.5
BED Gy3 cumulée au niveau du tissu cérébral sain après ré irradiation (médiane en Gy3)	172 (112-258)	168 (68-278)	159 (123-258)	130 (94-298)	175	107	150	148	97	100	115	65.1	80

**Tableau 16 : Dose biologique cumulée pour les métastases (BED Gy10) et pour le tissu cérébral sain (BED Gy2) correspondantes aux différents schémas thérapeutiques utilisés**

Dose physique/EQD2 (Gy)	EQD2 cumulée médiane (Gy)	Volume médian CTV/CTV (Cm3)	Nombre de lésions ré irradiées
9×4 Gy (EQD2Gy=42)	74.5 (74.2-115)	6.84 (0.082-49.05)	25
3×9 Gy (EQD2Gy=43)	75.5 (69 -116)	2.84 (0.02-43.29)	32
5×6 Gy (EQD2Gy=40)	82.75 (72.5-113)	8.13 (0.76-21.93)	8
3×7 Gy (EQD2Gy=40)	67.25 (62.5-103)	2,9 (0.45-5.04)	6

**Tableau 17: Dose équivalente cumulée en 2Gy après ré irradiation par différents schémas de doses et de fractionnements**

### i. Données Dosimétriques

Sur le plan dosimétrique, Le GTV médian est de 2.84 cm<sup>3</sup> (0.02–49.05) et Le CTV médian était de 16.07cm<sup>3</sup> (4.46-37.3). La dose médiane donnée par fraction est de 7 Gy (2-21 Gy). La dose médiane totale est de 27Gy (10-36Gy). L'index de couverture (CO) médian pour le PTV est de 99.75% (46.82-100%) (**Tableau 18**). La médiane du BED Gy10 cumulée avec un  $\alpha/\beta=10$  est de 90.3 Gy10 (50.7-190) pour les métastases en place ré irradiées et de 89.4 Gy10 (65-116.4) pour les cavités opératoires respectivement

Concernant les organes à risque, les caractéristiques dosimétriques sont détaillées dans le **Tableau 19**.

Caractéristiques Dosimétriques	Métastase en place (N=75)		Lit opératoire (N=12)		Total (N=87)	
<b>Algorithmes de calcul</b>						
<b>Raytracing</b>	75	100%	12	100%	87	100.0%
<b>Dose totale (Gy)</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (range)</b>	27	(10-36)	27	(15.4-36)	27	(10-36)
<b>Mean - sd</b>	27.81	6.17	26,48	7,61	28.19	6.27
<b>Dose par fraction (Gy)</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (range)</b>	9	(2-21)	7,7	(4-9)	7	(2-21)
<b>Mean - sd</b>	8.01	4.48	6.94	1,96	7.74	4.29
<b>Isodose de prescription (%)</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (range)</b>	85	(70-91)	85.5	(80-91)	85	(70-91)
<b>Mean - sd</b>	84.25	3.85	85.25	2.6	84.39	3.71
<b>Nombre de fractions</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (range)</b>	3	(1-9)	3	(2-9)	3	(1-9)
<b>Mean - sd</b>	4.64	2.77	4.4	2.79	4.84	2.84
<b>Nombre de faisceaux</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (Range)</b>	138	(41-349)	132.5	(90-201)	137	(41-349)
<b>Mean - SD</b>	146.09	66.18	140.33	30.78	145.3	62.4
<b>Durée de séance (min)</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (Range)</b>	35	(19-61)	39	(24-86)	36	(19-86)
<b>Mean - SD</b>	37.44	11.09	40.75	16.5	37.9	11.92
<b>% Couverture GTV</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (Range)</b>	99.78	(65.93-100)	99.25	(46.82-100)	99.75	(46.82-100)
<b>Mean - SD</b>	97.91	5.15	90.41	19.18	96.87	8.75

<b>GTV volume (cm3)</b>	<b>N=75</b>		-	-	<b>N=75</b>	
<b>Median - (Range)</b>	2.84	(0.02-49.05)	-	-	2.84	(0.02-49.05)
<b>Mean - SD</b>	6.42	9.7	-	-	6.42	9.7
<b>GTV D2% (Gy)</b>	N=75		-		N=75	
<b>Median - (Range)</b>	31.59	(11.79-45.95)	-	-	31.59	(11.79-45.95)
<b>Mean - SD</b>	32.51	7.59	-	-	32.51	7.59
<b>GTV D50% (Gy)</b>	N=75		-	-	N=75	
<b>Median - (Range)</b>	30.36	(11.12-43.69)	-	-	30.36	(11.12-43.69)
<b>Mean - SD</b>	30.87	7.01	-	-	30.87	7.01
<b>GTV D95% (Gy)</b>	N=75		-		N=75	
<b>Median - (Range)</b>	28.49	(10.29-40.16)	-	-	28.49	(10.29-40.16)
<b>Mean - SD</b>	28.68	6.61	-	-	28.68	6.61
<b>GTV D98% (Gy)</b>	N=75				N=75	
<b>Median - (Range)</b>	27.93	(10.1-39.3)	-	-	27.93	(10.1-39.3)
<b>Mean - SD</b>	27.7	6.54	-	-	27.7	6.54
<b>Volume CTV (cm3)</b>			N=12		N=12	
<b>Median - (Range)</b>	-	-	16.07	(4.46-37.3)	16.07	(4.46-37.3)
<b>Mean - SD</b>	-	-	17.65	10.46	17.65	10.46
<b>CTV D2% (Gy)</b>	-	-	N=12		N=12	
<b>Median - (Range)</b>	-	-	34.13	(17.52-41.86)	34.13	(17.52-41.86)
<b>Mean - SD</b>	-	-	33.88	7.67	33.88	7.67
<b>CTV D50% (Gy)</b>	-	-	N=12		N=12	
<b>Median - (Range)</b>	-	-	32.41	(16.75-39.98)	32.41	(16.75-39.98)
<b>Mean - SD</b>	-	-	32.31	7.44	32.31	7.44
<b>CTV D95% (Gy)</b>			N=12		N=12	
<b>Median - (Range)</b>	-	-	30.07	(15.47-37.92)	30.07	(15.47-37.92)
<b>Mean - SD</b>	-	-	30.11	7.39	30.11	7.39
<b>CTV D98% (Gy)</b>			N=12		N=12	
<b>Median - (Range)</b>	-	-	29.49	(15.25-37.45)	29.49	(15.25-37.45)
<b>Mean - SD</b>	-	-	29.46	7.4	29.46	7.4

<b>PTV volume (cm3)</b>	<b>N=75</b>		<b>N=12</b>		<b>N=87</b>	
<b>Median - (Range)</b>	6.31	(0.16-80.67)	18.27	(5.26-44.1)	7.27	(0.16-80.67)
<b>Mean - SD</b>	10.9	13.89	19.58	10.72	12.1	13.78
<b>PTV D2% (Gy)</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (Range)</b>	31.49	(11.77-45.67)	34.08	(17.47-41.81)	31.49	(11.77-45.67)
<b>Mean - SD</b>	32.41	7.53	33.81	7.7	32.6	7.52
<b>PTV D50% (Gy)</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (Range)</b>	29.71	(10.97-41.67)	32.06	(16.5-39.85)	29.83	(10.97-41.67)
<b>Mean - SD</b>	30.4	6.94	32.06	7.46	30.63	6.99
<b>PTV D95% (Gy)</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (Range)</b>	27.4	(10.07-39.65)	29.32	(14.84-37.92)	27.44	(10.07-39.65)
<b>Mean - SD</b>	27.71	6.69	29.78	7.29	27.99	6.77
<b>PTV D98% (Gy)</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (Range)</b>	26.81	(9.88-37.25)	28.74	(13.33-37)	26.81	(9.88-37.25)
<b>Mean - SD</b>	26.74	6.55	29.17	7.39	27.08	6.68
<b>% Couverture PTV</b>	N=75		N=12		N=87	
<b>Median - (Range)</b>	97.03	(37.82-100)	95.59	(39-99.96)	97	(37.82-100)
<b>Mean - SD</b>	95.4	8.33	87.23	21.65	94.27	11.3

Tableau 18: Données dosimétriques de la ré-irradiation stéréotaxique

OAR	Médiane (extrême)	Moyenne (écart-type)
Dose max tronc cérébral	6.51 (0.2-13.66)	10.24 (DS : 16.29)
Dose 500mm3 tronc cérébral	4.82 (0.2-3.88)	6.39 (DS : 7.22)
Dose max encéphale	31.76 (2.41- 46.15)	32.3 (DS : 8.12)
V12 encéphale (cc)	2.83 (0.01- 8.41)	2.49 (DS : 2.37)
V18 encéphale (cc)	26.5 (0-80.4)	24.31 (DS: 21.37)
V30 encéphale (cc)	9.96 (0- 56.7)	11.67 (DS : 12.03)
Dose max Chiasma	2.38 (0.03 – 25.01)	4.57 (DS : 5.85)
Dose max Nerf optique Droit	0.89 (0.01- 15.87)	2.07 (DS : 3.45)
Dose max Nerf optique Gauche	0.96 (0- 29.62)	2.82 (DS : 5.97)
Dose max cristallin D	0.09 (0-5.22)	0.65 (DS : 1.31)
Dose max cristallin G	0.11 (0-3.96)	0.53 (DS : 1.03)
Dose max oreille interne D	2.25 (0.01-23.52)	4.16 (DS : 4.93)
Dose max oreille interne G	2.71 (0.05-40.39)	9.14 (DS : 13.31)

**Tableau 19 : Caractéristiques dosimétriques médianes et moyenne des OAR en Gray (Gy)**

## ii. Evaluation de la Réponse et Contrôle Local

Après un suivi médian de 16.4 mois, le taux de contrôle local brut est de 72%. Le taux de contrôle régional est de 67.3%. La réponse tumorale morphologique après ré-irradiation stéréotaxique a pu être évaluée chez 52 patients. Nous notons une réponse complète chez 2 patients (soit 4.0%), une réponse partielle chez 17 patients (soit 33%) et une stabilité lésionnelle pour 18 patients (soit 35%). Au total, 15 patients ont présenté une progression locale sur l'IRM de contrôle (**Tableaux 20**). La Réponse morphologique selon les différents schémas de ré-irradiation est donnée dans le **Tableau 21**.

Caractéristiques	n	%
<b>Réponse morphologique locale (N=52)</b>		
Réponse complète	2	4,0%
Réponse partielle	17	33%
Stabilité	18	35%
Progression	15	28%
<b>Réponse Clinique (N=50)</b>		
Réponse complète	4	8%
Réponse partielle	9	18%
Stabilité	28	56%
progression	9	18%
<b>Décès (N=58)</b>		
Décès par progression cérébrale locale	7	21%

Tableau 20 : Evaluation de la réponse après ré-irradiation

Dose de ré irradiation	9×4 Gy (N=15) (EQD2=42 Gy)	3×9Gy (N=15) (EQD2=43 Gy)	5×6Gy (N=6) (EQD2= 40 Gy)	3×7Gy (N=6) (EQD2=30 Gy)
Réponse Complète	-	1 (6.7%)	1 (25%)	0 (0%)
Réponse partielle	6 (40.0%)	4 (26.7%)	2 (50%)	3 (50%)
Stabilité	7 (46.7%)	5 (33.3%)	0 (0%)	3 (50%)
Progression	2 (13.3%)	5 (33.3%)	1 (25%)	0 (0%)

Tableau 21 : Réponse morphologique selon les différents schémas de ré irradiation

### iii. Réponse Clinique

L'évaluation de la réponse clinique après ré-irradiation a pu être évaluée chez 50 patients. Nous notons une disparition complète des symptômes chez 8% des patients, une régression des symptômes dans 18% des cas. La symptomatologie est restée stable dans 56% des cas. Une aggravation des symptômes neurologique a été observée chez 9 patients, dont 4 patients ont présenté des symptômes transitoires.

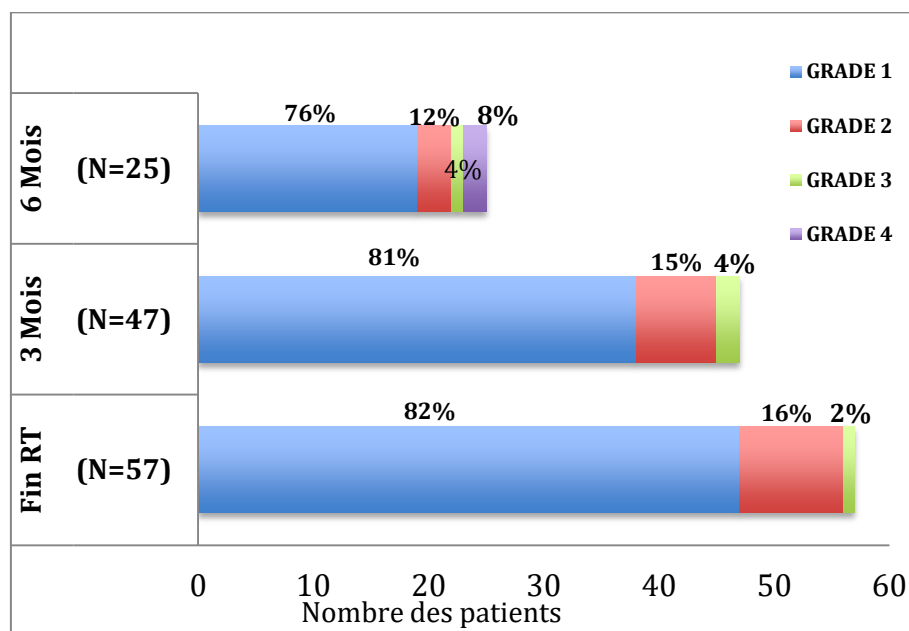
## VI. Toxicités

### i. Toxicités Aigües

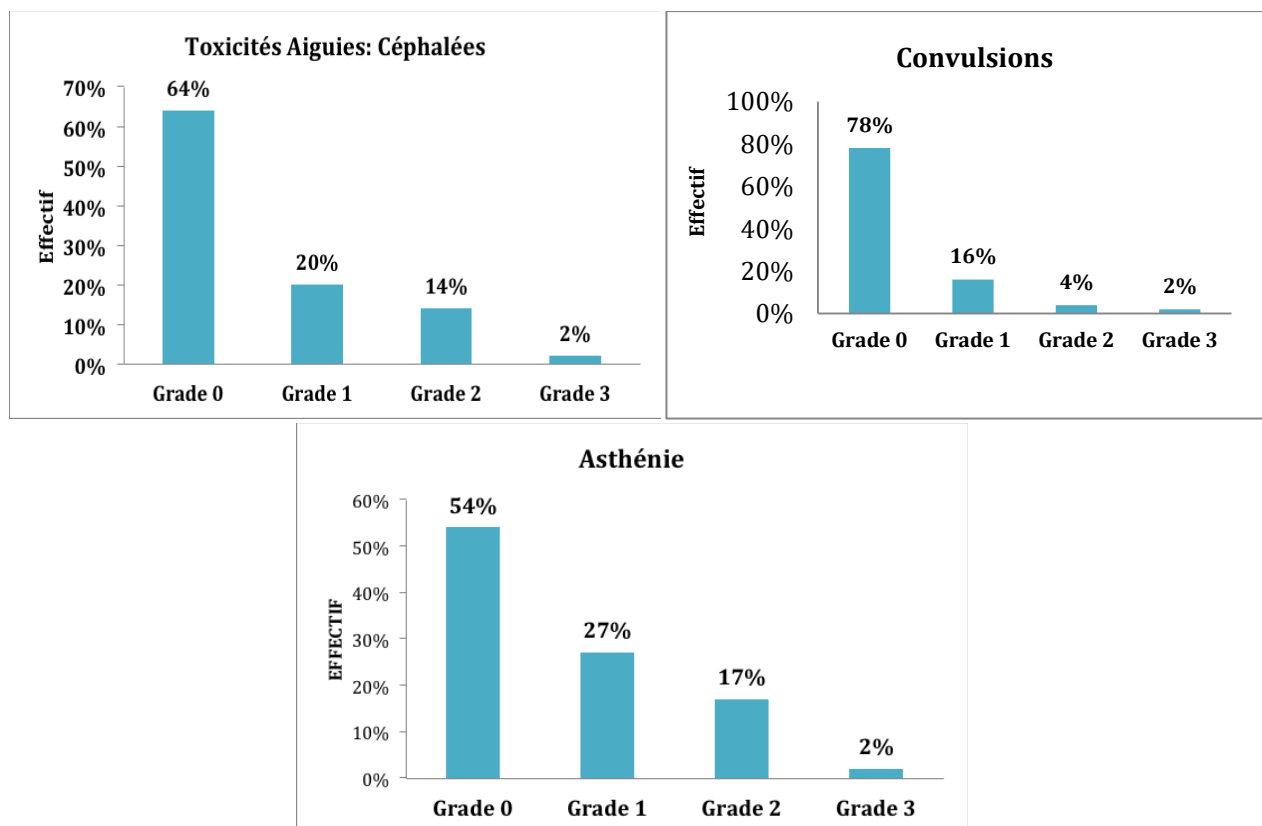
46 patients ont présenté une toxicité aiguë en fin de radiothérapie, au moins de grade 1 (82%). 9 patients (16%) ont eu au moins un effet secondaire de grade 2. Les symptômes neurologiques sont principalement à type de céphalées, des crises convulsives ou une HTIC avec des troubles confusionnels. Deux patients ont eu un grade 3. Un patient (2%) a présenté une toxicité de grade 3 ayant nécessité une hospitalisation, il a été ré-irradié pour une rechute métastatique d'un CBNPC à la dose de 30 Gy/5 fractions, le volume du GTV lésionnel était de 11.15 cm<sup>3</sup>, il a reçu une primo-irradiation par SRS à la dose de 25Gy/1fraction, soit un EQD2 Gy cumulée à 113 Gy. A la fin de traitement, Il a présenté des crises convulsives associées à un déficit moteur, la symptomatologie était transitoire et résolutive après un traitement par corticoïdes. A 3 mois de la fin du traitement, un autre patient (2%) a présenté une toxicité aiguë de grade 3 à type de crises convulsives transitoires. Le patient a été ré-irradié pour une rechute métastatique cérébrale d'un mélanome à la dose de 36 Gy/9fractions, le volume du GTV était de 34.44 cm<sup>3</sup>, il avait reçu une primo-irradiation par SRS à la dose de 25 Gy/1 fraction, soit un EQD2Gy= 115 Gy. Un patient a nécessité une hospitalisation. L'incidence des toxicités aiguës à



3 et à 6 mois est illustrée dans la **Figure 16**. Les différents types de toxicités aiguës par symptômes sont représentées au niveau de la **Figure 17**.



**Figure 16:** Incidence des toxicités aiguës après ré-irradiation stéréotaxique



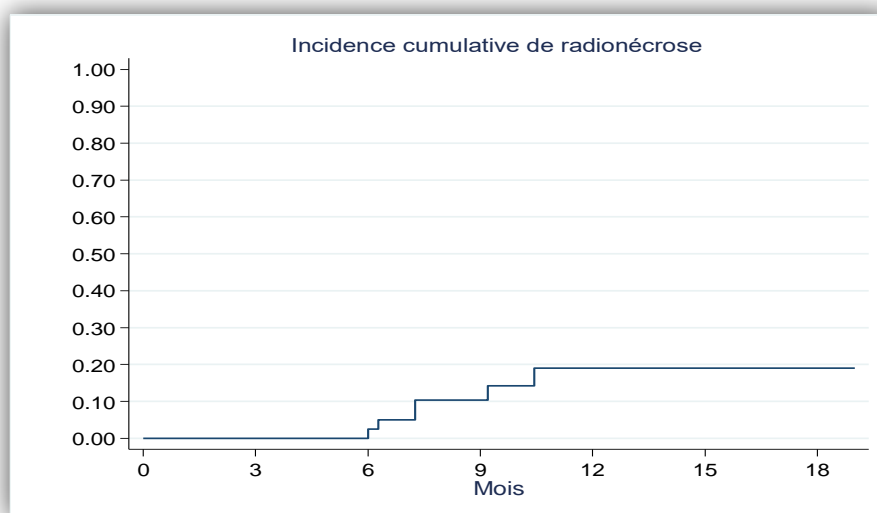
**Figure 17:** Toxicités aiguës selon les grades des symptômes

## ii. Toxicités Tardives

Nous notons 10.3% (IC 95% : 3.9-21.2%) de toxicité neurologique de grade 4 à type de radionécrose pour 6 patients et 6,8% de RN pour 6 cibles ré irradiées. Le délai médian de survenue depuis le début de ré-irradiation est de 7.3 mois (6.1-10.5 mois). L'incidence cumulée de radionécrose est estimée par la méthode de *Kaplan-Meier* à 10.4% (IC 95% : 4.0-25.4%) au 9<sup>ème</sup> mois et à 19% (IC 05% : 8.7-38.8%) au 12<sup>ème</sup> mois (**Figure 18**).

