

Radiochirurgie des méningiomes : vingt ans d'expérience clermontoise

Paul Pou

▶ **To cite this version:**

Paul Pou. Radiochirurgie des méningiomes : vingt ans d'expérience clermontoise. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01761734

HAL Id: dumas-01761734

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01761734

Submitted on 9 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2017 **N°**

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

POU Paul

Né le 23 août 1988 à St Priest-en-Jarez (42)

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2017

Radiochirurgie des méningiomes : vingt ans d'expérience clermontoise

---

Président : ..... Monsieur Pierre VERRELLE Professeur

Membres du jury : Monsieur Jean-Louis KEMENY Professeur

Monsieur Louis BOYER Professeur

Monsieur Laurent SAKKA Professeur

Monsieur Toufic KHALIL Docteur

Année 2017 **N°**

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

POU Paul

Né le 23 août 1988 à St Priest-en-Jarez (42)

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2017

Radiochirurgie des méningiomes : vingt ans d'expérience clermontoise

---

Président : ..... Monsieur Pierre VERRELLE Professeur

Membres du jury : Monsieur Jean-Louis KEMENY Professeur

Monsieur Louis BOYER Professeur

Monsieur Laurent SAKKA Professeur

Monsieur Toufic KHALIL Docteur

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES	: **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **DOLY** Michel
	: **TURPIN** Dominique
	: **VEYRE** Annie
	: **DULBECCO** Philippe
	: **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES	: **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **FONTAINE** Jacques
	: **BOUTIN** Christian
	: **MONTEIL** Jean-Marc
	: **ODOUARD** Albert
	: **LAVIGNOTTE** Nadine
	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et	
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **GUINALDO** Olivier
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES	: **ESQUIROL** Myriam

✧✧✧✧✧

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice
	: **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - TURCHINI Jean-Pascal - VANNEUVILLE Guy - VENRIES DE LA GUILLAUMIE Bernard - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - PHILIPPE Pierre - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	ESCHALIER Alain	Pharmacologie Fondamentale Option Biologique
M.	CHAZAL Jean	Anatomie - Neurochirurgie
M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
Mme	LAFEUILLE Hélène	Bactériologie, Virologie
M.	LEMERY Didier	Gynécologie et Obstétrique
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques

M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière

PROFESSEURS DE 2ème CLASSE

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M.	AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie - Neurochirurgie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mle	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mle	MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle	COSTE Karen	Pédiatrie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de l a Reproduction
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie

M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences - Neuropharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale
M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre VERRELLE

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury.

Votre savoir-faire en neuro-oncologie, votre engagement dans la recherche, vos qualités humaines et notamment cette proximité qui vous caractérisent font de vous un exemple que j'aimerais suivre.

Je vous prie de croire en l'expression de ma profonde estime.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Docteur Toufic KHALIL

Pour avoir accepté de diriger ce travail, vous avez su apporter l'aide dont j'avais besoin, tant sur le plan scientifique de par vos connaissances en neuro-oncologie, radiochirurgie mais aussi sur le plan rédactionnel et humain : votre sérénité et votre maîtrise m'ont permis d'aborder ce travail dans les meilleures conditions. Je sais que ce retour d'expérience vous tenait à cœur et je suis heureux de l'avoir réalisé en votre compagnie.
Recevez ici toute ma gratitude et mon estime.

Monsieur le Professeur Jean Louis KEMENY

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter votre expertise. Vous êtes une personne extrêmement appréciée dans le milieu, de par votre clairvoyance, vos qualités humaines et votre disponibilité.
Je suis très honoré par votre présence.

Monsieur le Professeur Louis BOYER

Vous me faîtes l'honneur de participer à ce jury, et d'apporter votre expertise reconnue. Vous avez développé un pôle de radiologie extrêmement performant et dynamique. Nos disciplines sont complémentaires et c'est ainsi que nous sollicitons régulièrement votre vision des choses lors des thèses de radiothérapie.
Je vous prie de croire en l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Laurent SAKKA

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.
Je souhaite à travers votre présence souligner l'importance de la collaboration entre nos disciplines.
Soyez assuré de ma considération respectueuse.