Les signes cliniques ayant amené à la suspicion du diagnostic de RN sont : une hémiparésie, la survenue d'une hydrocéphalie obstructive, d'un syndrome cérébelleux et de crises convulsives. 83% des patients sont symptomatiques.

Le diagnostic est suspecté sur les données de l'IRM cérébrale, 2 patients ont eu une spectrométrie IRM, 1 patient a eu une scintigraphie MIBI. Une confirmation anatomopathologique est obtenue chez un patient après résection chirurgicale qui a montré une nécrose pure sans cellules viables. Les caractéristiques cliniques et lésionnelles chez les 6 patients sont présentées dans les **Tableaux 22 et 23**.



**Figure 18:** Incidence de radionécrose après ré-irradiation

	Age (années)	sexe	Histologie primitive	Symptômes neurologiques
<b>Patient 1</b>	59	F	CCI	Hémi-parésie+HIC
<b>Patient 2</b>	56	H	CBNPC	Hydrocéphalie obstructive
<b>Patient 3</b>	73	H	CBNPC	asymptomatique
<b>Patient 4</b>	53	H	ADK Cardia	Convulsions
<b>Patient 5</b>	70	H	Rein	Syd cérébelleux
<b>Patient 6</b>	57	H	CBNPC	Déficit+convulsions

**Tableau 22 : Caractéristiques cliniques des patients ayant présenté une Radionécrose**

En analyse uni-variée par le test de *Wilcoxon*, le seul facteur pronostique qui ressortait significativement associé à la survenue de RN est la dose équivalente cumulée en valeur quantitative ( $p=0.026$ ).

Pour prendre en compte le délai jusqu'à la survenue de RN, nous avons utilisé la méthode *Kaplan-Meier* pour estimer l'incidence de cet évènement, en tenant compte des délais depuis la date de la ré-irradiation jusqu'à la survenue de la RN et en censurant les patients sans RN à la date des dernières nouvelles. L'analyse n'a pas montré une différence significative de l'incidence de RN selon la dose équivalente, suivant les différents schémas de doses/fractionnement utilisés lors de la ré-irradiation (*test du Logrank*  $p=0.09$ ).

Nous notons une tendance à la diminution du risque de survenue de la RN chez les patients de sexe masculin ( $p=0.10$ ). Les autres variables prédictifs qui ont été évalués tels que : le volume lésionnel, la taille, l'intervalle de temps après la primo-irradiation, l'âge, la topographie, la technique de la primo irradiation (IET versus RTS), BED Gy3 ne ressortaient pas comme facteurs statistiquement significatifs (**Tableau 24**).

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
<b>Technique RT1</b>	WBRT	WBRT	hRST	WBRT	SRS	SRS
<b>Dose RT1 Gy</b>	30/10fr	30/10fr	24/3fr	45/15fr	21/1fr	25/1fr
<b>Intervalle Médian</b>	6.1	6.3	7.3	7.3	9.2	10.5
<b>Type de lésion Ré irradiée</b>	Cavité opératoire	Métastase	Cavité opératoire	Métastase	Métastase	Métastase
<b>Topographie</b>	Fronto-pariétale	Cervelet	Fronto-pariétale	Frontale	Cervelet	Pariétale
<b>Taille (mm)</b>	34	24	17	19	26	38
<b>Dose de ré irradiation (Gy)</b>	4Gy×9fr	7Gy×3fr	4Gy×9fr	4Gy×9fr	4Gy×9fr	4Gy×9fr
<b>EQD2 cumulée (Gy)</b>	74.5	62.25	78	90.75	96.25	114.92
<b>BED cumulée Gy10</b>	89.4	74.7	94	109	101	138
<b>BED cumulée Gy3</b>	139	130	167	169	247	312
<b>Diagnostic</b>	Spectro-RMN	IRM	Anatomo-pathologique	Spectro-RMN	IRM	Scintigraphie MIBI sesta
<b>Traitements proposés</b>	Corticoïdes puis Bévacicumab	Dérivation ventriculo	chirurgie	Corticoïdes+ anticonvulsivants	Corticoïdes	Corticothérapie
<b>Evolution</b>	Décédée Suite à une progression extra-cérébrale	Décédé Dans les Suites du geste chirurgicale	Amélioration	stable	Amélioration	Amélioration

**Tableau 23: Caractéristiques lésionnelles et dosimétriques chez les patients ayant présenté une Radionécrose**

Facteurs Pronostics	p-value (Test de Fisher exact ou Test Wicoxon si quantitatif)	HR (IC 95%)
Age (quantitatif) (années)	0.99	1.01 (0.93 – 1.11)
Sexe		
Masculin	0.10	0.2 (0.02 – 1.8)
Féminin		1
Primitif		1
CBNPC		0.6 (0.06-5.4)
CCI		1.6 (0.2-15.3)
Rein	0.67	0.5 (0.05-4.5)
ADK cardia		
Taille (quantitatif) (mm)	0.65	0.99 (0.92-1.06)
RT1 IET		
Non		1
Oui	0.39	0.5 (0.08-2.5)
Type de lésion		
Métastase	0.44	1
Cavité opératoire		4.3 (0.8-23)
Volume GTV (quantitatif) (cm3)	0.32	0.99 (0.90-1.09)
Topographie		
Supra-tentorielle		1
Sous-tentorielle	0.78	2.1 (0.4-11.7)
Dose équivalente cumulée Gy (quantitatif)	0.026	1.2 (0.98 -1.4)
Schéma de ré irradiation		
4Gy×9fr (EQD2 cumulée=91 Gy)		1
7 Gy×3fr (EQD2 cumulée= 62.5 Gy)	0.026	0.4 (0.05-3.4)
BED Gy3 (quantitatif)	0.5	1.01 (0.97-1.05)

Tableau 24: Caractéristiques dosimétriques des patients ayant présentés une RN

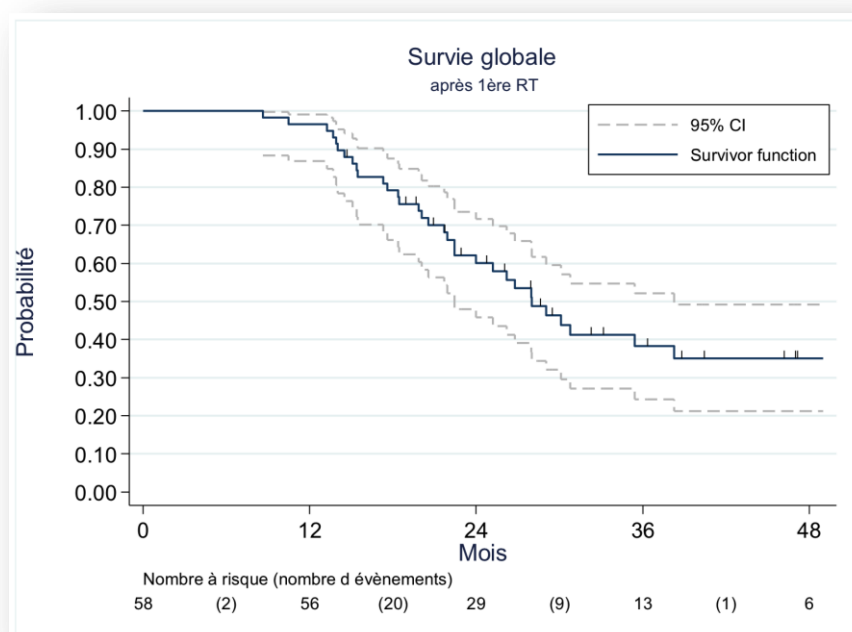
## VII. Analyse des Survies

### i. Analyse de Survie depuis la primo irradiation Cérébrale

En tenant compte des délais depuis la date de la première irradiation cérébrale, le suivi médian a été de 38.6 mois (14.5-92 mois).

#### ▪ Survie globale

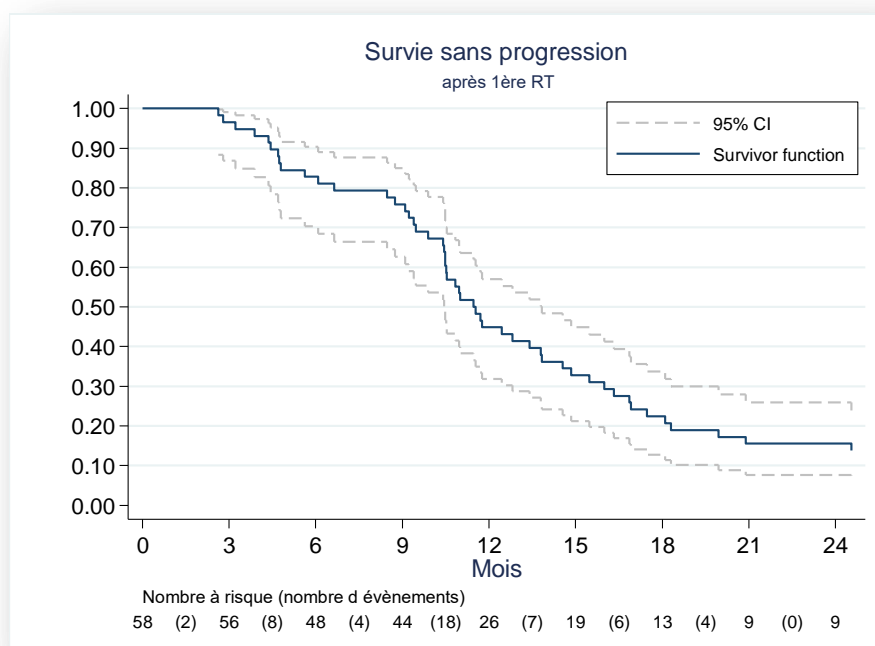
La médiane de survie globale est de 28 mois (IC 95% : 22.4-38.3 mois). Les taux de survie globale à 12 mois et 24 mois toutes histologies confondues sont respectivement de 96% et de 60% (**Figure 19**). Sur les 34 patients, 57% sont décédés.



**Figure 19:** Survie Globale chez tous les patients après la 1<sup>ère</sup> irradiation cérébrale, estimée selon la méthode de *Kaplan Meier*

- **Survie sans progression**

Les taux de survie sans progression (SSP) à 6 et 12 mois sont respectivement de 82.8% (IC à 95% : 70.3-90.3) et de 44.8% (IC à 95% : 31.8%- 57%). La médiane de survie sans progression est de 11.5 mois (IC 95% :10.5-13.8). 58 patients ont progressé après une primo-irradiation (100%) (**Figure 20**). Nous notons 47% de récurrences locales, 37% de récurrences régionales et 16% de récurrences mixtes (locale et régionale).



**Figure20** : Survie sans progression chez tous les patients après la 1 ère irradiation cérébrale, estimée selon la méthode de *Kaplan Meier*

ii. **Analyse globale de survie depuis la ré-irradiation stéréotaxique et facteurs pronostics**

En tenant compte des délais depuis la date de début de ré-irradiation, le suivi médian a été de 16.4 mois (1.8-38 mois). Les différents taux de survie et de temps jusqu'à progression sont donnés dans le **Tableau 25** ci-dessous :

Critères de survie (N=58)	Nombre d'évènements	Médiane (mois) (IC95%)	Taux à 6 mois (%) (IC95%)	Taux à 1 an (%) (IC95%)
Survie globale	34	11.1m (8.8-15.9m)	79.9% (66.6-88.4)	49.5% (34.7-62.7)
Survie spécifique/décès Neurologique	10	Non atteinte	97.8% (85.3-99.7)	84.9% (67.1-93.5)
Survie spécifique/ décès par progression cérébrale locale	7	Non atteinte	97.8% (85.3-99.7)	91.4% (75.1-97.2)
Survie sans progression	48	5.6m (3.6-7.3)	47.2% (33.6-59.7)	16.1% (7.7-27.4)
Survie sans progression cérébrale	46	6.9m (5.0-8.1)	56.3% (42.2-68.3)	27.3% (16.1-39.8)
Survie sans progression cérébrale locale	41	8.0m (6.1-10.2)	65.1% (50.9-76.2)	34.1% (21.3-47.3)
Survie sans progression cérébrale régionale	44	8.0m (5.8-9.6)	63.7% (49.5-74.9)	34.7% (22.2-47.5)
Survie sans progression Extra cérébrale	41	8.7m (7.0-10.1)	67.3% (53.2-78.0)	31.1% (18.9-44.0)

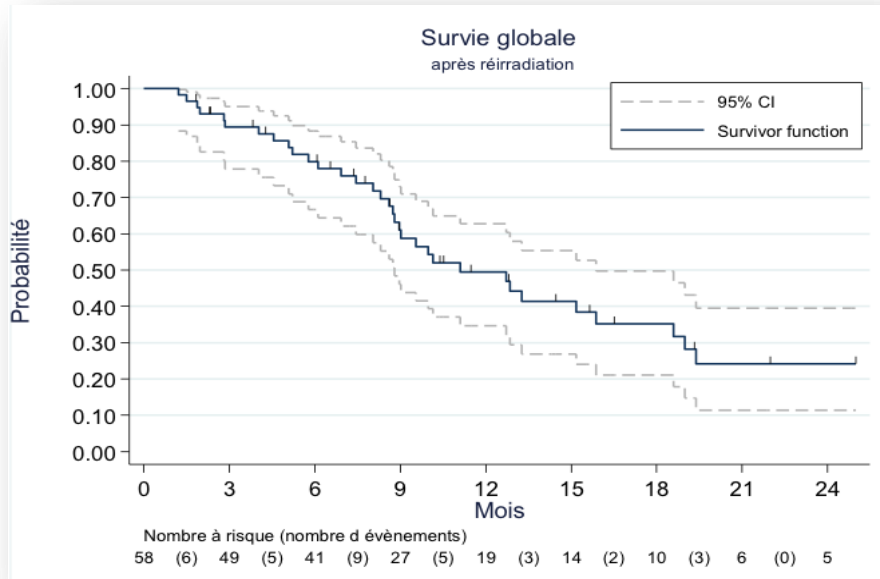
**Tableau 25 : Taux de survies globale et survie sans progression à 6-12 mois chez les 58 patients**

### iii. *Survie Globale*

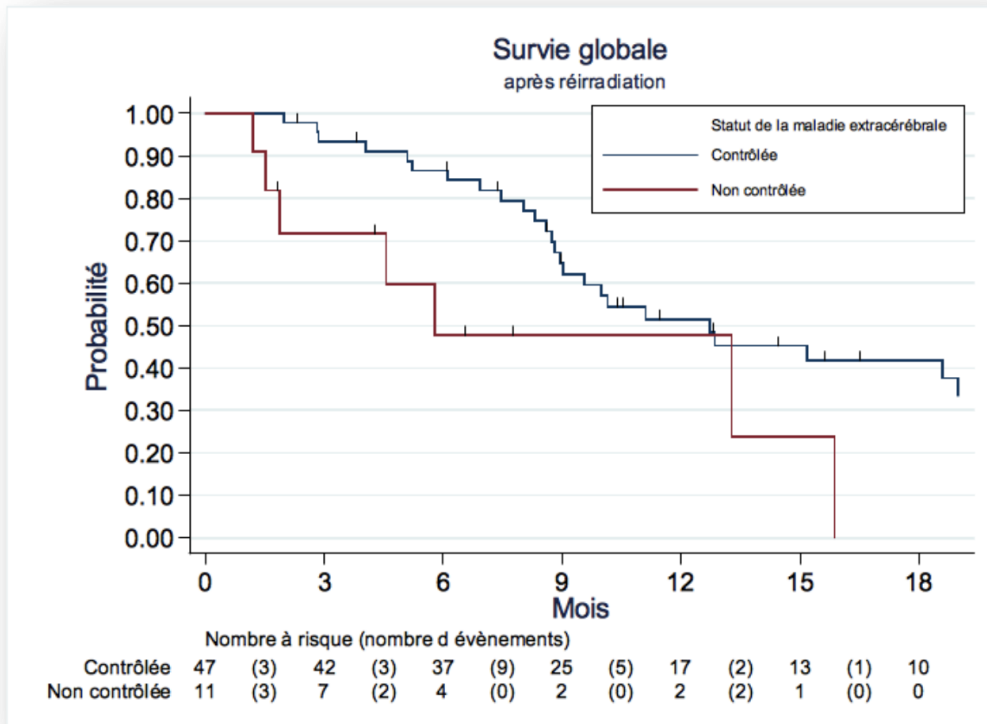
La médiane de survie globale pour toute la population est de 11.1 mois (IC à 95% : 8.8-15.9 mois). Elle est estimée à 12.7mois (IC à 95% :8.8-19 mois) pour les 54 patients (93%) traités selon un schéma hypo-fractionné. Les probabilités de survie globale dans l'ensemble de la population à 6 et 12 mois toutes origines histologiques confondues sont respectivement de 80% (IC à 95% : 66.6-88.4%) et de 50% (IC 95% : 34.7%-62.7%) (**Figure 21**). 34 patients sont décédés (59%) lors de la dernière mise à jour de la base des données en septembre 2016. Sur les 34 patients décédés, la part attribuée à une progression cérébrale locale est de 21%. En analyse multivariée, le



seul facteur pronostique significativement associée à une meilleure survie globale est le statut de la maladie extra-cérébrale contrôlée ou en réponse partielle  $p= 0.046$  (**Figure 22**). Les résultats sont donnés dans le **Tableau 26**.