DEDICACES PERSONNELLES

A mes parents, pour votre soutien perpétuel tout au long de ces années et votre bienveillance. Je sais que vous serez très fiers de moi mais sachez que c'est vous qui m'avez conduit jusqu'ici. J'espère faire aussi bien que vous avec Armand, ce petit monstre que j'aime déjà tellement…
A mes frères, nous qui avons tout partagé…bientôt ce sera à votre tour pour la thèse et pour la paternité. A mamie, j'aimerais être aussi fort à ton âge. A mes autres grands parents, partis trop tôt, les souvenirs d'enfance que j'ai avec vous sont ce que j'ai de plus précieux. Vous avez tout sacrifié pour nous et vous resterez toujours dans mon cœur.
A toute ma famille, tantes, oncles, cousins, vous êtes une source d'inspiration et d'énergie.
A Dara, la plus merveilleuse des « doula », le petit serait pas contre avoir une marraine top comme toi !
A ma belle-famille, pour votre affection et votre confiance.
A Kam et Blandine, la souche, à votre insu ^^ d'une branche de médecins dans la famille !
A Rémi, le plus sage des filleuls.
A Daravith et Marady, vous êtes comme un frère et une sœur. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.
A Pierre, Mikael et Thomas, mes éternels compagnons de voyage. A quand le mariage ?? Mikael, ce sera ta femme qui conduira la voiture de collection, déso.
A Sophie, Lea, Mani, quand est-ce qu'on repart au Laos ?
A Valérie et Florian, mes beaux témoins de mariage : une bise à Hugo, le petit colosse. A Christophe et Romain, les dopés ! A Latsamy et Stéphane, on a hâte de voir la maison !
A tous mes co-internes, le Dr Fanny Martin (toujours ma co-interne !), Morgane, Camille, Eve, vous êtes les meilleurs. Mes 2 compères, Charles et Thomas pour nos plans foireux ^^ A Lucie P, Lucie M, MLBiche future co-chef ! MU, Laura, Florent, Baptiste, Ali, Aurore, Patsy, Ghassan, Laure, Tressie, Charlotte et Marie : bon courage pour la suite.
Aux médecins du Centre Jean Perrin, qui avez pris le temps de me former : Monsieur Lapeyre, Céline Benoit, Julian Biau pour m'avoir confié ce travail, Aurélie Bellière, Geneviève Loos (le poster ! le poster !), Jean Louis Achard, Joseph Fabre, Guillaume Dupic, Juliette Moreau et Jessica Miroir.
Aux secrétaires, cadres, physiciens, infirmières et manipulateurs du service de radiothérapie du CJP pour tous vos conseils et échanges qui ont pu égayer et enrichir mon internat.
Aux équipes médicales et paramédicales des services d'oncologie du CJP, de radiologie de Riom, d'oncologie et radiothérapie au Puy, de médecine nucléaire du CJP : merci pour votre accueil.

Et surtout, à ma femme, pour tous ces moments inoubliables que nous avons vécus…nous avons franchi toutes ces étapes, qui l'eût cru…reste la plus difficile, mais j'ai avec toi une confiance inébranlable en l'avenir, tu es merveilleuse et je sais que tu seras une mère formidable pour notre petit Armand...

Liste des abréviations

EBRT : External Beam Radiation Therapy

FSRT : Fractionated Stereotactic RadioTherapy

GK : Gamma Knife

GTR : Gross Total Resection

GTV : Gross Tumor Volume

Gy : Gray

HR : Hazard Ratio

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

KPS : Karnofsky Performans Status

Linac : Linear Accelerator

LCR : Local Control Rate

NF-2 : NeuroFibromatose de type II

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : Overall Survival

PFS : Progression Free Survival

PTV : Planning Target Volume

STR : Subtotal Resection

SRS : Stereotactic Radiosurgery

V100% : Volume (en %) recevant 100% de la dose prescrite

Table des matières

I. Généralités sur les méningiomes ... 2

I.1/ Epidémiologie ... 2

I.2/ Origine des méningiomes ... 2

I.3/ Anatomopathologie ... 3

I.4/ Imagerie ... 3

I.5/ Traitement ... 4

I.6/ Histoire de la radiochirurgie ... 5

I.7/ Radiobiologie de la radiochirurgie ... 5

I.8/ Exérèse chirurgicale ... 6

I.9/ Radiochirurgie de première intention (méningiomes de grade I) ... 8

I.10/ Radiochirurgie post-opératoire ... 9

I.10.1/ Méningiomes de grade I ... 9

I.10.2/ Méningiomes de grade II et III ... 10

I.11/ Différences entre Gamma Knife et Linac SRS, et objectif du travail ... 11

II. Matériels et méthodes ... 13

II.1/ Population et caractéristiques de la SRS ... 13

II.2/ Suivi ... 14

II.3/ Analyse statistique ... 14

III. Résultats ... 16

III.1/ Méningiomes bénins (grade OMS I ou présumés) ... 16

III.1.1/ Caractéristiques cliniques des patients et données dosimétriques ... 16

III.1.2/ Taux de contrôle local (Local Control Rate = LCR) ... 17

III.1.3/ Survie sans progression (Progression Free Survival = PFS) ... 19

III.1.4/ Survie globale (Overall Survival = OS) et causes de mortalité ... 19

III.1.5/ Evolution clinique et complications ... 23

III.2/ Méningiomes de grade II et III ... 25

III.2.1/ Caractéristiques cliniques des patients et données dosimétriques ... 25

III.2.2/ Taux de contrôle local ... 26

III.2.3/ Survie sans progression ... 27

III.2.4/ Survie globale ... 28

III.2.5/ Evolution clinique et complications ... 31

V. Discussion ... 32

V.1/ Méningiomes bénins ... 32

V.1.1/ Taux de contrôle local ... 34

V.1.2/ Survie sans progression ... 35

V.1.3/ Survie globale ... 36

V.1.4/ Volume tumoral ... 36

V.1.5/ Suivi clinique et radiologique ... 37

V.1.6/ Complications ... 37

V.2/ Méningiomes de grade II et III ... 39

V.2.1/ Méningiomes de grade II ... 40

V.2.2/ Méningiomes de grade III ... 43

VI. Conclusion ... 46

I. Généralités sur les méningiomes

I.1/ Epidémiologie

Les méningiomes sont les plus fréquentes tumeurs non gliales intracrâniennes de l'adulte, représentant environ 30% de toutes les tumeurs du système nerveux central (1). Dans les séries autopsiques, jusque 2 à 3% de la population présenterait un méningiome asymptomatique (2).

La majorité des méningiomes sont bénins (grade I de l'OMS), avec une croissance typiquement lente. Ainsi, une surveillance par IRM peut être appropriée pour les méningiomes asymptomatiques et à distance d'organes à risque ou zones éloquentes. Une série de 244 patients présentant des méningiomes surveillés a retrouvé une croissance radiologique pour respectivement 74 % et 44 % des méningiomes, selon que des critères volumétriques ou linéaires aient été utilisés, et seulement 26,3% d'entre eux ont nécessité un traitement durant le suivi médian de 3,8 ans (3). Malgré leur nature souvent indolente, l'expansion locale des méningiomes peut résulter en des déficits neurologiques liés à un effet de masse sur le parenchyme cérébral adjacent ou les nerfs crâniens. Ainsi, un méningiome de la base du crâne, même de petite taille peut se manifester par une atteinte compressive des nerfs crâniens. L'épilepsie est un symptôme inaugural fréquent, survenant chez environ 26% des patients atteints de méningiome (4).