**Figure 21:** Survie globale chez tous les patients après ré irradiation stéréotaxique cérébrale Estimée selon la méthode de *Kaplan Meier*



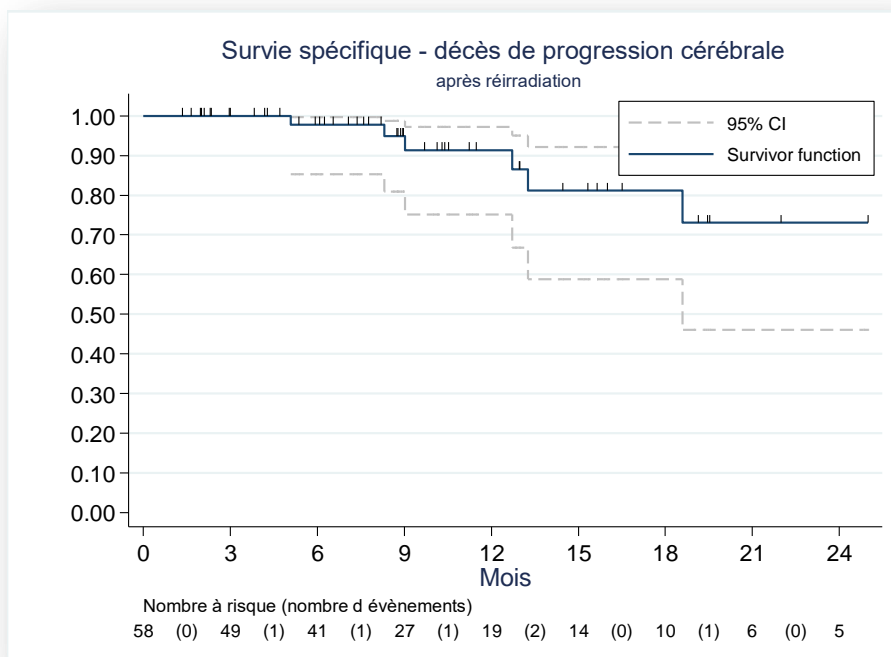
**Figure 22:** Survie globale chez tous les patients après ré irradiation stéréotaxique cérébrale selon le statut de la maladie extra-cérébrale, estimée selon la méthode de *Kaplan Meier* p= 0.046

Facteurs pronostics de survie globale	HR	P	IC
Maladie extra-cérébrale contrôlée / non contrôlée	2.4	0.046	(1.01-5.6)
Délai depuis 1 ère RT jusqu'à ré-irradiation (mois)	0.97	0.10	(0.93-1.01)

**Tableau 26:** Facteurs pronostics de survie globale en analyse multivariée

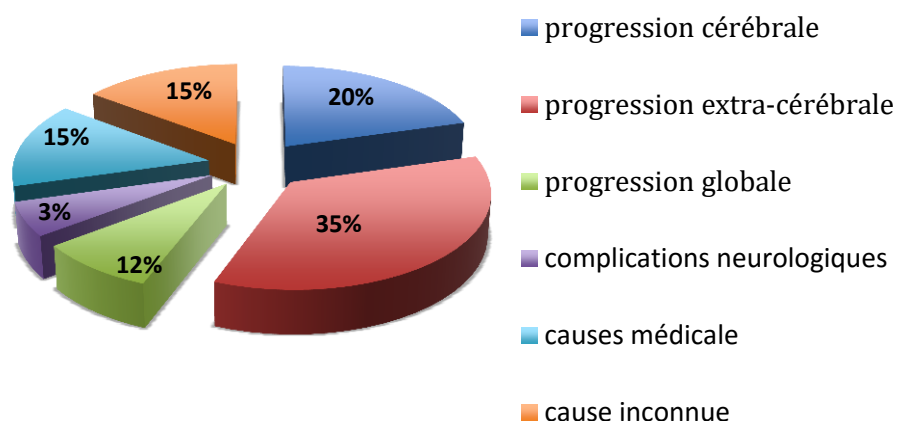
#### iv. Survie Spécifique – Décès Neurologique par Progression Cérébrale

7 patients sont décédés de progression cérébrale. Les probabilités de survie après progression cérébrale à 12 mois et 18 mois sont respectivement de 91.4% (IC 95% : 75.1-97.2) et de 81.2% (IC 95% : 58.8-92.1) à 18 mois (**Figure 23**). Aucun facteur n'est significativement associé à la survie spécifique neurologique en analyse uni-variée.



**Figure 23:** Survie spécifique chez tous les patients estimée selon la méthode de Kaplan-Meier

Les principales causes de décès sont les suivantes : progression cérébrale locale (N=7), progression extra-cérébrale (N=12), progression cérébrale et extra-cérébrale (N=4), complications neurologiques dans les suites d'un *ventriculocysternostomie* (N=1) à type d'œdème ischémique, causes médicales (N=5) à type de d'embolies pulmonaires et de pneumopathie, cause inconnue (N=5) (**Figure 24**).



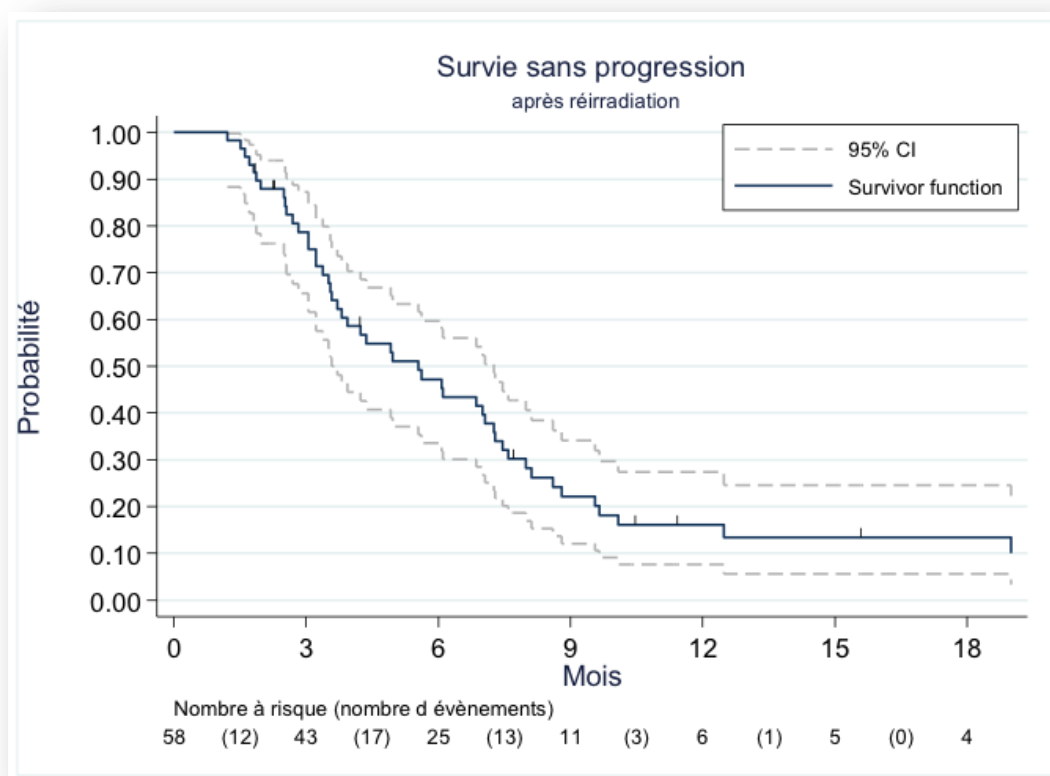
**Figure 24:** Causes de décès chez les 34 patients

#### v. Survie sans progression

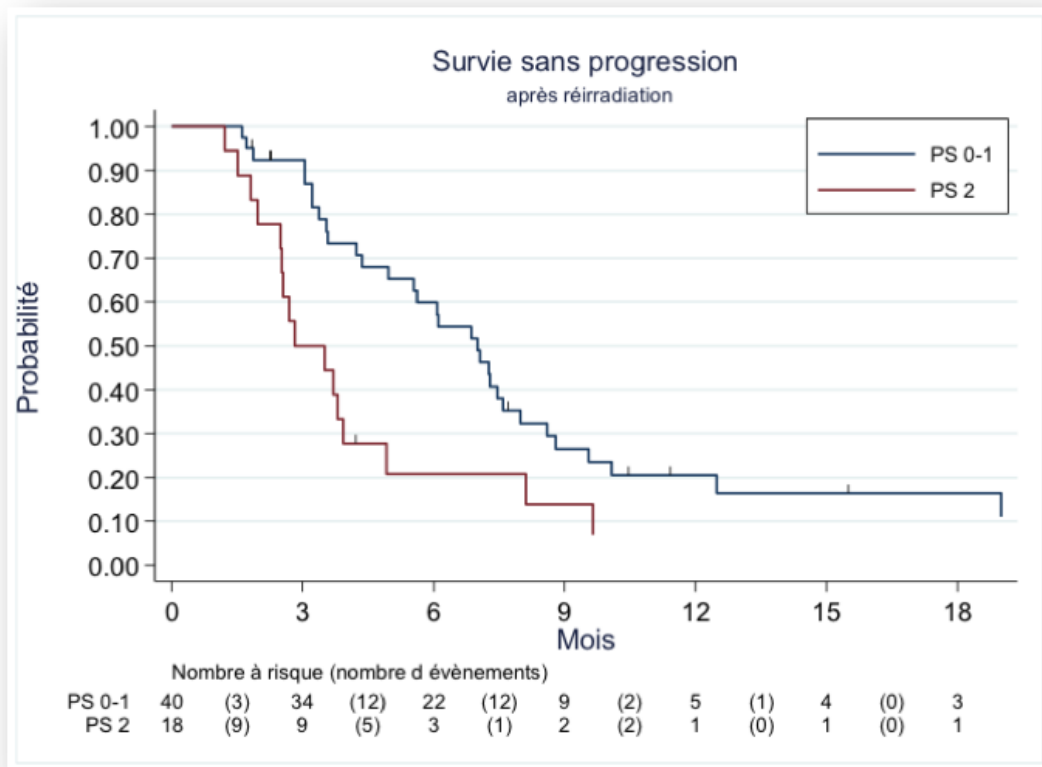
La médiane de survie sans progression globale est de 5.6 mois (IC 95% : 3.6-7.3). Les taux de survie sans progression globale à 6 mois et à 12 mois sont donc respectivement de 47.2% (IC à 95% : 33.6- 59.7) et de 16.1%(IC à 95% : 7.7- 27.4) (**Figure 25**). Le score PS 0-1 est un seul facteur pronostic significativement associé à une meilleure survie sans progression ( $p=0.017$ ) (**Figure 26**). Les résultats sont donnés dans le **Tableau 27**.

Facteurs pronostics de survie sans progression	HR	P	IC
Performance status avant ré-irradiation PS 0-1/ PS -2	2.1	0.017	(1.1-3.9)
Dose équivalente cumulée (Gy)	0.96	0.07	(0.92-1.01)

**Tableau 27:** Facteurs pronostics de survie sans progression en analyse multivariée

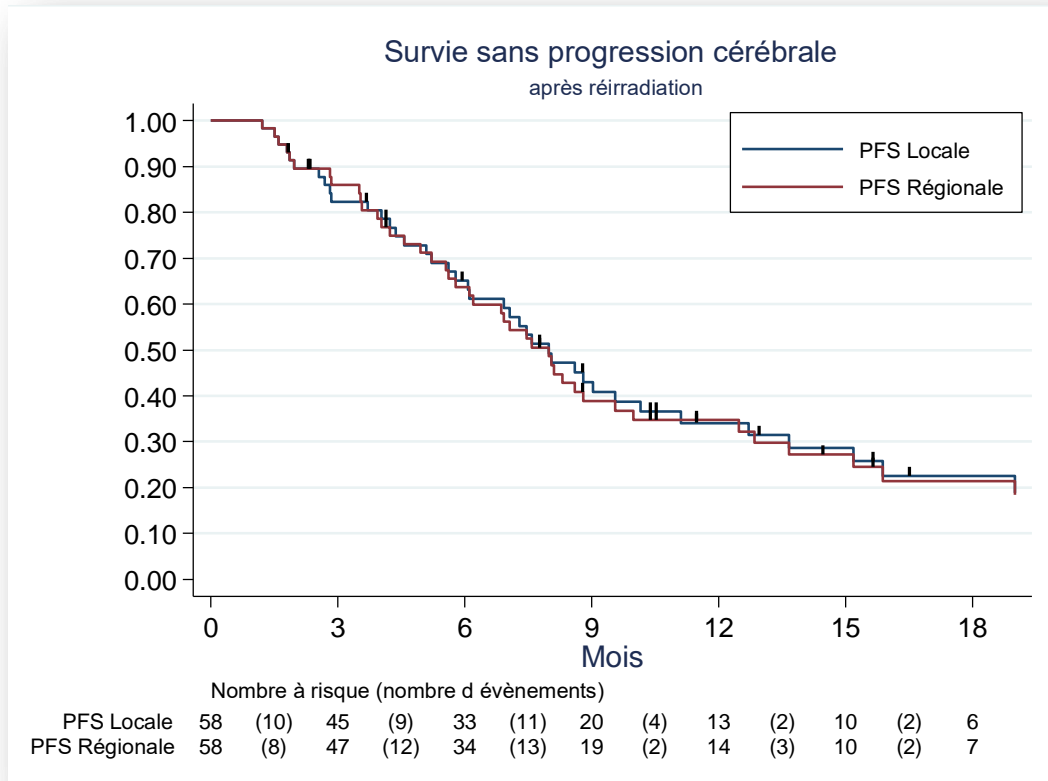


**Figure 25:** Survie sans progression chez tous les patients estimée selon la méthode de *Kaplan-Meier*



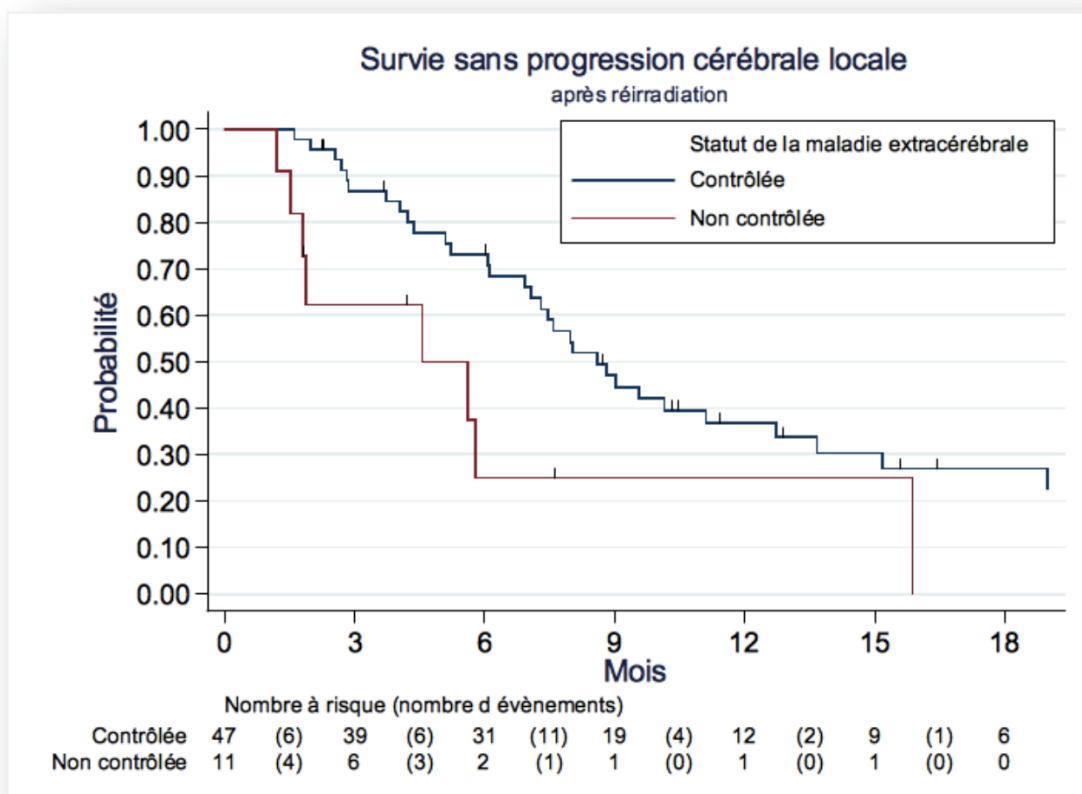
**Figure 26:** Survie sans progression chez tous les patients après ré irradiation stéréotaxique cérébrale selon le score PS, estimée selon la méthode de Kaplan Meier  $p=0.017$

Parmi les 58 patients traités par ré-irradiation, nous notons 11 patients avec des récurrences locales et 14 avec des récurrences régionales. Les taux de survie sans progression locale à 6 et 12 mois sont de 65,1% (IC 95% : 50.9-76) et de 34.1% (IC 95% : 21.3- 47.3). Ceux sans progression régionale de 63.7% (IC 95% : 49.5 - 74.9) et de 34.7% (IC 95% : 22.2- 47.5). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la SSP locale et la SSP régionale (**Figure 27**).



**Figure 27:** Survie sans progression locale et régionale chez tous les patients estimée selon la méthode de Kaplan-Meier

En ce qui concerne la survie sans progression locale, les deux facteurs pronostiques retrouvés significativement associés à une meilleure survie sans progression locale sont : la dose équivalente cumulée  $p=0.016$  (**Tableau 28**), ce qui suggère l'existence d'un effet dose et une maladie extra-cérébrale contrôlée au moment du diagnostic de la récurrence métastatique cérébrale  $p= 0.036$  (**Figure 28**).



**Figure 28:** Survie sans progression locale chez tous les patients traités par ré-irradiation selon le statut de la maladie extra-cérébrale estimée par la méthode Kaplan-Meier (p= 0.036)

Facteurs pronostics de survie sans progression locale	HR	P	IC
Maladie extra-cérébrale contrôlée/non contrôlée	2.7	0.036	(1.1-6.7)
Dose cumulée équivalente (Gy)	0.94	0.016	(0.89-0.99)

**Tableau 28:** Facteurs pronostics de survie sans progression locale en analyse multivariée

Pour la survie sans récurrence régionale, une résection chirurgicale préalable à la ré-irradiation ainsi qu’une localisation lésionnelle à la fois supra et sous-tentorielle sont des facteurs pronostiques significativement associés à une moins bonne survie sans récurrence régionale avec p-value respectivement de (p=0.027) et (p=0.039) (**Tableau 29**).



Facteurs pronostics de survie sans progression régionale	HR	P	IC
Siège des lésions			
Supra-tentorielle	1		
Sus + sous tentorielle	3.2	0.039	(1.1-9.8)
Sous-tentorielle	1.1	0.84	(0.5-2.5)
Chirurgie préalable à la ré-irradiation	3.1	0.027	(1.1-8.4)

Tableau 29: Facteurs pronostics de survie sans progression régionale en analyse multivariée

### VIII. Analyse du temps jusqu'à progression (Time to progression)

Le temps jusqu'à progression (TTP) est calculé en considérant le temps depuis la ré-irradiation jusqu'à progression locale et/ou régionale ou survenue de décès lié à la progression locale et/ou régionale de la maladie métastatique cérébrale. Les patients vivants sans progression locale ou régionale ou décédés d'une autre cause sans progression cérébrale préalable sont censurés à la date des dernières nouvelles. Cette analyse a porté sur les 58 patients traités. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 30**).

Critères de TTP (N=58)	Nombre d'évènements	Médiane (mois) (IC95%)	Taux à 6 mois (%) (IC95%)	Taux à 1 an (%) (IC95%)
Temps jusqu'à progression	40	6.1m (3.8-7.6)	50.2% (35.9-62.8)	24.6% (13.0-38.1)
Temps jusqu'à progression cérébrale	25	12.5m (6.9-non atteinte)	71.1% (56.0-81.8)	50.3% (34.3-64.3)
Temps jusqu'à progression cérébrale locale	18	Non atteinte	81.4% (67.1-89.9)	64.7% (47.7-77.4)
Temps jusqu'à progression cérébrale régionale	21	Non atteinte	79.3% (64.9-88.4)	61.2% (44.8-74.1)
Temps jusqu'à la progression Lépto-méningée	14	Non atteinte	89.7% (76.9-95.6)	80.6% (64.2-90.0)

**Tableau 30: Evaluation du temps jusqu'à la progression chez les 58 patients**

i. Temps jusqu'à progression locale

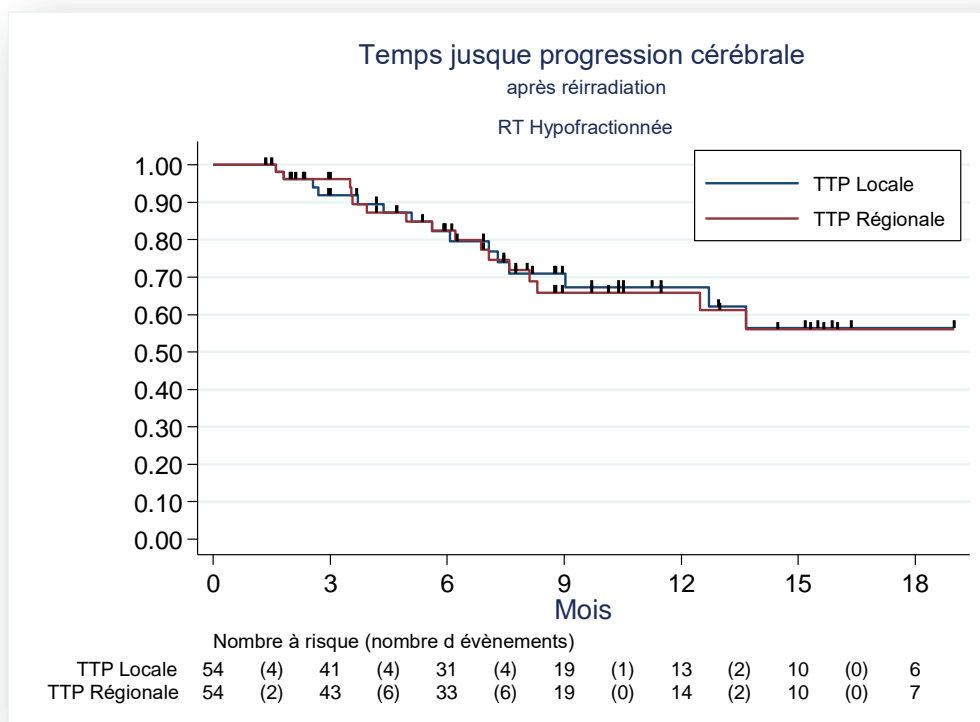
18 patients (31%) ont eu une progression locale ou sont décédés de progression locale après ré irradiation. Le temps médian sans progression locale n'a pas été atteint. La probabilité d'avoir une rémission cérébrale locale à 6, 12 et 18 mois est respectivement de 81.4% (IC à 95% : 67.1- 89.9), 64.7% (IC 95% : 47.7-77.4) et 54.3% (IC 95% : 34.7-70.3) à 18 mois. En analyse multi variée, une dose équivalente cumulée plus élevée est associée à une réponse locale significativement plus longue à ( $p=0.036$ ). La ré-irradiation à la fois de lésions localisées à l'étage sus et sous-tentorial est associée à un moins bon TTP ( $p= 0.007$ ) du **Tableau 31**.

Facteurs pronostics et Temps jusqu'à progression locale	HR	P	IC
<b>Siège de la lésion</b>			
Supra-tentorial	1		(1.9-70)
Sous-tentorial	11.7	0.007	
Supra+sous tentorial	2.8	0.08 (0.9-8.8)	
<b>Dose équivalente cumulée (Gy)</b>	0.91	0.036	(0.84-0.99)

**Tableau 31 : Facteurs pronostics et temps jusqu'à progression locale en analyse multivariée**

ii. Temps jusqu'à progression cérébrale régionale

21 patients (36%) ont présenté une progression régionale ou sont décédés de cette progression régionale après la ré-irradiation. Le taux de rémission cérébrale régionale à 6, 12 et 18 mois est de 79.3% (IC à 95% : 64.9-88.4), 61.2% (IC 95% : 44.8-79.1) et 52% (IC 95% : 33.9-67.5) Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre TTP local et régional (**Figure 29**).



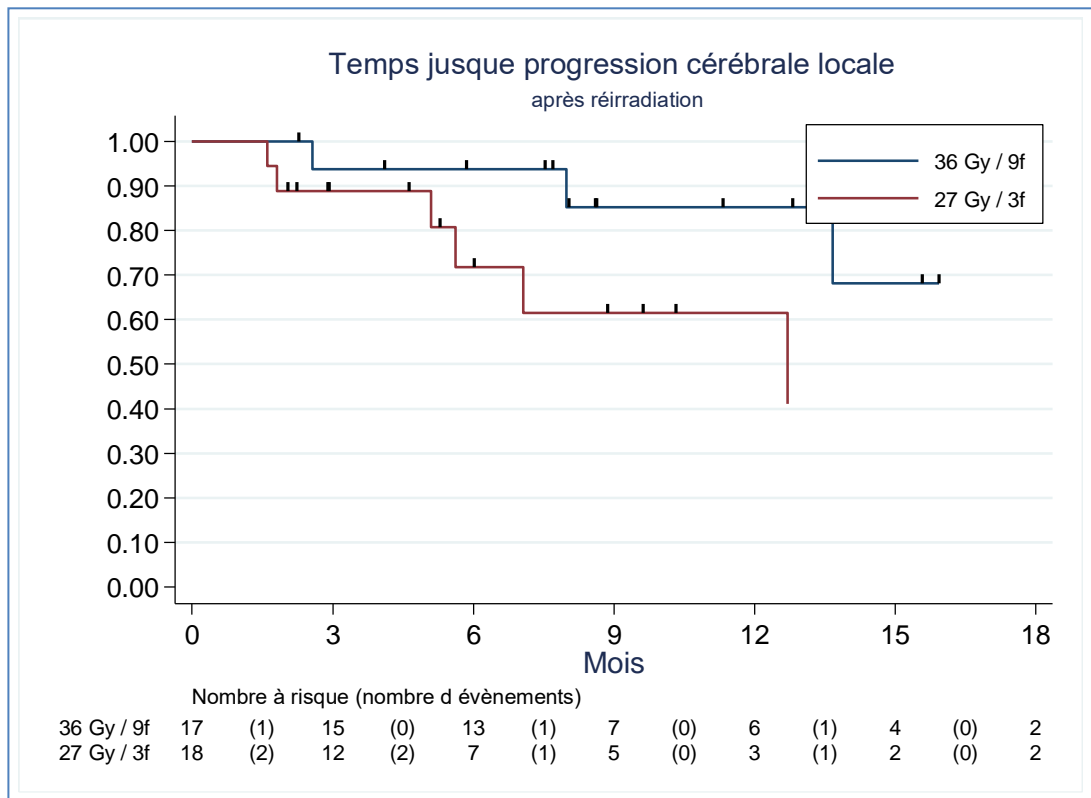
**Figure 29 :** Temps jusqu'à progression local et régional chez tous les patients estimé par la méthode *Kaplan Meier*

### IX. Analyse de survie et des TTP selon le schéma dose/ fractionnement

54 patients (93%) ont été ré-irradiés selon un schéma hypo fractionné (hRST). Le suivi médian chez ces patients est de 16.4 mois (1.8–38 mois). La majorité des patients ont été traités à la dose de 36 Gy en 9 fractions (EQD2= 42 Gy) et de 27 Gy en 3 fractions (EQD2=43 Gy). Les volumes irradiés dans chacun des groupes sont respectivement en médiane de 7.27 cm<sup>3</sup> (0.156-65.7cc) et de 5.87 cm<sup>3</sup> (0.2-80.67cc). Dans le **Tableau 32** ci-dessous, nous illustrons les données de survie globale et des différents temps jusqu'à progression cérébrale selon la BED Gy10 cumulée après ré irradiation calculée dans chacun des deux groupes de patients après ré irradiation à la dose de 4Gy× 9 versus 9 Gy×3. Compte tenu du nombre assez faible des patients dans les autres groupes, les autres schémas de fractionnement n'ont pas été analysés. Nous notons une absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes en terme de TTP local et régional (P=0.10) de la **Figure 30**.

	BED Gy10 cumulée=74,5 (68-114,92) (groupe RT2 à 9×4 Gy) (N= 18)	BED Gy10 cumulée=75,25 (68,75-115,67) (groupe RT2 à 3×9 Gy) (N=17)	P- value
<b>Survie Globale</b>	15.9 mois (8.0-non atteinte)	9.0 mois (4.6-13.3 mois)	0.14
<b>Temps jusqu'à progression cérébrale</b>	13.7mois (8.0- non atteinte)	8.1 mois (5.6- non atteinte)	0.23
<b>Temps jusqu'à progression locale</b>	Non atteinte	12.7 mois (5.6- non atteinte)	0.10
<b>Temps jusqu'à progression régionale</b>	Non atteinte	8.1 mois (5.6- non atteinte)	0.09

**Tableau 32: Données de SG et du TTP cérébral chez les patients traités par 4Gy× 9 versus 9 Gy×3**



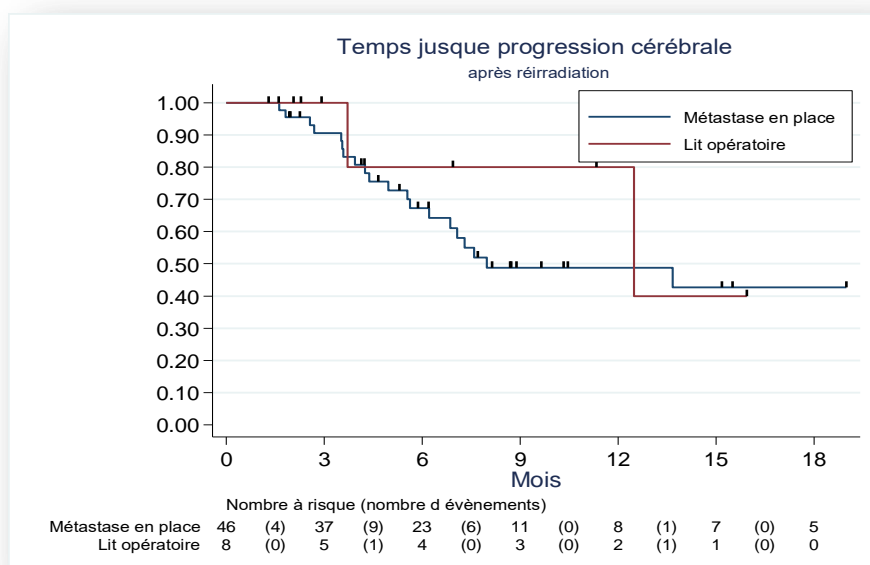
**Figure 31 :** Temps jusqu'à progression locale chez les patients Traités par 36Gy/fr versus 27 Gy/3 fractions  
Estimé par la méthode Kaplan Meier (**p=0.10**)

### X. Analyse de survie et des TTP selon le type de lésion ré-irradiée

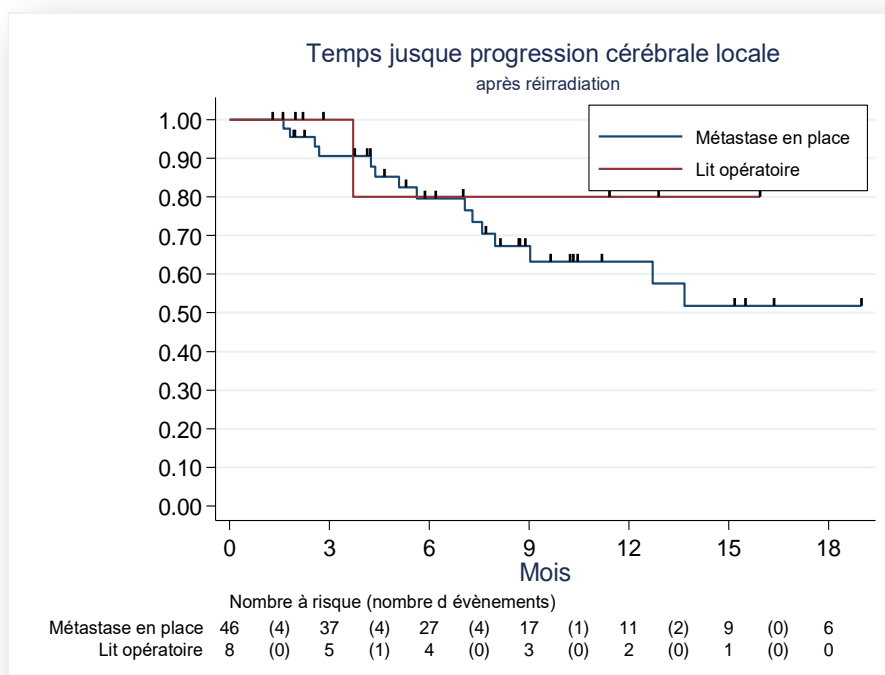
La ré-irradiation stéréotaxique a été réalisée sur des métastases en place chez 46 patients et sur des cavités opératoires chez 8 patients. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative en terme de survie globale, ou en TTP cérébral et local selon le type de lésion ré-irradiées (**Tableau 33**) et **Figures 31** et **32**.

	Métastase en place (N=46)	Lit opératoire (N=8)	P- value
Survie Globale	11.1m (8.8-18.6)	15.9m (2.0 - non atteinte)	0.87
Temps jusqu'à progression cérébrale	8.0m (6.2-non atteinte)	12.5m (3.7 - non atteinte)	0.54
Temps jusqu'à progression locale	Non atteinte	Non atteinte	0.45
Temps jusqu'à progression régionale	Non atteinte	Non atteinte	0.21

**Tableau 33: Données de SG et du TTP cérébral chez les patients traités selon le type de lésions ré-irradiées**



**Figure 31: Temps jusqu'à progression locale chez les patients Traités par 36Gy/fr versus 27 Gy/3 fractions Estimé par la méthode Kaplan Meier (p=0.54)**



**Figure 32:** Temps jusqu'à progression locale chez les patients traités par 36 Gy/9fr versus 27 Gy/3 fractions  
Estimé par la méthode Kaplan Meier (p=0.45)

## DISCUSSION

### *I. Synthèse des résultats de l'étude*

Dans cette étude mono-centrique et rétrospective, 58 patients du Centre Oscar Lambret ont été traités par ré-irradiation stéréotaxique robotisée, suite à une rechute locale et/ou régionale métastatique cérébrale entre 2009 et 2016. L'âge médian au diagnostic de la rechute cérébrale était de 59 ans (33-80 ans), Le sex-ratio est de 1 pour 1. Tous les patients avaient un score PS  $\leq$  2. La tumeur primitive est principalement pulmonaire dans 47%, mammaire dans 24%, rénale dans 7% et enfin 3% de mélanome. Au diagnostic de la récurrence cérébrale, 72% des patients sont symptomatiques. Les céphalées sont le symptôme révélateur le plus fréquent. Le diagnostic est confirmé par histologie dans 9% des cas. 30 patients (51%) présentent des métastases extra-crâniennes. Cependant, la maladie néoplasique extra-cérébrale est contrôlée dans 78% des cas, 10% des patients ont présenté une progression active au moment de la rechute cérébrale. Au moment du diagnostic de la rechute métastatique cérébrale, 33% des patients étaient en cours de traitements systémiques, par chimiothérapie, 18% des patients étaient sous une thérapie ciblée, 5% des femmes poursuivaient une hormonothérapie par des anti-aromatases et 2% de patients recevaient des traitements combinés par une association de thérapie ciblée et hormonothérapie. Tous les patients ont eu une primo-irradiation cérébrale, principalement par IET selon une technique conformationnelle dans 62%. L'irradiation encéphalique prophylactique chez 17% des patients atteints d'un CPC, 19% des patients ont été traités par SRS, 14% traités par RTSH et 5% ont reçu une irradiation en fosse cérébrale postérieure. Après cette primo-irradiation, tous les patients ont récidivé au niveau cérébral après un délai médian de 11.5 mois (10.5-13.8 mois), 28 patients (47%) ont présenté une récurrence locale, 21 patients (37%) ont présenté une récurrence régionale et 9 patients (16%) ont présenté une récurrence globale (locale et régionale). Au diagnostic de la rechute cérébrale, tous les patients ont été pris en charge par ré-irradiation cérébrale robotisée en conditions stéréotaxique, dont 91% des patients ont été retraités selon un



schéma hypo-fractionné. Une exérèse chirurgicale préalable à la ré-irradiation a été réalisée chez 5 patients (9%). La résection était macroscopiquement complète chez 4 patients. La dose médiane de RTS délivrée au niveau des cibles est de 27 Gy (10-36) en 3 fractions (1-9 fractions) sur l'isodose 80%. Le suivi médian depuis la ré-irradiation est de 16.4 mois (1.8-38 mois).

Dans notre étude et au terme de notre suivi, le taux de contrôle local brut est de 72%, et un taux de contrôle régional cérébral de 67.3%. Le taux de réponse objective obtenu est de 37% (RC+RP). La médiane de survie globale est de 11.1 mois (8.8-15.9 mois). Le taux de survie globale à 6 et 12 mois est de 79,9% et 50% respectivement. Le taux de survie spécifique est de 84.9% (IC95% : 67.1-93.5%) à 12 mois. La médiane de survie sans récurrence locale et régionale respectivement est de 8.0 mois (6.1-10.2 mois) et de 8.0 mois (5.8-9.6 mois). La rechute cérébrale globale après la ré-irradiation est survenue après un délai de 12.5 mois. Le délai médian de survenue de rechute locale et régionale après ré-irradiation n'était pas atteint. Nous avons analysé la plupart des facteurs reconnus ou discutés dans les publications comme ayant une valeur pronostic.

En analyse multivariée, le statut contrôlé de la maladie extra-cérébrale est significativement associée à une meilleure survie globale ( $p= 0.046$ ). Pour la SSP, le score PS 0-1 est le seul facteur pronostic associé significativement à une meilleure survie sans progression ( $p= 0.017$ ).

En ce qui concerne la survie sans progression locale, les deux facteurs pronostiques qui ressortent significativement associés à une meilleure survie sans progression locale sont: la dose cumulée après ré irradiation ( $p= 0.016$ ), et une maladie extra-cérébrale contrôlée au moment de la ré-irradiation ( $p= 0.036$ ). Pour la survie sans récurrence régionale, une résection chirurgicale préalable à la ré-irradiation, ainsi que les localisations lésionnelles, à la fois supra et sous-tentorielle au moment de la ré-irradiation sont des facteurs pronostiques significativement,

associés à une moins bonne survie sans récurrence régionale avec p-value de ( $p= 0.027$ ) et ( $p=0.039$ ) respectivement.

La ré-irradiation des lésions localisées à la fois à l'étage supra et sous-tentorielle est associée de façon significative à un temps jusqu'à progression local plus court ( $p= 0.007$ ).

## ***II. Comparaison de notre étude aux données de la littérature***

La population concernée par notre étude est comparée aux différentes études publiées (**Tableau 34**) ayant utilisées la RTS (RTSH/SRS) comme technique de ré-irradiation de rattrapage des rechutes métastatiques cérébrales, quelle que soit la technique utilisée lors de la primo-irradiation. En effet, notre série comporte 62% des patients ayant été traités initialement par IET et 33% par RTS (SRS OU RTSH). Au total, nous discutons 17 études publiées, dont 16 rétrospectives et 1 essai prospectif de phase I/II. Toutes ces études rapportent les résultats de leurs expériences après ré-irradiation stéréotaxique des MCs récidivantes. Nous discutons plus particulièrement les études qui ont conduit cette ré-irradiation par le système Cyberknife®<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA

<b>Auteurs</b>	<b>Publication</b>	<b>N° Patients/N° Lésions</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Année</b>
<b>Loeffler &amp; al (162)</b>	Journal of clinical Oncology	18/21	Rétrospective	1990
<b>Davey &amp; al.(163)</b>	Journal of Neurosurgery	12/20	Prospective phase I/II	1994
<b>Chen &amp; al. (164)</b>	Journal of Neurosurgery	45/176	Rétrospective	2000
<b>Hoffman &amp; al. (165 )</b>	Cancer Journal	53/-	Rétrospective	2001
<b>Noël &amp; al. (83)</b>	Radiation and Oncology	54/97	Rétrospective	2001
<b>Noël &amp; al. (166)</b>	Lung Caner	36/55	Rétrospective	2003
<b>AKYUREK &amp; al. (167)</b>	Journal of Clinical Oncology	15/84	Rétrospective	2007
<b>Davey &amp; al. (131)</b>	Journal of Neurosurgery	104/180	Rétrospective	2007
<b>Gwak &amp; al. (182)</b>	Korean Journal of Neurosurgery	46/100	Rétrospective	2009
<b>OLSON &amp; al. (169)</b>	Radiation Research journal	27/-	Rétrospective	2009
<b>MÄRTENS &amp; al (170)</b>	BMC Cancer	34/56	Rétrospective	2012
<b>Maranzano &amp; al. (122)</b>	Radiotherapy and Oncology	69/150	Rétrospective	2012
<b>KIM &amp; al. (171)</b>	Journal of Neuro-Oncology	32/130	Rétrospective	2013
<b>F.HSU &amp; al(172)</b>	Radiotherapy and Oncology	78/-	Rétrospective	2013
<b>Greto &amp; al.(173)</b>	La Radiologia Medica	13/13	Rétrospective	2014
<b>Huang Z &amp; al(174)</b>	Journal of Radiation Research	32/130	Rétrospective	2016
<b>G.Minniti &amp; al.(175)</b>	Neuro-oncology Journal	43/47	Rétrospective	2016
<b>Notre étude</b>	-	58/87	Rétrospective	2017

**Tableau 34 : Principales études publiées sur la ré-irradiation en condition stéréotaxique des rechutes des métastases cérébrales**

### III. Caractéristiques des patients

Le tableau 35 ci-dessous compare les caractéristiques démographiques des patients dans les différentes séries publiées et celles de notre cohorte. Le 'sex-ratio' dans notre série est de 1/1, ce qui est globalement retrouvé dans la majorité des études.