Bien que pouvant théoriquement toucher l'ensemble des méninges, notre propos se focalisera uniquement sur les méningiomes intracrâniens, de loin les plus fréquents.

I.2/ Origine des méningiomes

Les méningiomes naissent de cellules progénitrices méningothéliales, dont l'origine semble se situer au sein des granulations arachnoïdiennes dites de Pacchioni. Bien que l'étiologie des méningiomes reste partiellement incomprise, ils ont été associés aux sécrétions hormonales, facteurs de croissance, radiations ionisantes et aux altérations génétiques, en particulier les mutations du gène NF-2. L'incidence des méningiomes croît avec l'âge et le pic d'incidence survient entre la 6e et la 7e décennie. Ils surviennent plus fréquemment chez les femmes avec un sex ratio femme - homme de 2:1 et plus de 70% de ces tumeurs possèdent des récepteurs à

la progestérone. Outre une implantation en masse à la dure-mère, les méningiomes promeuvent une hyperostose à l'os adjacent jusque dans 49% des tumeurs. L'histopathologie de l'hyperostose tumorale démontre une infiltration des canaux de Havers, suggérant que la maladie osseuse doit être retirée pour permettre une exérèse complète de la tumeur. Le taux d'infiltration osseuse par la tumeur peut atteindre 69% pour les méningiomes de la base du crâne (5).

I.3/ Anatomopathologie

L'organisation mondiale de la Santé (OMS) a classifié les méningiomes en OMS I = bénin, OMS II = atypique et OMS III = méningiome anaplasique. Les critères histopathologiques de malignité sont une activité mitotique accrue (OMS II : index mitotique ≥ 4 et OMS III : index mitotique ≥ 20) ou plus de deux caractéristiques histopathologiques parmi les suivantes : perte de l'architecture lobulaire, nucléoles proéminents, cellularité accrue, petites cellules avec rapport nucléocytoplasmique élevé et foyers de nécrose. Plus de 90% des méningiomes sont bénins (OMS I), alors que les méningiomes atypiques (OMS II) comptent pour environ 5 à 7% et les méningiomes anaplasiques (OMS III) pour environ 1 à 3% (6). Les principaux marqueurs prédictifs de récidive après chirurgie sont la qualité de l'exérèse et le grade. Les méningiomes atypiques et anaplasiques sont associés à un taux de récidive plus élevé que les méningiomes bénins, ce qui explique que même après résection tumorale complète (Gross Tumor Resection = GTR), le succès de la chirurgie n'est pas garanti et une radiothérapie adjuvante après GTR d'un méningiome de grade II ou III est souvent recommandée. Une récente étude publiée de 108 méningiomes atypiques en exérèse complète a retrouvé des taux de récidive tumorale de 7% à 1 an, 41% à 5 ans et 48% à 10 ans (7).

I.4/ Imagerie

La réalisation de biopsies pour les méningiomes est rarement nécessaire notamment lorsqu'ils sont situés à proximité d'organes critiques, l'IRM posant généralement le diagnostic. Toutefois, le grade tumoral ne peut être encore fiablement identifié par l'imagerie (8), bien

que d'autres études semblent indiquer qu'une interface méningiome – parenchyme cérébral respectée soit prédictive d'une maladie bénigne (9).

Typiquement, le scanner cérébral retrouve une masse tumorale à point de départ méningé, pouvant présenter des calcifications et être associée à une hyperostose. Cette masse se rehausse après injection de prise de contraste iodé. En séquence T1 et T2 d'une IRM, les méningiomes sont iso-intenses à la substance grise et se rehaussent également après injection de gadolinium, parfois de manière homogène mais souvent de façon inhomogène du fait de la meilleure différenciation tissulaire de l'IRM permettant de visualiser zones kystiques, nécrotiques, anaplasiques et microcalcifications. L'apport des séquences de diffusion et de la spectroscopie semble prometteur en particulier pour le grading des méningiomes inopérables (10).

I.5/ Traitement

Le but premier du traitement des méningiomes bénins est la prévention de symptômes liés à un effet de masse. De petites lésions asymptomatiques peuvent avoir des taux de croissance tumorale variables et peuvent souvent être surveillées jusqu'à l'apparition de symptômes ou une croissance documentée par des imageries successives. Dans une récente publication, 35 à 62% des méningiomes étaient découverts de façon fortuite par une imagerie (4). Lorsque le traitement est indiqué, l'exérèse chirurgicale de la lésion est à privilégier si la tumeur peut être retirée en totalité avec une faible morbidité. Malheureusement, la relation intime entre certaines tumeurs et les structures neurovasculaires adjacentes rendent l'exérèse délicate, notamment pour les lésions de la base du crâne. Il a été estimé qu'une résection complète n'était possible que chez 20 à 30% des patients (11). De plus, certains patients sont de mauvais candidats à la chirurgie en raison de comorbidités importantes. La radiothérapie a donc été utilisée de façon adjuvante à une résection chirurgicale incomplète mais également, et de plus en plus, en première intention pour les méningiomes lorsque la chirurgie exposait le patient à des risques importants. De façon spécifique, les résultats de la radiochirurgie (Stereotactic RadioSurgery = SRS) tant en première intention qu'en situation post-opératoire pour les méningiomes bénins a été massivement rapportée dans la littérature (12–19). Les résultats de multiples études en Gamma Knife retrouvent des taux de contrôle local à 5 et 10 ans similaires à une exérèse chirurgicale complète, notamment pour les lésions de la base du crâne (20). Bien que la SRS évite les complications immédiates inhérentes à la chirurgie, elle

est associée à des complications tardives liées à l'irradiation. Le risque de complication après SRS varie suivant la dose délivrée, le volume irradié et la localisation tumorale (21).

I.6/ Histoire de la radiochirurgie

La SRS a été notamment développée par Lars Leksell comme une technique de destruction des cibles intracrâniennes à travers une boite crânienne intacte par l'utilisation de faisceau de rayonnements ionisants hautement focalisés. Alors élève d'Olivecrona, Leksell avait analysé les succès et les échecs des techniques de neurochirurgie à crâne ouvert. Il a donc imaginé une neurochirurgie moins traumatique et invasive. Il croyait en la technique stéréotaxique introduite par Clarke et Horsley en laboratoire de recherche et appliquée cliniquement par Spiegel et al. Dans son autobiographie *Brain Fragments,* Leksell écrivit : « J'ai entre mes mains un nouveau type de chirurgie cérébrale, un système opérant, une chirurgie plus sophistiquée et moins risquée, basée sur l'amélioration progressive de l'imagerie cérébrale, la précision mécanique et la physique moderne, un outil supplémentaire nécessaire au classique chirurgien ensanglanté ». Leksell développa son propre système stéréotactique, correspondant à un appareil présentant un arc centré sur le patient, créant ainsi le premier Gamma Knife. L'U Gamma Knife de Leksell a donc lancé l'ère de la radiochirurgie. Celle-ci est maintenant délivrée par plusieurs appareils : Gamma Knife, Cyberknife, Tomotherapy et Linac (accélérateur linéaire) dont Novalis. À la date de décembre 2008, la radiochirurgie par Gamma Knife a été utilisée pour traiter plus de 64 000 patients atteints de méningiomes ; de plus nombreux autres patients encore ont été traités par accélérateurs linéaires, appareillés pour permettre un traitement de radiochirurgie (22).

La radiochirurgie implique une concertation multidisciplinaire entre neurochirurgien, radiothérapeute et physicien médical et désigne usuellement un traitement par radiothérapie stéréotaxique en séance unique délivrant une forte dose d'irradiation (>> 6 Gy).