L'âge médian dans notre série est de 59 ans, il est cohérent avec les données des différentes séries publiées. Toutefois, dans la série de *Gwak & al*, le minimum d'âge est de 13 ans. Dans notre série, nous avons traité deux patients âgés de 80 ans.

En ce qui concerne les différents scores pronostiques, dans notre étude la proportion des scores intermédiaires est relativement importante, puisque nous avons 83% de patients classés DS-GPA (1.5-3). Les séries publiées dans la littérature ne rapportent pas tous les scores pronostiques. Souvent les scores sont choisis différemment d'une étude à une autre avec une répartition souvent assez hétérogène.

Nous retrouvons à titre d'exemple le score d'index de radio-chirurgie (SIR), GPA, DS-GPA, RPA, ce qui rend difficile la comparaison entre les séries. Tous ces scores sont purement cliniques, ils sont caractérisés par une bonne sensibilité, mais une faible spécificité (169). Néanmoins, le score DS-GPA permet de prendre en compte l'histologie de la maladie primitive, ce qui justifie ce choix dans notre série. De plus, dans notre série, ces scores ont été déterminés rétrospectivement, ils n'ont pas été utilisés en RCP pour guider la décision médicale. Globalement, toutes les études rapportent un bon PS ou taux KPS satisfaisant. En effet, dans notre série, nous notons un score PS 0-1 chez 69 % des patients.

Le contrôle de la maladie extra-cérébrale (MEC) est une information importante, elle reflète l'importance de l'activité de la maladie néoplasique et par conséquent le risque métastatique potentiel à court ou à moyen terme. De plus, le statut contrôlé du MEC a été corrélé à la survie globale. En effet, dans certaines études, cette caractéristique fait partie des critères d'éligibilité à un traitement de rattrapage focal par SRS (172)(130). Dans notre étude, la majorité des patients ont une maladie extra-cérébrale contrôlée (78%), c'est dans cette situation qu'un traitement focal par RTS trouve son intérêt. Cependant dans la littérature, le degré de contrôle du MEC varie d'une étude à une autre. De plus, cette information n'a pas été rapportée dans toutes les études publiées (**Tableau 35**).

Auteurs	N° patients/N° lésions	Age médian (années)	Sexe/ratio H/F	PS/KPS	RPA/GPA/SIR	Statut de la maladie extra-cérébrale
Loeffler & al.(162)	18/21	56 ans (24-75)	1/1	KPS ≥70%	-	100% stable/rémission
Davey & al (163)	12/20	-	1/1		-	-
Chen & al. (164)	45/176	-	1/1	KPS Médiane 70%	-	-
Hoffman & al. (165)	53/-	59 ans (37-82)	1/1	KPS Médiane 90%	-	-
Noël & al. (83)	54/97	53 ans (24-80)	1/1	KPS 70% (60-100)	RPA1 : 26%, RPA 2 ou 3 : 74%	27% contrôlée, 73% maladie non contrôlée
Noël & al. (166)	36/55	56 ans (46-72)	5/1	39% KPS≤70%, 61% KPS>70%	RPA1 :36%, RPA2 : 50% RPA3 : 14%	31% Contrôlée, 69%: non contrôlée
AKYUREK& al. (167)	15/84	51 ans (34-80)	1/1	KPS : 80% (60-100)	RPA I (7%), RPA II (93%), RPA 3:0%	Absence de maladie extra-crânienne : 15%  Présence maladie extra cérébrale : 87%
Davey & al. (131)	104/180	56.5 ans (29-80)	1/1	80% PS : 0-1.2 20% : PS 3.4	-	--
Gwak & al. (168)	46/100	52,5 ans (13-68)	1/1	KPS 80% (40-100)	RPA1 :11%, RPA2 : 72%  RPA3 : 17.4%	-
MÄRTENS & al.(170)	34/56	57.5 ans	1/1	KPS≥ 70	RPA 1 :38.2%  RPA 2 : 61.8%  RPA 3 : 0%	Rémission 34%  Non contrôlée 44.1%
Maranzano & al. (122)	69/150	55 ans (35-76)	1/1	KPS 90% (60-100)	RPA1 33%, RPA 2: 54%, RPA3: 13%	Contrôlée dans 72%, non contrôlée 28%
KIM & al. (171)	32/130	58.2	1/1	-	GPA 1.5-2.5 : 75%  GPA 0-1 : 9%,  GPA 3: 12.5%, GPA 3.5-4: 12.5%	-

<b>Greto &amp; al. (173)</b>	<b>13/13</b>	<b>47.1 ans (33-77)</b>	<b>1/1</b>	<b>KPS 80% (60-100)</b>	-	-
<b>G.Minniti &amp; al. (175)</b>	43/47	61 ans (médian)	1/1	KPS 80% (60-100)	DS-GPA $\leq$ 1.0 : 21% DS-GPA1, 5-2.5 : 35% DS-GPA $\geq$ 3 : 44%	Absence de maladie extra- crânienne : 28%  Présence : 72%
<b>A. OLSON &amp; al.(169)</b>	27/-	67 (51-86 ans)	1/1	KPS 80% (60-100)	GPA 0-1: 33%, GPA 1.5-2.5: 66%	Non contrôlée dans 85% des cas
<b>Notre étude</b>	58/87	59 (33-80 ans)	1/1	PS 0-1 :  PS 2 :	RPA1 (65.5%),  RPA2 (35.5%)	Contrôlée : 78%  non contrôlée : 22% :

**Tableau 35 : Caractéristiques des patients dans les différentes études publiées**

#### IV. Caractéristiques Tumorales

Dans notre série, l'histologie des tumeurs primitives est largement dominée par les carcinomes pulmonaires (47%), dont 6 patients atteints de CPC. Nous retrouvons aussi des carcinomes mammaires dans 24% des cas, des carcinomes rénaux à cellules claires dans 7% des cas, et d'autres histologies diverses en faible proportion. La plupart des séries publiées rapportent une majorité de patients atteints de carcinomes pulmonaires et mammaires (83,122,162,166, 169.). Toutefois, quelques études se sont intéressées plus particulièrement aux patients présentant des MC(s) secondaires soit à des carcinomes pulmonaires (165)(166) ou à des carcinomes mammaires (167).

Le nombre médian de MCs ré-irradiées dans notre série est de 2 (1-4), 69% des patients ont une seule lésion et 9% des patients ont entre 3 à 4 lésions. Le plus grand diamètre médian lésionnel est de 15 mm (1-46 mm). La majorité des lésions ré-irradiées ont un diamètre inférieur à 20 mm (59%), ce qui peut probablement expliquer que les variables : taille et nombre de lésions ne ressortent pas comme facteurs pronostics significatifs dans notre série et compte tenu en plus d'un faible nombre d'événements. La plupart des séries publiées rapportent des résultats sur des ré-irradiations de métastases en place (83)(167)(168)(173)(175). Le diamètre et le volume médian dans ces études varient de 12 mm à 59 mm. Le volume médian varie de  $0.61\text{cm}^3$  à  $40.43\text{cm}^3$ . Le volume lésionnel est relativement plus important dans notre série. En effet, 14% des lésions ré-irradiées dans notre série correspondent à des rechutes au sein des cavités opératoires. Toutefois, dans la série de *Kim & al*, nous notons que la ré-irradiation stéréotaxique a concerné 24% des cavités opératoires, mais le volume médian rapporté toute lésion confondue est de 6.7cc (2.5-42.7), tandis que le volume maximum paraît plus petit comparativement à notre série. Dans notre étude, 63% des lésions ré-irradiées sont localisées à l'étage supra-tentorial, 13% à l'étage supra et sous-tentorial. Cette information n'est pas renseignée clairement dans toutes les études publiées. De plus, dans notre série, nous avons pu mettre en évidence que la ré-

irradiation à la fois des lésions localisées aux deux étages (supra et sous-tentorial) sont significativement associées à une moins bonne survie globale ( $p= 0.007$ ) (**Tableau 36**).



Etude	N° patients/N° lésions	Type d'histologie	Nombre médian de lésions Ré irradiées	Diamètre lésionnel (mm)	Type de lésions ré irradiées	Topographie lésionnelle
Loeffler & al.(162)	18/21	Toute histologie	Mc unique	27	Métastases en place	Supra-tentorielle
Davey & al.(163)	12/20	33% Mélanome, 33% CBNPC, 33% CPC	-	-	-	-
Chen & al. (164)	45/176	Toutes les histologies	1 à 5 MCs	-	Métastases en place	-
Hoffman & al. (165)	53/-	Carcinomes pulmonaires	2 MCs (1-3)	-	-	-
Nöel & al. (83)	54/97	CBNPC:63%, sein : 15%, CPC:9%, mélanome: 5%, C rénale: 2%, inconnue: 6%	-	21mm (6-59 mm)	Métastases en place	67% sus-tent, 17% sous ten, 17% sus+sous
Nöel & al. (166)	36/	Carcinomes pulmo: 67%: ADK, CPC: 17%, Squamous cell: 5%	1-2 MC : 81%, >2 MCs : 19%	-	MC et cavités opératoires	75% sus-tent, 14% sous-tent, 11%: sus+sous tent
AKYUREK& al. (167)	15/84	Sein (CCI)	-	-	métastases en place	-
Davey & al. (131)	104/180	Toute histologie	49% 1 MC, 51% multiples	-	-	-
Gwak & al. (168)	46/100	41,3% CBNPC, 15,2% CPC, 15,2% cancer du sein, 4,3% digestif et 11% autres	2 en moyenne par patient 10 Mc : 4.3%: 1MC : 63%,	-	métastases en place	-
MÄRTENS & al. (170)	34/56	Toute histologie	1MC:55,9%, 2 Mcs: 26,5%, 3 MCs: 14,7%, 4 MCs: 2,9%	-	métastases en place	sus et supra tentorielle

<b>Greto &amp; al. (173)</b>	<b>13/13</b>	<b>47.1 ans (33-77)</b>	<b>1/1</b>	<b>KPS 80% (60-100)</b>	-	-
<b>G.Minniti &amp; al. (175)</b>	43/47	61 ans (médian)	1/1	KPS 80% (60-100)	DS-GPA $\leq$ 1.0 : 21% DS-GPA1, 5-2.5 : 35% DS-GPA $\geq$ 3 : 44%	Absence de maladie extra- crânienne : 28%  Présence : 72%
<b>A. OLSON &amp; al.(169)</b>	27/-	67 (51-86 ans)	1/1	KPS 80% (60-100)	GPA 0-1: 33%, GPA 1.5-2.5: 66%	Non contrôlée dans 85% des cas
<b>Notre étude</b>	58/87	59 (33-80 ans)	1/1	PS 0-1 :  PS 2 :	RPA1 (65.5%),  RPA2 (35.5%)	Contrôlée : 78%  non contrôlée : 22% :

**Tableau 36 : Caractéristiques tumorales dans les différentes études publiées**

## V. Prise en charge thérapeutique et Contrôle local

La prise en charge par ré-irradiation stéréotaxique dans les différentes séries publiées et celle de notre étude sont illustrées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 37**). Nous discutons plus particulièrement les trois études rétrospectives ayant utilisées le Cyberknife<sup>®</sup> pour réaliser cette ré-irradiation.

### i. Ré-irradiation stéréotaxique des rechutes métastatiques cérébrales par Cyberknife<sup>®</sup>

Il a été rapporté que de nouvelles métastases peuvent apparaître après un intervalle médian allant de 16 à 56 semaines dans  $22 \pm 73\%$  des cas après une IET seule ou associée à un boost par SRS (166). Selon *Neider & al.*, le taux de rechute métastatique cérébrale après une IET seule peut atteindre entre 80- 100% à plus d'un an de suivi (179).

Ainsi, certaines études ont suggéré que la SRS de rattrapage des lésions cérébrales récidivantes pourrait apporter un bénéfice à court terme (127).

Dans notre série rétrospective, le taux de contrôle local brut après ré-irradiation stéréotaxique des rechutes MCs est de 72%, confirmant l'efficacité de la RTS de rattrapage par Cyberknife<sup>®</sup> dans cette situation clinique. Ces résultats sont encourageants et ils sont cohérents par rapport à ceux décrits dans la littérature.

En effet, très peu d'études rapportent les résultats de leurs expériences après ré-irradiation des rechutes métastatiques par le système Cyberknife<sup>®</sup>. La faisabilité de cette technique a été montré dans une étude de *Greto & al.*, qui a inclu 13 patients d'âge médian de 47 ans, présentant des rechutes métastatiques cérébrales après SRS ou IET+SRS, puis ré-irradiées par Cyberknife<sup>®</sup>(173), le délai médian après la primo irradiation est de 13 mois (4-34 mois). Les cibles sont délinées sur le scanner de centrage après fusion avec l'IRM, et une marge de 1mm est appliquée au tour du GTV. La dose médiane est de 20 Gy (12-30 Gy) en 2 fractions (1-5 fractions), à l'isodose de de 80%, le volume moyen du PTV est de  $40.43 \text{ cm}^3$  (7-374 cc). Les

auteurs de cette étude ont noté une réponse morphologique complète dans 16.6% des cas, 50% de réponse partielle et une stabilité dans 33% des cas, et aucune progression locale n'a été objectivée avec des toxicités aiguës acceptables. Cependant, une des principales limites de cette étude, c'est que parmi les 13 patients analysés, 2 patients sont ré-irradiés pour une rechute d'un gliome préalablement opéré et irradié à la dose de 60Gy, ce qui peut être une source de biais d'interprétation. De plus, les auteurs n'ont pas rapporté de toxicités tardives en raison d'un recul insuffisant, la médiane de suivi est de 4 mois (1-7 mois), très court pour conclure objectivement sur ces résultats. Le faible effectif de cet échantillon et le caractère rétrospectif constitue des limites surajoutées. Néanmoins, cette étude a montré que la ré-irradiation stéréotaxique par le système Cyberknife<sup>®</sup> est une option faisable et efficace.

Il a été également montré dans une autre étude de *Gwak & al* (168) qui a inclus 46 patients avec au total 100 MCs en rechute, elles ont été ré-irradiées par Cyberknife<sup>®</sup>, après un délai médian depuis la primo-irradiation par IET de 5 mois. La dose moyenne est de 23.1 Gy en 1 à 3 fractions sur l'isodose de 80% en médiane, le volume tumoral moyen est de 12.4 cm<sup>3</sup>. Les auteurs ont observé un taux de réponse de 65%, et un taux de contrôle local à 1 an de 64%. Plus récemment *Olson & al*, sur une petite série, composée de 27 patients, tous atteints de CPC avec des MCs en rechute, ré-irradiés par SRS en utilisant le Cyberknife<sup>®</sup>. Tous les patients avaient déjà reçu une primo-irradiation cérébrale (70% IET et 30% IPC). La dose médiane de prescription est de 20.5 Gy (15-24 Gy) sur l'isodose de 80%, le volume médian est de 2.7 cc (0.14-30cc). Le délai médian après l'irradiation initiale est de 8 mois (0,5-18 mois). Il ont observé un contrôle local respectivement de 76,5% à 6 et 12 mois, mais une progression cérébrale est survenue après un délai médian de 3.5 mois.

On remarque que les schémas de prescription de dose et de fractionnement en RTSH sont très variés, ce qui rend compte d'une très large hétérogénéité des pratiques dans la littérature et d'un manque de consensus. Ainsi, pour un volume similaire, deux lésions pourront être traitées par

différents fractionnements de doses selon le prescripteur, ce qui rend difficile la comparabilité entre ces études.

Néanmoins, dans notre série une dose cumulée plus élevée est associée à un temps jusqu'à progression local significativement plus long à ( $P=0.036$ ), ce qui suggère l'existence d'un effet dose. Le choix du critère 'temps jusqu'à progression local' est volontaire, il semble être un bon indicateur de l'efficacité de ré-irradiation des MCs. En effet, la survie sans progression locale risque de sous-estimer l'efficacité attribuée à ce traitement local. Quoiqu'il en soit, la question qui découle de ce résultat est celle de l'escalade de dose indépendamment du type histologique afin de mieux optimiser le contrôle local. Théoriquement, en stéréotaxie l'escalade de dose est faisable mais les doses de prescription sont limitées par le volume tumoral traité en raison du risque de survenue de RN(130). L'hypo-fractionnement peut être intéressant, permettant ainsi d'atteindre une dose biologique équivalente élevée, tout en fractionnant la dose avec une meilleure tolérance des tissus sains.

## ii. Ré-irradiation stéréotaxique des rechutes métastatiques cérébrales par d'autres procédés

Au final, nos résultats en termes de contrôle local sont peu différents de ceux obtenus après ré-irradiation stéréotaxique par Gammaknife<sup>®</sup> ou par LINAC selon les différentes séries publiées malgré l'hétérogénéité des volumes traités. De plus, dans certaines séries publiées sur la ré-irradiation par SRS, les auteurs se réfèrent dans leurs prescriptions de doses aux recommandations publiées dans l'étude de *Shaw & al* (130). En effet, la prescription de la dose est basée sur le diamètre maximal de la métastase (130). Les doses appliquées sont de 18 Gy pour les lésions inférieures ou égales à 20 mm, 15 Gy pour les lésions mesurant entre 21-30 mm et 12 Gy pour les lésions de 31-40. Ces recommandations ont été proposées afin de réduire le risque de RN, mais avec une augmentation du risque de rechute locale pour les lésions à plus

grand diamètre. Les résultats rapportés en terme de taux de contrôles locaux sont respectivement à 1 an et 2 ans entre 65%-91% et de 46%-84% avec des taux de réponses complètes allant de 26% à 70% et des réponses partielles ou de stabilité lésionnelle allant de 34% à 79% (**Tableau 37**). Dans notre étude les taux de réponses objectives (RC+RP) sont relativement faibles, (37%) probablement en rapport avec un recul insuffisant et aux données manquantes au moment de l'évaluation morphologique (10%). Il est également rapporté dans certaines études que l'histologie du primitif impacte le contrôle locale. Ainsi, le contrôle local est meilleur après une primo irradiation par SRS des MC(s) secondaires à un cancer du sein versus CBNPC ou mélanome; il est moins bon après SRS des MC(s) secondaires à un mélanome cutané versus CBNPC(177)(178). Dans notre étude, il été difficile de montrer une telle différence compte tenu du faible effectif des patients dans les différents sous-groupes selon l'histologie du primitif. De plus, Il est difficile de conclure sur les histologies plus rares, y compris les MC(s) provenant des cancers colorectaux, ovariens, thyroïdiens. En outre, il peut y avoir d'autres facteurs inconnus et non mesurés qui influencent le contrôle local dans cette situation clinique.