I.7/ Radiobiologie de la radiochirurgie

En radiochirurgie, de multiples faisceaux d'irradiation provenant de nombreux points de sortie sont utilisés pour délivrer une haute dose d'irradiation sur un volume cible tout en minimisant

la dose reçue par les tissus adjacents. Elle implique donc un guidage par l'image, une contention et une précision stéréotaxique. Les classiques 5 R (Réparation, Réarrangement dans le cycle cellulaire, Repopulation, Réoxygénation, Radiosensibilité) de la radiothérapie fractionnée sont beaucoup moins appropriés à la radiochirurgie. La biologie de la radiochirurgie n'est pas totalement élucidée. En fait, le modèle linéaire quadratique échoue à prédire les résultats de la radiochirurgie intracrânienne. En effet le fait de délivrer des doses > 6 Gy en une seule séance modifie la réponse cellulaire de façon dramatique par rapport à une irradiation conventionnelle à faibles doses quotidiennes. La radiochirurgie induit pourtant probablement les mêmes cassures simples et double brin de l'ADN que la radiothérapie fractionnée. L'efficacité radiologique de la radiochirurgie pourrait en fait être expliquée par les modifications vasculaires de la cible irradiée, avec des phénomènes vaso-occlusifs décrits par Garcia-Barros et al.(23) voire même d'effets immunitaires comme le suggère Filatenkov (24). Dans la radiochirurgie par Gamma Knife, l'hétérogénéité de la dose à l'origine de « points chauds » a également été évoquée pour expliquer un avantage radiologique au traitement de petites lésions cérébrales. Les méningiomes sont classiquement considérés comme venants de tissus à renouvellement tardif. La radiochirurgie peut être donc être utilisée pour délivrer une plus forte dose efficace biologique (Biologically Effective Dose = BED) à la tumeur que ne le ferait une radiothérapie conventionnelle. Étant donné la décroissance rapide de la dose à distance du volume cible, un BED élevé devrait se traduire par un meilleur contrôle tumoral tout en offrant un faible taux de complications.

I.8/ Exérèse chirurgicale

La chirurgie est le traitement préférentiel des méningiomes faciles d'accès, permettant une résolution immédiate de l'effet de masse, ainsi qu'une exérèse complète de la tumeur et de l'hyperostose adjacente. L'efficacité à long terme de la chirurgie dépend considérablement de la qualité de la résection. En 1957, Simpson et al. démontrait l'importance de la qualité de résection sur le taux de récidive tumorale (25).

Qualité de l'exérèse chirurgicale selon SIMPSON	
Grade 1	Résection complète de la lésion, dure-mère et os anormaux compris
Grade 2	Résection complète avec coagulation de la base durale
Grade 3	Résection sans coagulation de la base durale
Grade 4	Résection sub-totale
Grade 5	Simple décompression, biopsie

Tableau 1 : Qualité de l'exérèse selon Simpson

Le taux de récidive augmentait significativement si la dure-mère atteinte et hyperostose adjacente n'était pas retirées. Même chez les patients avec une exérèse de grade I, Simpson a reporté un taux de récidive de 9%. De plus récentes études utilisant des techniques modernes de chirurgie retrouvent un taux de survie sans récidive à 5 ans de 95% pour les résections de grade I de Simpson ; ce taux tombe à moins de 85% en cas de résection de grade II et III (20,26). Dans la littérature moderne, la GTR des méningiomes bénins était habituellement définie comme une résection Simpson grade I ou II et considérée comme un traitement radical. Toutefois de multiples études avec un suivi de plus de 10 ans retrouvent un taux de récidive locale de 7-12% à 5 ans et qui augmente à 20-25% à 10 ans malgré une GTR (11,17,26). Mirimanoff (11) a ainsi reporté des taux de ré-intervention chirurgicale de 6, 15 et 20% à respectivement 5, 10 et 15 ans après GTR initiale.