Etude	Machine	RT1	RT2	Intervalle médian	Dose de prescription RT2 (médiane)	Volume	Isodose
Loeffler & al.(162)	LINAC	IET	SRS	10 (1-46 mois)	15.5 Gy (9-25)	NR	70%-90%
Davey & al.(163)	LINAC	IET	SRS	-	25	-	90%
Chen & al. (164)	GK	SRS/IET(20%)	SRS	17.4 semaines	20 Gy en médiane	-	-
Hoffman & al.(165)	GK	IET	SRS	-	18 Gy	-	-
Nöel & al. (83)	LINAC	IET (cobalt)	SRS	9 mois (2-70 mois)	médiane min: 16,2 Gy (11.8-23), médiane max: 21.2 Gy (14-42)	GTV: 1.19 cc (0.1-95.2)	70%
Nöel & al. (166)	LINAC	IET	SRS	9 mois (3-48 mois)	dose médiane est de 20 Gy	GTV: 2.9cc (0,03-25,4) CTV: 4.8 (0.2-30.6)	70%
AKYUREK& al. (167)	LINAC	IET	SRS	11 mois (4-27 mois)	18 (14-20)	0.61cc (0.08-10.8)	85% (77-95)
Davey & al.(131)	LINAC	IET	SRS/RSTH (split course)	30 semaines (21-36 semaines)	22 Gy/29.7Gy	-	90%
Gwak & al. (168)	Cyberknife	IET	SRS (63%) RSTH (37% en 3 fr)	5 mois (1-93 mois)	23.1Gy (10-36 Gy) en 1-3 fractions	12.4cc (0.2-58.3)	80% (65-84%)
MÄRTENS & al. (170)	LINAC	IET	RSTH	12.7 mois	(7-10)×4 Gy (5-6)×5 Gy	2 cc (0.1-29.2)	NR
Maranzano & al. (122)	LINAC	IET	SRS	11 mois (2-84 mois)	médiane 20 Gy (12-25 ) (selon les recommandations du RTOG 95-05)	1.00 cc (0.1-23 cc)	90%

Tableau 37 : Caractéristiques de la ré-irradiation dans les différentes études publiées

## VI. Survies et facteurs pronostics

Dans notre série, après un suivi médian de 16.4 mois, le taux de survie globale à 6, 12 mois est respectivement de 79.9% et de 50%, tous types histologiques confondus. La médiane de survie globale après ré irradiation est de 11.1 mois. Le taux de survie spécifique à 12 mois est de 84.9%. L'intervalle médian de 11.1 mois entre la primo-irradiation et la ré-irradiation est bien au-delà de la survie médiane chez des patients atteints de métastases cérébrales et traités par IET seule qui est de l'ordre de 6 mois. En effet, dans notre série, les patients ont survécu presque autant (11.1 mois) que ceux qui ont été traités par SRS seule (12 mois).

Ce résultat satisfaisant suggère que la RTS de rattrapage est une option intéressante dans la prise en charge des rechutes de MCs cérébrales. Cependant, notre cohorte représente probablement un groupe de patients très sélectionnés. En effet, la maladie extra-cérébrale est contrôlée chez 78% des cas, avec 69 % présentent un PS 0-1 et 69% de métastases uniques. Nos résultats sur la survie globale semblent être proche à ceux de certaines séries publiées (83)(164)(166)(167). Nous retrouvons selon les études des taux de survie globale à 12 mois qui varient de 16% à 45% ; ils chutent à 17% - 28% à 2 ans(83)(122). (**Tableau 38**).

Le principal facteur indépendant de bon pronostic en survie, identifié dans notre étude, est le statut contrôlé de la maladie néoplasique extra-cérébrale ( $p=0.046$ ). Le score PS, le sexe masculin, le nombre de métastases, le délai entre les deux irradiations, le score d'index de radio-chirurgie (SIR) sont des facteurs pronostiques associés à la survie retrouvés dans la littérature, mais compte tenu l'effectif de notre population et du faible nombre d'événements, ces facteurs ne ressortent pas significativement(83)(131)(165). L'histologie de la maladie primitive constitue également un facteur pronostique. Pour le cancer du sein, certains facteurs pronostiques de SG ont été rapportés dans la littérature, tel que le statut ménopausé et la présence de RO+ sont des facteurs de pronostic favorable (167). Dans une étude de *G. Noël &*



*al*, les patients ont été ré-irradiés pour des MCs d'un primitif pulmonaire. Nous notons que l'adénocarcinome pulmonaire est associé à une meilleure survie globale ainsi qu'un faible RPA, où les petits diamètres sont associés à une meilleure survie(166).

Dans notre série, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de SG et de SSP après ré irradiation des MC(s) selon les histologies de la maladie primitive. Probablement par manque d'effectif dans chacun des sous-groupes.

Etude	Suivi médian (mois)	Taux de réponses	Contrôle Local (CL)	Contrôle régional (CR)	Médiane de survie Globale (mois) / taux SG à 6, 12 (%)	Médiane de SSP (mois)	Taux de DC non neurologique
Loeffler & al.(162)	9 mois (1-39 mois)	-	90%	-	-	-	-
Davey & al.(163)	-	A 4 sem: RC: 16%, RP: 32%, SD: 53%, PD: 0%	75% de rechutes locales	-	6 mois	-	-
Chen & al.(164)	-	-	CL à 1 an: 94% (médiane de 52 semaines)	-	6,4 mois 28 Sem à 1 an	52 semaines	61%
Hoffman & al.(165)	10 mois	-	CL : 65% à 1 an	55%	-	SSP à 1 an : 65%	77%
Nöel & al. (83)	9 mois (1-57 mois)	RC: 31%, PR: 26%, SD: 43%	91% à 1 an 84% à 2 ans	Contrôle cérébral : 65% à 1an, 57% à 2 ans	7.8 mois SG à 1an: 31% SG à 2 ans : 28%	-	-
Nöel & al. (166)	24 mois (18-36)	RC:40%, RP: 23%, SD: 23%, PD: 5%	92% à 1 an 86% à 2 ans	-	8 mois 36% à 1 an 22% à 2 ans	SSP cérébral à 1an: 79%+/- 9%	-
AKYUREK& al. (167)	12 mois (5-50 mois)	-	77% à 6 mois 46% à 1 an	-	6.4 mois SG à 1an : 28 semaines	52 semaines	61%
Davey & al.(131)	-	-	-	-	16 Weeks (SRS) 30 Weeks (split course) SG à 1 an : 16% (srs) 30% (split course)	-	-
Gwak & al. (168)	8 mois (2-35 mois)	RC: 13%, RP 52%, SD:26%,	64% à 1 an (médiane du CL de 21 mois)	57% à 1 an avec une médiane de 14 mois	10 mois (2-35 mois)	-	-

		PD: 8.7%			SG à 1 an : 39%		
<b>MÄRTENS &amp; al.(170)</b>	9.5 mois	-	49% à 6 mois	46% à 6 mois 25% à 1 an	10 mois 57% à 6 mois 34% à 1 an	-	-
<b>Maranzano &amp; al. (122)</b>	-	RC: 9%, RP: 19% SD:63% PD:9%	74%+/- 4% à 1 an	10 mois (1-82 mois)	39%+/-6% à 1 an 22%+/-5 à 2 Ans	-	48%
<b>KIM &amp; al. (171)</b>	7.1 (0.7-61.1mois)	-	78%	-	7.9 mois (0,7-61,1 mois)	-	71%
<b>Greto &amp; al. (173)</b>	4 mois (1-7 mois)	RC: 16.6%, RP: 50%, Stable: 33.4%	100%	-	-	-	-
<b>G.Minniti &amp; al. (175)</b>	19 mois	-	CL brut : 81% CL à 6 mois : 70% CL à 1 an : 60%	-	10 mois SG à 1 an : 37% SG à 6 mois : 20%	-	-
<b>F. Hsu &amp; al. (172)</b>	-	-	-	-	22-7 mois	-	-
<b>Huang &amp; al. (174)</b>	10.1 mois	RC : 2.6% RP : 28.2% SD : 61.5% PD :7.7%	-	-	11.4 mois SG à 6 mois : 74.4% SG à 1 an : 40.3%	6.5 mois à 6 mois : 63.5% à 1 an : 4.5%	62.5% par progression active de la maladie
<b>A. Olson &amp; al(169)</b>	12 mois (2-24 mois)	RC: 6.3%, RP: 37.5%, SD: 43.7%, PD: 7%	CL à 6 et 12 mois : 76.5%	Contrôle Cérébral : 40% à 3 mois	3 mois SG à 6 mois : 25% SG à 1 an : 3.6%	-	30% (par prog extra-SNC)
<b>Notre étude</b>	16.4 mois	-	CL brut : 72%	CR brut : 67.3%	11.1mois	-	-

Tableau 38: Caractéristiques des survies et du contrôle local et régional dans les différentes séries publiées

## VII. Toxicités Aiguës et tardives

### i. Toxicités aiguës

Dans notre étude, en fin de traitement par ré-irradiation, la majorité des patients (82%) ont présenté au moins une toxicité aiguë de grade 1, neuf patients (16%) ont eu une toxicité de grade 2. Deux patients ont présenté une toxicité de grade 3. Cependant, nos résultats de toxicités aiguës sont acceptables en comparaison avec d'autres séries publiées ayant utilisées le Cyberknife<sup>®</sup> comme moyen de traitement. En effet, la série de *Gwak & al* a rapporté respectivement des taux de toxicités aiguës de grade 2 de l'ordre de 15.2%, et 22% de toxicités de grade 3. Dans l'étude de *Greto & al*, le taux de toxicités de grade 2/3 est de 15.4% (168)(173). Dans la série de *Olson & al*, aucune toxicité aiguë n'a été rapporté, probablement en raison d'un recul insuffisant (**Tableau 39**).

### ii. Toxicités Tardives

Il semble clair que plus le suivi des patients est long, plus la probabilité de voir apparaître des toxicités tardives augmente. *Nieder et al*, rapporte un taux actuariel de toxicité tardive de 30-80%, après une primo-irradiation par IET de 30 Gy en 10 fractions. Les taux actuariels d'atrophie cérébrale sont de 50% après 1 an et de 84% après 2 ans (179). En effet, dans les études publiées sur la ré-irradiation des MC(s) par IET, la survie rapportée est de moins de 6 mois, elle est trop courte pour évaluer les toxicités tardives. Toutefois, la ré-irradiation stéréotaxique des MC(s) après une primo-irradiation pose inévitablement la question de voir ce risque se majorer de par le cumul de doses. En effet, après une ré-irradiation, la dose cumulée au cerveau est plus élevée que la dose reçue lors d'un traitement initial (180). La survenue de RN constitue la toxicité tardive la plus redoutable.

L'incidence de RN rapportée dans la littérature est variable. En effet, après une primo-irradiation par RTS, l'incidence de RN varie entre 1.5 et 25% (103) ; il semble qu'en cas de SRS des cavités opératoires, le risque de RN est plus élevé que la RTSH (102). Cependant très peu de

données sont rapportées sur l'incidence de la RN après une ré-irradiation stéréotaxique. Dans notre étude, 6 patients (10.3%) (IC 95% : 3.9-21.2%) et 6 lésions (7%) ont présenté une radionécrose. Cette RN est symptomatique chez 5 patients. Le diagnostic a été confirmé par examen anatomo-pathologique chez un seul patient. Ce taux de RN semble être cohérent avec les données des séries publiées. Dans notre série, la RN est survenue après un délai médian de 7.3 mois (6.1-10.5 mois). Dans la littérature, 80% des cas de RN surviennent dans les 3 ans (181). Cependant, le recul dans notre étude semble être court.

En outre, la plupart des facteurs dosimétriques corrélés avec une augmentation de l'incidence de RN ont été rapportés dans des études après un primo-traitement par SRS des MCs. Nous retrouvons comme facteur prédictif, le volume du tissu cérébral sain qui reçoit au moins 10 Gy ou 12 Gy (V10 Gy ou V12 Gy), le risque de RN augmente lorsque V10Gy est supérieur à 10.5 cm<sup>3</sup> (103).

Le V12 Gy constitue un paramètre important à considérer après SRS (176). *Minniti & al*, rapporte dans une étude après RTSH en trois fractions, qu'un V21 Gy > 20.9 cm<sup>3</sup> est associé à un risque de RN de 14% versus 4% lorsque V21 Gy < 20.9 cm<sup>3</sup> (105). Ces résultats sont à prendre avec prudence, car elles sont issues d'une étude rétrospective, où lors de la planification, une marge de 2 à 3 mm a été appliquée (105). De plus, il y avait deux schémas tri-fractionnés différents dans cette étude. Dans notre série, V12 Gy n'est pas un indicateur pertinent comme facteur pronostic. D'une part, il faut considérer la dose cumulée reçue par le tissu cérébral. D'autre part, les 6 patients ayant présenté une RN ont une V12 Gy inférieure à 10 cm<sup>3</sup>. Cependant, en cas de RTS hypo-fractionnée de rattrapage, il existe très peu d'indicateurs dosimétriques clairement définis pour évaluer objectivement ce risque de RN. Toutefois, en pratique, le fractionnement de la dose est recommandé devant des gros volumes tumoraux à traiter afin de réduire ce type de toxicité tardive.

Dans notre série, en analyse uni-variée, une dose équivalente cumulée plus élevée constitue le seul facteur pronostic identifié, elle est associée de façon statistiquement significative à la survenue de RN. D'autres facteurs pronostiques ont été analysés tels que : la taille de la lésion, le volume, le délai entre les deux traitements, la BED Gy2 calculée selon le modèle linéaire quadratique ; sachant qu'aucun de ces facteurs n'est significatif.

*Minniti & al*, dans une récente étude sur 47 lésions primo-irradiées par SRS puis ré-irradiées par RTSH à la dose de 7Gy×3fr ou de 8Gy×3fr, un taux de RN de 19% a été rapporté après un délai médian de 8 mois. Ce fait est intéressant, car le seul facteur significativement associé à l'apparition de RN est le volume du tissu cérébral sain ayant reçu une dose de 12 Gy après la première SRS et une dose de 18 Gy après la deuxième RTSH (V12-V18) 'Overlapping'. Le risque de RN est majoré de presque 40% lorsque ce volume est supérieur à 10 cm<sup>3</sup> (175). L'autre facteur pronostic rapporté par cette étude est celui du délai entre les deux irradiations, lorsqu'il est de moins de 2 ans, il est associé à une augmentation du risque de RN (175).

Dans notre série, la toxicité neurocognitive est très difficile à évaluer à posteriori pour plusieurs raisons. D'une part, tous nos patients ont déjà eu une irradiation cérébrale. En effet, 62% des patients dans notre étude avaient reçu une IET en primo-traitement qui n'est certainement pas sans conséquence sur la fonction neurocognitive mais au même temps ces patients ont reçu dans l'intervalle des traitements systémiques tels que: la chimiothérapie, hormonothérapie et des thérapies ciblées. D'autres patients ont eu une chirurgie cérébrale préalable à la ré-irradiation.

Tous ces facteurs pourront fortement contribuer à un dysfonctionnement cognitif. Ce dysfonctionnement neurocognitif est très peu rapporté dans les études publiées sur les ré irradiations des MC(s). Dans la série de *Gwak & al*, ils ont observé 6,5% de démence. Dans notre série, nous n'avons pas réalisé une évaluation des fonctions cognitives. Toutefois, chez nos

patients lors de la ré-irradiation des MC(s), les hippocampes ont été délinées pour une meilleure épargne de ces structures radiosensibles.

Ainsi, Il est impossible dans ces conditions d'avoir une évaluation objective permettant d'établir une relation de cause à effet entre le déclin cognitif et la radiothérapie cérébrale dans ce contexte clinique. Pour toutes ces raisons, la tendance actuelle est de repousser l'IET et de proposer aux patients comme prise en charge initiale des MCs une RTS pour une meilleure protection des OARs.

Etude	Toxicités aiguës	Radionécrose	Intervalle médian de survenue de RN (mois)	Facteurs pronostics associés à la RN	BED Gy2	Intervalle entre RT1-RT2
Loeffler & al.(162)	Alopécie: 11.1%, Œdème IRM: 22%	Pas de RN symptomatique	-	-	-	-
Chen & al. (163)	-	11% RN symptomatique	-	-	-	-
Hoffman & al.(165)	-	8% RN symptomatique	-	-	-	-
Nöel & al. (83)	3.7% G2 alopécie, 4% céphalées	-	-	-	-	-
Nöel & al. (166)	1% crise convulsive G2 2H après SRS	5,5% RN mais sur la population totale	-	-	-	-
Davey & al.(131)	-	1% de RN	-	-	-	-
Gwak & al. (168)	63% G1, 22% G3 15.2% G2 transitoires sous CRC (sommolence et syndrome confusionnel) Volume du PTV associé à la survenue des Tox Aiguës (tendance statistique)	4.3% patients RN		Dose cumulée <100 Gy était moins associée à des Tox aiguës et chronique. volume PTV Tendance statistique à une association avec les Tox Aiguës	-	-
Maranzano & al. (122)	16% Tox aiguës mais bonne réponse sous CRC	6% patients et 3% de lésions (100% asymptomatique)	6.5 (5-14 mois)	La taille n'est pas un facteur Pc de survenue de RN	313.75 Gy2 (236.5-447.5 Gy2)	20.5 (12-29)
G.Minniti & al. (175)	G2-G3 (céphalées, convulsions),	19% de lésions de RN** incidence actuarielle 34% à 1 an** 44% à 2 ans 14% RN SYMPTO	-	V18-V12 ≥ à 10 cc**V18**intervalle entre RT1 et RT2 au moins de 2 ans	-	-
Greto & al.(173)	de G 2/3 15.4%	-	-	-	-	-
Notre étude	-	6 lésions ont développé 7% RN soit 10.3% patients	-	La dose totale en analyse uni-variée	201.75 (183-445.5 Gy2)	-

**Tableau 39 : Caractéristiques des toxicités aiguës et tardives dans les différentes études sur la ré-irradiation stéréotaxique des rechutes métastatiques cérébrales**



### **VIII. Limites et intérêt de l'étude**

Notre étude comporte plusieurs limites, une des principales limites vient de son caractère mono-centrique et rétrospectif. Cette méthodologie est source de biais de recueil. L'hétérogénéité de notre population est une conséquence de plusieurs facteurs. D'une part, elle est liée aux différents protocoles de prescription de doses et de fractionnement. D'autre part, la présence de MC (s) d'histologies diverses et par conséquent de radiosensibilité différente. De plus, compte tenu du délai relativement court du suivi dans cette cohorte, la puissance statistique de cette étude est faible, ce qui empêche de retrouver des associations significatives. En outre, notre recueil de données comporte quelques données manquantes, notamment dans l'évaluation des toxicités aiguës et tardives au cours du suivi. Il est rendu difficile de mettre en évidence des facteurs prédictifs associés à la survenue de cette toxicité tardive compte tenu du faible nombre d'événements de RN. De plus, l'évaluation des toxicités tardives nécessite un recul plus long. Au-delà de ces limites, nous avons identifié dans notre série des facteurs pronostics associés à la SG, SSP et aux temps jusqu'à progression. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence.

Le principal biais de sélection vient du fait que la ré-irradiation stéréotaxique est une option thérapeutique pratiquée dans des centres de référence, équipés de machines dédiées à la stéréotaxie. Toutefois, tous les patients qui relèvent de cette indication sont adressés de façon quasi-systématique à ces centres référents. En outre, l'indication de ce traitement est réservée à un groupe de patients sélectionnés sur des critères cliniques, morphologiques et dosimétriques. Ainsi, la ré-irradiation des MC(s) est une option à discuter au cas par cas.

L'intérêt de notre étude est d'évaluer l'efficacité et les toxicités après ré-irradiation des rechutes métastatiques cérébrales. Débuter un observatoire des toxicités à court et à long terme

ainsi qu'un observatoire évaluant la qualité de vie des patients après ré-irradiation peut être intéressant à envisager.