La possibilité de réaliser une GTR dépend largement de la localisation tumorale. Sanai et al.(27) ont reporté sur 51 patients avec méningiomes de la convexité un taux de chirurgie avec résection de grade I de Simpson de 87% et des résections de grade II pour les patients restants. Il n'y avait pas de récidive tumorale de ces tumeurs bénignes après un suivi de 3,7 ans. Malgré l'absence de décès ou de nouveau déficit neurologique associé à la chirurgie, ils ont rapporté un taux de complications chirurgicales de 6,5% (hémorragie et infection postopératoire). Ils ont également reporté un taux de complications médicales de 5,5% (pneumonies et événements thrombotiques). Sughrue et al.(26) ont reporté un taux global de complications médicales de 6,8% chez 834 patients après chirurgie de méningiomes de toute localisation. Par opposition, le taux de complications pour résections de méningiome de la base du crâne était significativement plus élevé avec un taux moindre de GTR. DeMonte et al.(28) ont reporté chez 41 patients avec méningiomes bénins du sinus caverneux un taux de

GTR de 76% avec 24% de déficits des nerfs crâniens et 7% de mortalité. De multiples études récentes montrent des résultats similaires avec une morbidité post-opératoire importante allant jusqu'à 46% et une mortalité allant jusqu'à 8% chez des patients après chirurgie de type GTR de méningiomes du sinus caverneux (28,29). Même en cas de GTR, le taux de récidive à long terme de ces méningiomes va de 10 à 25% et ce taux double en cas de résection subtotale (Subtotal Resection = STR) (29).

I.9/ Radiochirurgie de première intention (méningiomes de grade I)

Étant donné la difficulté à obtenir une GTR de certains méningiomes notamment ceux de la base du crâne, la radiothérapie de première intention comme alternative à la chirurgie a été de plus en plus pratiquée ces dernières années. Les taux de contrôle local après SRS de méningiomes bénins vont de 86 à 100% à 5 ans, et de 83 à 95% à 10 ans (12,13,15–19,21,30,31). Pollock et al. (20) ont comparé une SRS première à une chirurgie pour méningiomes de petite à moyenne taille, de toute localisation et ont retrouvé des taux de contrôle local équivalents à 3 et 7 ans entre SRS et résections Simpson de grade I. Pour les résections de grade II à IV, la SRS permettait d'obtenir de meilleurs taux de survie sans progression que la chirurgie. Zachenhofer (32) a comparé les données de patients bénéficiant d'une chirurgie + radiochirurgie contre radiochirurgie seule pour des méningiomes de la base du crâne avec un suivi de plus de 8 ans. Il n'a pas retrouvé de progression radiologique ou clinique pour les méningiomes traités par radiochirurgie seule avec un taux équivalent d'amélioration neurologique entre le groupe chirurgical et non chirurgical.

Une réduction de taille tumorale est rapportée dans 12 à 70% des patients avec une amélioration clinique allant de 8 à 66% (5). Traditionnellement la radiochirurgie première est réservée aux tumeurs de petite taille, difficiles d'accès et la chirurgie est préférée pour les lésions de grande taille et/ou de localisation superficielle.

Bloch (5) a réalisé une analyse en régression linéaire sur différentes études de radiochirurgie première de méningiomes de la convexité et parasagittaux. Il n'a pas retrouvé d'effet statistique de la dose de SRS et du volume tumoral. Peu d'études ont analysé l'effet de la taille tumorale sur les résultats de la radiochirurgie. Kondziolka (33) a rapporté les résultats de la radiochirurgie en première intention pour 24 méningiomes radio-induits chez 19 patients et a

trouvé qu'un volume tumoral > 5cm³ résultait en une survie sans progression diminuée par rapport aux tumeurs de moins de 5 cm³. On notera que la survie sans progression dans cette étude était de 66% à 5 ans, ce qui est considérablement plus bas que les résultats habituels pour les tumeurs de novo. Effectivement les méningiomes radio-induits sont très probablement plus agressifs. De façon contradictoire, Bledsoe (34) a reporté sur 116 patients ayant bénéficié d'une SRS pour des méningiomes bénins de grand volume (> 10 cm³) des taux de survie sans progression à 3 et 7 ans de respectivement 99 et 92%.