## **Conclusion**

La ré-irradiation stéréotaxique par Cyberknife<sup>®</sup> des rechutes oligo-métastatiques cérébrales est une option efficace avec des toxicités acceptables chez des patients sélectionnés avec un score PS 0-1 et une maladie extra-cérébrale contrôlée.

Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Toutefois, il semble nécessaire d'établir des recommandations de prescription de doses et de fractionnement afin d'harmoniser les pratiques de ré-irradiation stéréotaxique des métastases cérébrales.

## Références Bibliographiques

1. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 1 janv 2010;96(1):33-43.
2. Frisk G, Svensson T, Bäcklund LM, Lidbrink E, Blomqvist P, Smedby KE. Incidence and time trends of brain metastases admissions among breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer.* 22 mai 2012;106(11):1850-3.
3. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 15 oct 1996;78(8):1781-8.
4. Andrews DW. Current neurosurgical management of brain metastases. *Semin Oncol.* avr 2008;35(2):100-7.
5. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Vichare A, et al. International practice survey on the management of brain metastases: Third International Consensus Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* août 2012;24(6):e81-92.
6. Takahashi JA, Llena JF, Hirano A. Pathology of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am.* juill 1996;7(3):345-67.
7. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 juill 2004;22(14):2865-72.
8. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 15 mai 2002;94(10):2698-705.
9. Aronson SM, Garcia JH, Aronson BE. METASTATIC NEOPLASMS OF THE BRAIN: THEIR FREQUENCY IN RELATION TO AGE. *Cancer.* mai 1964;17:558-63.
10. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol.* 1978;19:579-92.
11. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* déc 2003;29(6):533-40.
12. Magilligan DJ, Duvernoy C, Malik G, Lewis JW, Knighton R, Ausman JI. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg.* oct 1986;42(4):360-4.

13. Nugent JL, Bunn PA, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer*. nov 1979;44(5):1885-93.
14. Jacobs RH, Awan A, Bitran JD, Hoffman PC, Little AG, Ferguson MK, et al. Prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung. A possible role. *Cancer*. 15 juin 1987;59(12):2016-9.
15. Quan AL, Videtic GM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. *Oncol-WILLISTON PARK THEN Huntingt MELVILLE N Y*. 2004;18:961-972.
16. Salvati M, Cervoni L, Delfini R. Solitary brain metastases from non-oat cell lung cancer: clinical and prognostic features. *Neurosurg Rev*. 1996;19(4):221-5.
17. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, Joshi VA, Willers H, Engelman JA, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. *Neuro-Oncol*. nov 2010;12(11):1193.
18. Kamby C, Soerensen PS. Characteristics of patients with short and long survivals after detection of intracranial metastases from breast cancer. *J Neurooncol*. 1988;6(1):37-45.
19. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *The Breast*. déc 2011;20(6):562-7.
20. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. mai 2013;112(3):467-72.
21. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 15 juin 2003;97(12):2972-7.
22. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treat Rev*. févr 2014;40(1):48-59.
23. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2004;22(7):1293-300.
24. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*. juin 1978;135(6):807-10.
25. Byrne TN, Cascino TL, Posner JB. Brain metastasis from melanoma. *J Neurooncol*. 1983;1(4):313-7.
26. Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, Simeone E, Marchetti P, Scoppola A, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol*. mai 2014;118(1):109-16.

27. Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol.* 1998;153(3):865–873.
28. Palmieri D, Chambers AF, Felding-Habermann B, Huang S, Steeg PS. The Biology of Metastasis to a Sanctuary Site. *Clin Cancer Res.* 15 mars 2007;13(6):1656-62.
29. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* août 1989;8(2):98-101.
30. Leenders W, Küsters B, Pikkemaat J, Wesseling P, Ruitter D, Heerschap A, et al. Vascular endothelial growth factor-A determines detectability of experimental melanoma brain metastasis in GD-DTPA-enhanced MRI. *Int J Cancer.* 1 juill 2003;105(4):437-43.
31. Glinskii OV, Huxley VH, Glinsky GV, Pienta KJ, Raz A, Glinsky VV. Mechanical Entrapment Is Insufficient and Intercellular Adhesion Is Essential for Metastatic Cell Arrest in Distant Organs. *Neoplasia.* mai 2005;7(5):522-7.
32. Paku S, Döme B, Tóth R, Timár J. Organ-specificity of the extravasation process: an ultrastructural study. *Clin Exp Metastasis.* 2000;18(6):481-92.
33. Fischer S, Clauss M, Wiesnet M, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells via VEGF and NO. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 1999;276(4):C812–C820.
34. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* mars 2011;144(5):646-74.
35. Chen EI, Hewel J, Krueger JS, Tiraby C, Weber MR, Kralli A, et al. Adaptation of Energy Metabolism in Breast Cancer Brain Metastases. *Cancer Res.* 15 févr 2007;67(4):1472-86.
36. Choy C, Neman J. Role of Blood–Brain Barrier, Choroid Plexus, and Cerebral Spinal Fluid in Extravasation and Colonization of Brain Metastases. In: *The Choroid Plexus and Cerebrospinal Fluid* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 16 oct 2016]. p. 77-102. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128017401000068>
37. Kallel A, Bailon O, Carpentier AF. Métastases cérébrales: manifestations cliniques et traitements symptomatiques. *Bull Cancer (Paris).* 2011;98(4):371–375.
38. Kakeda S, Korogi Y, Hiai Y, Ohnari N, Moriya J, Kamada K, et al. Detection of brain metastasis at 3T: comparison among SE, IR-FSE and 3D-GRE sequences. *Eur Radiol.* 13 août 2007;17(9):2345-51.
39. Chen W, Wang L, Zhu W, Xia L, Qi J, Feng D, et al. Multicontrast Single-Slab 3D MRI to Detect Cerebral Metastasis. *Am J Roentgenol.* janv 2012;198(1):27-32.

40. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FFP, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation Necrosis in the Brain: Imaging Features and Differentiation from Tumor Recurrence. *RadioGraphics*. sept 2012;32(5):1343-59.
41. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. août 2010;99(1):81-8.
42. Galanaud D, Nicoli F, Figarella-Branger D, Roche P, Confort-Gouny S, Le Fur Y, et al. Spectroscopie par résonance magnétique des tumeurs cérébrales. *J Radiol*. 2006;87(6):822-832.
43. Zakaria R, Das K, Bhojak M, Radon M, Walker C, Jenkinson MD. The role of magnetic resonance imaging in the management of brain metastases: diagnosis to prognosis. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):8.
44. Raimbault A, Cazals X, Lauvin M-A, Destrieux C, Chapet S, Cottier J-P. Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: A diagnostic challenge in MRI. *Diagn Interv Imaging*. oct 2014;95(10):985-1000.
45. Wong TZ, Van der Westhuizen GJ, Coleman RE. Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am*. 2002;12(4):615-626.
46. Chen W. Clinical Applications of PET in Brain Tumors. *J Nucl Med*. 9 janv 2007;48(9):1468-81.
47. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *Am J Neuroradiol*. 3 janv 1998;19(3):407-13.
48. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET Imaging of Brain Tumors: Comparison Study with 18F-FDG PET and Evaluation of Diagnostic Accuracy. *J Nucl Med*. 6 janv 2006;47(6):904-11.
49. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GHJ, Murphy ES, Stockham AL, et al. Challenges With the Diagnosis and Treatment of Cerebral Radiation Necrosis. *Int J Radiat Oncol*. nov 2013;87(3):449-57.
50. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 1997;37(4):745-51.
51. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 1999;43(4):795-803.
52. Sperduto PW. What is your patient's GPA and why does it matter? Managing brain metastases and the cost of hope. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2010;77(3):643-4.

53. Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, Vengoechea J, Wang M, Dignam JJ, et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro-Oncol.* juill 2012;14(7):910-8.
54. Bell BA. Measurement of changes in brain water in man by magnetic resonance imaging. *Ann R Coll Surg Engl.* nov 1989;71(6):375-80.
55. French LA. The Use of Steroids in the Treatment of Cerebral Edema. *Bull N Y Acad Med.* avr 1966;42(4):301-11.
56. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PMA, Sutherland G, Stewart D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* mai 2003;30(2):106-12.
57. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg.* août 1993;79(2):210-6.
58. Lee C-H, Kim DG, Kim JW, Han JH, Kim YH, Park C-K, et al. The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study. *Acta Neurochir (Wien).* mars 2013;155(3):389-97.
59. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 22 févr 1990;322(8):494-500.
60. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* juin 1993;33(6):583-90.
61. Hassaneen W, Levine NB, Suki D, Salaskar AL, de Moura Lima A, McCutcheon IE, et al. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma. *Clinical article. J Neurosurg.* mars 2011;114(3):576-84.
62. Kamp MA, Rapp M, Sloty PJ, Turowski B, Sadat H, Smuga M, et al. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien).* juin 2015;157(6):905-11.
63. Do L, Pezner R, Radany E, Liu A, Staud C, Badie B. Resection Followed by Stereotactic Radiosurgery to Resection Cavity for Intracranial Metastases. *Int J Radiat Oncol.* févr 2009;73(2):486-91.
64. Schackert G, Schmiedel K, Lindner C, Leimert M, Kirsch M. Surgery of recurrent brain metastases: retrospective analysis of 67 patients. *Acta Neurochir (Wien).* oct 2013;155(10):1823-32.
65. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 20 oct 2015;33(30):3475-84.

66. Ahluwalia MS, Vogelbaum MV, Chao ST, Mehta MM. Brain metastasis and treatment. *F1000prime Rep* [Internet]. 2014 [cité 31 déc 2016];6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251415/>
67. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg*. 1995;83(4):600–604.
68. Arbit E, Wroński M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 1 sept 1995;76(5):765-73.
69. Truong MT, St Clair EG, Donahue BR, Rush SC, Miller DC, Formenti SC, et al. Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery*. juill 2006;59(1):86-97-97.
70. Vecil GG, Suki D, Maldaun MVC, Lang FF, Sawaya R. Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. févr 2005;102(2):209-15.
71. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*. juill 1954;7(4):682-9.
72. West J, Maor M. Intracranial metastases: behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980;6(1):11–15.
73. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cité 15 janv 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003869.pub2>
74. Cairncross JG, Kim J-H, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol*. 1980;7(6):529–541.
75. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 15 juill 1981;48(2):384-94.
76. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. nov 2009;10(11):1037-44.
77. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial of Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation in Patients With One to Three Brain Metastases From Solid Tumors After Surgical Resection or Radiosurgery: Quality-of-Life Results. *J Clin Oncol*. 1 janv 2013;31(1):65-72.



78. Brown WR, Thore CR, Moody DM, Robbins ME, Wheeler KT. Vascular damage after fractionated whole-brain irradiation in rats. *Radiat Res.* nov 2005;164(5):662-8.
79. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression After Whole-Brain Radiation Therapy for Brain Metastases Correlates With Survival and Improved Neurocognitive Function. *J Clin Oncol.* 1 avr 2007;25(10):1260-6.
80. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-Oncol.* 1 oct 2013;15(10):1429-37.
81. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2014;32(34):3810-6.
82. Slade AN, Stanic S. The impact of RTOG 0614 and RTOG 0933 trials in routine clinical practice: The US Survey of Utilization of Memantine and IMRT planning for hippocampus sparing in patients receiving whole brain radiotherapy for brain metastases. *Contemp Clin Trials.* mars 2016;47:74-7.
83. Noël G, Proudhon M-A, Valery C-A, Cornu P, Boisserie G, Hasboun D, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. *Radiother Oncol.* 2001;60(1):61-67.
84. Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E, et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 1999;43(3):549-58.
85. Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of re-irradiation. *Int J Radiat Oncol.* août 1988;15(2):433-7.
86. Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, Shaw EG. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol.* 1 févr 1996;34(3):585-90.
87. Kurup P, Reddy S, Hendrickson FR. Results of re-irradiation for cerebral metastases. *Cancer.* 15 déc 1980;46(12):2587-9.
88. Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology.* mars 1990;174(3 Pt 1):883-5.
89. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2006;24(8):1295-304.
90. Sterzing F, Welzel T, Sroka-Perez G, Schubert K, Debus J, Herfarth KK. Reirradiation of multiple brain metastases with helical tomotherapy. A multifocal simultaneous integrated boost for eight or more lesions. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* févr 2009;185(2):89-93.

91. Guo S, Balagamwala EH, Reddy C, Elson P, Suh JH, Chao ST. Clinical and Radiographic Outcomes From Repeat Whole-brain Radiation Therapy for Brain Metastases in the Age of Stereotactic Radiosurgery: *Am J Clin Oncol*. juin 2016;39(3):288-93.
92. Chang BK, Timmerman RD. Stereotactic Body Radiation Therapy: A Comprehensive Review. *Am J Clin Oncol*. déc 2007;30(6):637-44.
93. Bondiau P-Y, Bénézery K, Beckendorf V, Peiffert D, Gérard J-P, Mirabel X, et al. Radiothérapie stéréotaxique robotisée par CyberKnife®: aspects techniques et indications. *Cancer/Radiothérapie*. nov 2007;11(6-7):338-44.
94. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, Buatti JM, Sneed PK, Suh JH, et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2001;51(2):426-34.
95. Frazier JL, Batra S, Kapor S, Vellimana A, Gandhi R, Carson KA, et al. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Brain Metastases: An Institutional Retrospective Analysis of Survival. *Int J Radiat Oncol*. avr 2010;76(5):1486-92.
96. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Bahary JP, Kline R, et al. Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 1996;34(3):647-54.
97. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 7 juin 2006;295(21):2483-91.
98. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol*. 10 janv 2011;29(2):134-41.
99. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 Trials of Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for 1 to 4 Brain Metastases: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol*. mars 2015;91(4):710-7.
100. Xu Z, Marko NF, Chao ST, Angelov L, Vogelbaum MA, Suh JH, et al. Relationship between HER2 status and prognosis in women with brain metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2012;82(5):e739-747.
101. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 juill 2016;316(4):401.

102. Eaton BR, Gebhardt B, Prabhu R, Shu H-K, Curran WJ, Crocker I. Hypofractionated radiosurgery for intact or resected brain metastases: defining the optimal dose and fractionation. *Radiat Oncol.* 2013;8(1):135.
103. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6(1):48.
104. Inoue HK, Sato H, Suzuki Y, Saitoh J, Noda S, Seto K, et al. Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study. *Radiat Oncol.* 2014;9(1):1.
105. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol.* avr 2014;117(2):295-301.
106. Inoue HK, Seto K -i., Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J -i., et al. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res (Tokyo).* 1 juill 2013;54(4):727-35.
107. Jiang X, Xiao J, Zhang Y, Xu Y, Li X, Chen X, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases larger than three centimeters. *Radiat Oncol.* 2012;7(1):36.
108. Scheitler-Ring K, Ge B, Petroski G, Biedermann G, Litofsky NS. Radiosurgery to the Postoperative Tumor Bed for Metastatic Carcinoma Versus Whole Brain Radiation After Surgery. *Cureus [Internet].* 19 nov 2016 [cité 19 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.cureus.com/articles/5664-radiosurgery-to-the-postoperative-tumor-bed-for-metastatic-carcinoma-versus-whole-brain-radiation-after-surgery>
109. Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, Meyer K, Ye H, Grills IS, et al. Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol.* mars 2016;94(3):537-43.
110. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y, et al. A Phase 2 Trial of Stereotactic Radiosurgery Boost After Surgical Resection for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* janv 2014;88(1):130-6.
111. Broemme J, Abu-Isa J, Kottke R, Beck J, Wiest R, Malthaner M, et al. Adjuvant therapy after resection of brain metastases: Frameless image-guided LINAC-based radiosurgery and stereotactic hypofractionated radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* sept 2013;189(9):765-70.
112. Choi CYH, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR, Lieberson RE, et al. Stereotactic Radiosurgery of the Postoperative Resection Cavity for Brain Metastases: Prospective Evaluation of Target Margin on Tumor Control. *Int J Radiat Oncol.* oct 2012;84(2):336-42.

113. Choi JW, Im Y-S, Kong D-S, Seol HJ, Nam D-H, Lee J-I. Effectiveness of Postoperative Gamma Knife Radiosurgery to the Tumor Bed After Resection of Brain Metastases. *World Neurosurg.* déc 2015;84(6):1752-7.
114. Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, Li Z, Jarvis LA, Fadul CE, et al. Postoperative Stereotactic Radiosurgery Without Whole-Brain Radiation Therapy for Brain Metastases: Potential Role of Preoperative Tumor Size. *Int J Radiat Oncol.* mars 2013;85(3):650-5.
115. Iorio-Morin C, Masson-Côté L, Ezahr Y, Blanchard J, Ebacher A, Mathieu D. Early Gamma Knife stereotactic radiosurgery to the tumor bed of resected brain metastasis for improved local control. *J Neurosurg.* déc 2014;121 Suppl:69-74.
116. Jensen CA, Chan MD, McCoy TP, Bourland JD, DeGuzman AF, Ellis TL, et al. Cavity-directed radiosurgery as adjuvant therapy after resection of a brain metastasis: clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(6):1585–1591.
117. Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Engh JA, Niranjan A, et al. Predicting Tumor Control After Resection Bed Radiosurgery of Brain Metastases: Neurosurgery. *Neurosurgery.* déc 2013;73(6):1001-6.
118. Rwigema J-CM, Wegner RE, Mintz AH, Paravati AJ, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Stereotactic Radiosurgery to the Resection Cavity of Brain Metastases: A Retrospective Analysis and Literature Review. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(6):329-37.
119. Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CYH, Puataweepong P, et al. Stereotactic Radiosurgery of the Postoperative Resection Cavity for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* janv 2008;70(1):187-93.
120. Wong CS, Hao Y. Long-term recovery kinetics of radiation damage in rat spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 1997;37(1):171-9.
121. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 mars 1995;31(5):1093-112.
122. Maranzano E, Trippa F, Casale M, Costantini S, Anselmo P, Carletti S, et al. Reirradiation of brain metastases with radiosurgery. *Radiother Oncol.* févr 2012;102(2):192-7.
123. Barton M. Tables of equivalent dose in 2 Gy fractions: a simple application of the linear quadratic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 janv 1995;31(2):371-8.
124. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol.* mars 2010;76(3):S3-9.
125. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Brain. *Int J Radiat Oncol.* mars 2010;76(3):S20-7.

126. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2010;76(3 Suppl):S36-41.
127. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* janv 2010;96(1):85-96.
128. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg.* mars 1992;76(3):444-9.
129. Engenhart R, Kimmig BN, Höver KH, Wowra B, Romahn J, Lorenz WJ, et al. Long-term follow-up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. *Cancer.* 15 févr 1993;71(4):1353-61.
130. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol.* mai 2000;47(2):291-8.
131. Davey P, Schwartz ML, Scora D, Gardner S, O'Brien PF. Fractionated (split dose) radiosurgery in patients with recurrent brain metastases: implications for survival. *Br J Neurosurg.* oct 2007;21(5):491-5.
132. Le Rhun E, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* 2 août 2016;16(8):903-14.
133. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol.* févr 2007;67(2):323-6.
134. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* oct 2015;125(1):149-56.
135. Sneed PK, Mendez J, Vemer-van den Hoek JGM, Seymour ZA, Ma L, Molinaro AM, et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg.* août 2015;123(2):373-86.
136. Kelly PJ, Lin NU, Claus EB, Quant EC, Weiss SE, Alexander BM. Salvage stereotactic radiosurgery for breast cancer brain metastases: Outcomes and prognostic factors. *Cancer.* 15 avr 2012;118(8):2014-20.
137. Burger PC, Mahaley MS, Dudka L, Vogel FS. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas. A Postmortem study of 25 cases. *Cancer.* 1 oct 1979;44(4):1256-72.
138. Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC, Blank WF. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7(2):243-252.

139. Lee AW, Kwong DL, Leung S-F, Tung SY, Sze W-M, Sham JS, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(1):75–85.
140. Miller JA, Bennett EE, Xiao R, Kotecha R, Chao ST, Vogelbaum MA, et al. Association Between Radiation Necrosis and Tumor Biology After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol*. déc 2016;96(5):1060-9.
141. Miyatake S-I, Nonoguchi N, Furuse M, Yoritsune E, Miyata T, Kawabata S, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Radiation Necrosis in the Brain. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. janv 2015;55(1):50.
142. Mou Y, Sai K, Wang Z, Zhang X, Lu Y, Wei D, et al. Surgical management of radiation-induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: Report of 14 cases. *Head Neck*. 1 oct 2011;33(10):1493-500.
143. Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, Rock J, Doyle T, Anderson J, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol*. août 2009;94(1):63-8.
144. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System. *Int J Radiat Oncol*. avr 2011;79(5):1487-95.
145. Verger E, Gil M, Yaya R, Viñolas N, Villà S, Pujol T, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2005;61(1):185-91.
146. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2002;20(17):3644-50.
147. Gamboa-Vignolle C, Ferrari-Carballo T, Arrieta Ó, Mohar A. Whole-brain irradiation with concomitant daily fixed-dose temozolomide for brain metastases treatment: a randomised phase II trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. févr 2012;102(2):187-91.
148. Dawood S, Gonzalez-Angulo AM. Progress in the Biological Understanding and Management of Breast Cancer-Associated Central Nervous System Metastases. *The Oncologist*. 1 juin 2013;18(6):675-84.
149. White JR, Moughan J, Kim IA, Peereboom DM, Santos JDL, Sperduto PW, et al. Abstract OT3-01-08: NRG oncology/RTOG 1119: Phase II randomized study of whole brain radiotherapy with concurrent lapatinib in patients with brain met from HER2-positive breast cancer — A collaborative study of RTOG and KROG (NCT01622868). *Cancer Res*. 15 févr 2016;76(4 Supplement):OT3-01-08-OT3-01-8.
150. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from

HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64–71.

151. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 3 sept 2009;361(10):947-57.

152. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mars 2012;13(3):239-46.

153. Weber B, Winterdahl M, Memon A, Sorensen BS, Keiding S, Sorensen L, et al. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juill 2011;6(7):1287-9.

154. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. *Int J Radiat Oncol.* juill 2010;77(3):655-61.

155. Soon YY, Leong CN, Koh WY, Tham IWK. EGFR tyrosine kinase inhibitors versus cranial radiation therapy for EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* févr 2015;114(2):167-72.

156. Lind JSW, Lagerwaard FJ, Smit EF, Senan S. Phase I Study of Concurrent Whole Brain Radiotherapy and Erlotinib for Multiple Brain Metastases From Non–Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol.* août 2009;74(5):1391-6.

157. Byeon S, Ham JS, Sun J-M, Lee S-H, Ahn JS, Park K, et al. Analysis of the benefit of sequential cranial radiotherapy in patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer and brain metastasis. *Med Oncol [Internet].* août 2016 [cité 14 janv 2017];33(8). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-016-0811-3>

158. Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF, Unger W, Allen PK, et al. Phase II Trial of Erlotinib Plus Concurrent Whole-Brain Radiation Therapy for Patients With Brain Metastases From Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1 mars 2013;31(7):895-902.

159. A Phase 3 Trial of Whole Brain Radiation Therapy and Stereotactic Radiosurgery Alone Versus WBRT and SRS With Temozolomide or Erlotinib for Non-Small Cell Lung Cancer and 1 to 3 Brain Metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320 [Internet]. [cité 18 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S0360301612038552>

160. Lombardi G, Di Stefano AL, Farina P, Zagonel V, Tabouret E. Systemic treatments for brain metastases from breast cancer, non-small cell lung cancer, melanoma

and renal cell carcinoma: An overview of the literature. *Cancer Treat Rev.* sept 2014;40(8):951-9.

161. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.

162. Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, Fine HA, Cheng CW, Mannarino EG, et al. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1990;8(4):576-82.

163. Davey P, O'Brien PF, Schwartz ML, Cooper PW. A phase I/II study of salvage radiosurgery in the treatment of recurrent brain metastases. *Br J Neurosurg.* 1994;8(6):717-23.

164. Chen JC, Petrovich Z, Giannotta SL, Yu C, Apuzzo ML. Radiosurgical salvage therapy for patients presenting with recurrence of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery.* avr 2000;46(4):860-866-867.

165. R H, Pk S, Mw M, S C, Kr L, E P, et al. Radiosurgery for brain metastases from primary lung carcinoma. *Cancer J Sudbury Mass.* 2001;7(2):121-31.

166. Noel G, Medioni J, Valery C-A, Boisserie G, Simon JM, Cornu P, et al. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. *Lung Cancer.* sept 2003;41(3):333-43.

167. Akyurek S, Chang EL, Mahajan A, Hassenbusch SJ, Allen PK, Mathews LA, et al. Stereotactic Radiosurgical Treatment of Cerebral Metastases Arising From Breast Cancer: *Am J Clin Oncol.* juin 2007;30(3):310-4.

168. Gwak H-S, Yoo HJ, Youn S-M, Lee DH, Kim MS, Rhee CH. Radiosurgery for Recurrent Brain Metastases after Whole-Brain Radiotherapy : Factors Affecting Radiation-Induced Neurological Dysfunction. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;45(5):275.

169. Olson AC, Wegner RE, Rwigema JCM, Heron DE, Burton SA, Mintz AH. Clinical outcomes of reirradiation of brain metastases from small cell lung cancer with Cyberknife stereotactic radiosurgery. *J Cancer Res Ther.* sept 2012;8(3):411-6.

170. Märten B, Janssen S, Werner M, Frühauf J, Christiansen H, Bremer M, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy of limited brain metastases: a single-centre individualized treatment approach. *BMC Cancer.* 2012;12:497.

171. Kim DH, Schultheiss TE, Radany EH, Badie B, Pezner RD. Clinical outcomes of patients treated with a second course of stereotactic radiosurgery for locally or regionally recurrent brain metastases after prior stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* oct 2013;115(1):37-43.

172. Hsu F, Kouhestani P, Nguyen S, Cheung A, McKenzie M, Ma R, et al. Population-based outcomes of boost versus salvage radiosurgery for brain metastases after whole brain radiotherapy. *Radiother Oncol.* juill 2013;108(1):128-31.



173. Greto D, Livi L, Bonomo P, Masi L, Detti B, Meattini I, et al. Cyberknife stereotactic radiosurgery for the re-irradiation of brain lesions: a single-centre experience. *Radiol Med (Torino)*. 1 sept 2014;119(9):721-6.
174. Huang Z, Sun B, Shen G, Cha L, Meng X, Wang J, et al. Brain metastasis reirradiation in patients with advanced breast cancer. *J Radiat Res (Tokyo)* [Internet]. 5 oct 2016 [cité 28 oct 2016]; Disponible sur: <http://jrr.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/jrr/rw087>
175. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Clarke E, Cicone F, Esposito V, et al. Repeated stereotactic radiosurgery for patients with progressive brain metastases. *J Neurooncol*. janv 2016;126(1):91-7.
176. Zindler JD, Rodrigues G, Haasbeek CJA, De Haan PF, Meijer OWM, Slotman BJ, et al. The clinical utility of prognostic scoring systems in patients with brain metastases treated with radiosurgery. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 2013;106(3):370-4.
177. Black PJ, Page BR, Lucas JT, Hughes RT, Laxton AW, Tatter SB, et al. Factors that determine local control with gamma knife radiosurgery: The role of primary histology. *J Radiosurgery SBRT*. 2015;3(4):281-6.
178. Rades D, Hornung D, Blanck O, Martens K, Khoa MT, Trang NT, et al. Stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases: comparison of three dose levels. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. sept 2014;190(9):786-91.
179. Nieder C, Leicht A, Motaref B, Nestle U, Niewald M, Schnabel K. Late radiation toxicity after whole brain radiotherapy: the influence of antiepileptic drugs. *Am J Clin Oncol*. déc 1999;22(6):573-9.
180. Ma L, Petti P, Wang B, Descovich M, Chuang C, Barani IJ, et al. Apparatus dependence of normal brain tissue dose in stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases. *J Neurosurg*. juin 2011;114 (6):1580-4.
181. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol*. mai 2014;10(7):1277-97.
182. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2006;64(2):419-24.
183. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. déc 1982;5(6):649-55.

## ANNEXES

### Annexe 1: Performance Status selon Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

- - *PS 0* : Patiente asymptomatique (Pleinement actif, capable d'exercer toutes les activités antérieures à la maladie sans restriction).
- - *PS 1* : Patient symptomatique mais complètement ambulatoire (Restreint dans les activités physiques intenses mais capable d'effectuer les travaux domestiques ou de bureau).
- - *PS 2* : Patient symptomatique, alité < 50 % de la journée (Ambulatoire et capable de tous les soins personnels, mais incapable de mener à bien toutes les activités du travail).
- - *PS 3* : Patient symptomatique, alité > 50 % de la journée mais non confiné au lit (Capable des soins personnels limités, confiné au lit ou au fauteuil > 50 % des heures de veille).
- - *PS 4* : Patient confiné au lit (Complètement invalide. Ne pouvant assurer les soins personnels. Totalement confiné au lit ou au fauteuil).
- - *PS 5* : Décès (183)

## Annexe 2 : Scores Pronostiques<sup>1</sup>

- Classification RPA

	RAP I	RPA II	RPA III
<b>Index de Karnofsky <math>\geq</math> 70%</b>	$\geq$ 70%	$\geq$ 70%	< 70%
<b>Age</b>	$\leq$ 65 ans	> 65 ans	indifférent
<b>Tumeur primitive contrôlée</b>	OUI	Non	indifférent
<b>Métastases extra-crâniennes</b>	Non	oui	indifférent
<b>Médiane de survie Globale</b>	7.1 mois	4.2 mois	2.3 mois
	Tous les facteurs	Ni RPA I ni RPA II ni RPA III	Un seul facteur

**Tableau 40 : Scores RPA**

<sup>1</sup> Suivant le référentiel Métastases Cérébrales ANOCEF 2014

- Classification DS-GPA

CBNPC					
Facteurs pronostic	Score GPA				Score du Patient
Age (années)	1 >60	0,5 50-80	1 <50		
KPS	<70	70-80	90-100		
ECM	présente	-	absente		
N°de métastases	>3	2-3	1		
Cancer du Sein	Score GPA				
	0	0.5	1.0	1.5	2
KPS	≤50	60	70-80	90-100	n/s
Sous type	Basal	n/s	LumA	HER2	LumB
Âge (années)	≥60	<60	n/a	n/a	n/a
Mélanome	Score GPA				
	0	1	2		
KPS	<70	70-80	90-100		
N°de métastases	>3	2-3	1		

Tableau 41 : • Classification DS-GPA

Localisation	DSGPA 0-1.0	DSGPA 1.5-2.0	DSGPA 2.5-3.0	DSGPA 3.5-4.0
Pulmonaire CBNPC	3.2	5.49	9.43	14.78
Pulmonaire CPC	2.79	4.90	7.67	17.05
Mélanome	3.38	4.70	8.77	13.23
Cancer du sein	3.25	7.70	15.07	25.30

Tableau 42 : Médiane de survie selon le DS-GPA et la localisation de la tumeur primitive

**Annexe 3 : Toxicités selon la classification du CTCAE.V.4**

	<b>GRADE1</b>	<b>GRADE 2</b>	<b>GRADE 3</b>	<b>GRADE 4</b>	<b>GRADE 5</b>
<b>Céphalée</b>	Douleur légère	Douleur modérée; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<b>Convulsion</b>	Crise partielle brève; pas de perte de connaissance	Crise généralisée brève	Convulsions répétées malgré un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital; convulsions répétées et prolongées	Décès
<b>Hydrocéphalie</b>	Asymptomatique; diagnostic à l'examen clinique uniquement; Ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés; Ne nécessitant aucun traitement	Symptômes sévères ou déficit neurologique; nécessitant une prise-en charge	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<b>Ischémie cérébrovasculaire</b>	Asymptomatique; diagnostic à l'examen clinique uniquement; ne Ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés	-	-	-
<b>Nécrose du système nerveux central</b>	Asymptomatique; diagnostic à l'examen clinique uniquement; Ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés; nécessitant un traitement par corticoïdes	Symptômes sévères; nécessitant un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<b>Sensation vertigineuse</b>	Légers déséquilibre ou sensation de mouvement	Déséquilibre ou sensation d'instrumentales de la vie quotidienne	Déséquilibre ou sensation de mouvement sévères; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<b>Somnolence</b>	Légère mais plus importante qu'une envie de dormir habituelle	Sédation modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Obnubilation ou état de stupeur	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<b>Troubles cognitifs</b>	Incapacité cognitive légère;	Incapacité cognitive modérée;	Incapacité cognitive sévère;		

	n'interférant pas avec les aptitudes professionnelles, scolaires et de la vie quotidienne; ne nécessitant pas de soutien spécialisé ou d'appareillage	interférant avec les aptitudes professionnelles, scolaires et de la vie quotidienne mais maintien de l'indépendance ; soutien spécialisé ponctuel requis	altération significative des aptitudes professionnelles, scolaires et de la vie quotidienne	-	-
<b>Œdème cérébral</b>	-	-	-	Mise en jeu du pronostic vital; nécessitant une prise en charge en urgence	-
<b>Leuco-encéphalopathie</b>	Asymptomatique; légère augmentation de l'espace sous-arachnoïdien et/ou légère ventriculomégalie et/ou hyperintensités focales faibles en T2 /FLAIR dans la substance blanche périventriculaire ou une partie < 1/3 des zones sensibles du cerveau	Symptômes modérés; augmentation modérée de l'espace sous-arachnoïdien et/ou ventriculomégalie modérée et/ou hyperintensités focales en T2/FLAIR dans la substance blanche périventriculaire à l'intérieur du centre ovale ou dans 1/3 à 2/3 des zones sensibles du cerveau	Symptômes sévères ; augmentation modérée à sévère de l'espace sous-arachnoïdien et/ou ventriculomégalie modérée à sévère et/ou hyperintensités focales étendues en T2/FLAIR dans la substance blanche périventriculaire occupant 2/3 ou plus des zones sensibles du cerveau	Mise en jeu du pronostic vital ; augmentation modérée à sévère de l'espace sous-arachnoïdien et/ou ventriculomégalie modérée à sévère et/ou hyperintensités focales étendues en T2/FLAIR dans la substance blanche périventriculaire occupant la plus grande partie des zones sensibles du cerveau	Décès
<b>Dysarthrie</b>	Légers troubles de l'élocution	troubles modérés de l'articulation ou de l'élocution	Troubles sévères de l'articulation ou de l'élocution	-	-
<b>Dysesthésie</b>	Léger trouble de la sensibilité	Trouble de la sensibilité modéré; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Trouble de la sensibilité sévère; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<b>Diminution du niveau de conscience</b>	Diminution du niveau de vigilance	Sédation; faible réponse aux stimuli; interférant	Réveil difficile	Mise en jeu du pronostic vital	Décès

		avec les activités instrumentales de la vie quotidienne			
<b>Paresthésie</b>	Symptômes légers	Symptômes modérés; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<b>Tremblement</b>	Symptômes légers	Symptômes modérés; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<b>Spasticité</b>	Augmentation légère de la tonicité musculaire	Augmentation modérée de la tonicité musculaire et augmentation de la résistance à l'amplitude des mouvements	Augmentation sévère de la tonicité musculaire et augmentation de la résistance à l'amplitude des mouvements	Mise en jeu du pronostic vital; incapacité à effectuer des mouvements actifs ou des mouvements amples passifs	Décès

Tableau 43 : Grades de toxicités selon la classification du NCI-CTCAE-version 4.0

**AUTEUR : Nom : MENIAI-MERZOUKI**

**Prénom : FATIMA**

**Date de Soutenance : 24 AVRIL 2017**

**Titre de la Thèse : RE-IRRADIATION STEREOTAXIQUE ROBOTISEE PAR CYBERKNIFE<sup>®</sup> DES RECHUTES OLIGO-METASTATIQUES CEREBRALES : EVALUATION RETROSPECTIVE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE CHEZ 58 PATIENTS ET 87 LESIONS**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : Oncologie Radiothérapie**

**DES + spécialité : Onco-Radiothérapie**

**Mots-clés : Ré irradiation, stéréotaxie, Cyberknife<sup>®</sup>, Métastases Cérébrales.**

### **Résumé :**

**Contexte :** L'incidence des métastases cérébrales apparaît en augmentation. La stratégie optimale dans la prise en charge des rechutes métastatiques cérébrales après une primo irradiation n'est pas bien établie. Quelques études ont montré que la ré-irradiation stéréotaxique est une option faisable après l'échec d'une primo irradiation cérébrale. L'objectif de cette étude est d'évaluer rétrospectivement le contrôle local et la survie, ainsi que la tolérance après une ré-irradiation stéréotaxique robotisée par Cyberknife<sup>®</sup> des rechutes oligométastatiques cérébrales survenant dans un territoire précédemment irradié.

**Matériels et Méthodes :** 87 lésions en récurrence locale et/ou régionale, chez 58 patients d'âge médian de 59 ans ont été retraités au Centre Oscar Lambret de Lille par ré-irradiation stéréotaxique robotisée après une primo irradiation cérébrale. L'intervalle médian entre la primo irradiation et la ré-irradiation stéréotaxique était de 13.4 mois. La dose médiane de prescription était de 27Gy (10-36) avec un nombre de fractions médian de 3 (1-9) sur l'isodose 80%. Le volume médian des cibles traitées était de 7.27cc (0.16-80.67).

**Résultats :** après un suivi médian de 16.4 mois (1.8-38 mois), le taux de contrôle local brut est de 72%, le taux de contrôle cérébral régional est de 67.3%. La médiane de la survie globale après ré irradiation est de 11.1 mois. La médiane de la survie sans progression est de 5.6 mois. En analyse multivariée, le seul facteur qui conditionne significativement une meilleure survie globale est le statut contrôlé de la maladie extra-cérébrale au moment du diagnostic de la rechute cérébrale (p=0.046), le seul facteur pronostic retrouvé significativement associé à une meilleure survie sans progression est le score PS 0-1 (p=0.017). Un temps jusqu'à progression local plus long est significativement associé à une dose cumulée équivalente plus élevée (P=0.036). Au moment de l'analyse des données, 34 patients sont décédés dont 7 par progression cérébrale locale et 2 par la survenue d'une méningite carcinomateuse. Neufs patients ont présenté au moins une toxicité aiguë de grade 2, on a noté une toxicité de grade 3 chez 2 patients. Six lésions (6%) chez six patients (10,3%) ont présenté une radionécrose (RN) après un délai médian de 7.3 mois (6.1-10.5 mois). La RN a été confirmé par analyse anatomopathologique chez un seul patient. En analyse uni-variée la survenue de radionécrose est significativement associée à une dose équivalente cumulée plus élevée (p=0.026).

**Conclusion :** Nous pouvons considérer que les résultats obtenus dans cette série après ré-irradiation stéréotaxique par Cyberknife<sup>®</sup> sont satisfaisants, en termes de contrôle local avec une toxicité acceptable grâce à une meilleure épargne des organes à risques, dans ce contexte de maladie oligométastatique cérébrale récidivante. Cette option peut être proposée aux patients avec un PS 0-1 et une maladie extra-cérébrale contrôlée. Des études prospectives sont indispensables pour confirmer ces résultats. Toutefois, il semble nécessaire d'établir des recommandations de prescription de doses et de fractionnement afin d'harmoniser les pratiques de ré-irradiation stéréotaxique des métastases cérébrales.

### **Composition du Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur NICOLAS REYNS**

**Monsieur le Professeur JEAN PIERRE PRUVO**

**Directrice de Thèse : Madame le Docteur RAPHAELLE MOUTTET-AUDOUARD**