Il existe certainement un impact de la localisation tumorale. Bien que la SRS soit particulièrement appropriée pour les lésions difficiles à réséquer de la base du crâne, elle a également été appliquée pour le traitement de lésions superficielles de la convexité et parasagittaux. Kondziolka (35) rapporte les résultats de radiochirurgie chez 125 patients avec méningiomes de la convexité avec ou sans résection chirurgicale préalable. Il a retrouvé à 5 ans une survie sans progression de 86% pour des lésions bénignes ce qui est inférieur aux 95% habituellement retrouvés à 5 ans pour les méningiomes bénins de toute localisation. Kim et al.(36) a rapporté les résultats de 23 patients avec tumeurs superficielles (convexité, parasagittales) traitées par radiochirurgie première. Malgré moins de 3 ans de suivi, il a observé 4% de progression tumorale à court terme avec 43% de complications. Cela soutient le fait que la SRS est particulièrement indiquée pour les lésions de la base du crâne de petite à moyenne taille quand le risque chirurgical est plus important que celui de l'irradiation.

I.10/ Radiochirurgie post-opératoire

I.10.1/ Méningiomes de grade I

Plus qu'une simple alternative à la chirurgie, la SRS s'est révélée efficace pour le traitement des résidus ou récidives post-opératoires de méningiomes (19,37–39). Les taux de progression à 5 ans après STR sans traitement adjuvant varient de 37 à 47% et il existait jusqu'à 91% de risque de progression à 15 ans (11,17). Condra et al.(40) a rapporté qu'une radiothérapie adjuvante réalisée après résection incomplète permettait une amélioration de la survie sans progression (Progression Free Survival = PFS) à 15 ans, qui passait de 30 à 87% et le traitement combiné était même meilleur qu'une GTR initiale dans la mesure où celle-ci ne

permettait d'obtenir qu'une PFS à 15 ans de 76 %. Malheureusement il n'y avait pas de distinction entre les patients recevant une SRS et une radiothérapie fractionnée. Nicolato (41) a reporté une série de 111 patients avec méningiomes du sinus caverneux pour lesquelles la moitié des patients avait bénéficié d'une radiochirurgie première et l'autre moitié d'une STR suivie de radiochirurgie. La PFS à 5 ans était de 94 % dans le groupe radiochirurgie primaire et de 98% dans le groupe chirurgie + radiochirurgie sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Dans cette série, plus de 90% des patients présentait une atteinte des nerfs crâniens et l'auteur a retrouvé 76% d'amélioration clinique dans le groupe radiochirurgie primaire contre 56,5 % d'amélioration dans le groupe chirurgie + radiochirurgie. Ces données suggèrent au total qu'une STR suivie de radiochirurgie postopératoire pourrait être aussi efficace en termes de contrôle tumoral qu'une radiochirurgie primaire ou une GTR. Étant donné les risques chirurgicaux encourus en vue d'une GTR pour méningiome de la base du crâne, certains groupes recommandent la réalisation d'une radiochirurgie première pour les petites lésions. La combinaison d'une résection chirurgicale prudente et d'une radiothérapie postopératoire que ce soit par SRS ou radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FSRT) semble être une stratégie idéale pour les volumineuses lésions avec important effet de masse. Maruyama (42) a proposé une stratégie similaire pour les tumeurs du sinus caverneux, obtenant chez 40 patients une PFS de 94% avec un faible taux de complications.

I.10.2/ Méningiomes de grade II et III

La prise en charge optimale des méningiomes de grade II et III reste encore débattue. Si la chirurgie constitue le traitement de référence, les traitements complémentaires par radiochirurgie ou radiothérapie fractionnée (43,44) sont des options non négligeables dans la stratégie thérapeutique de ces tumeurs agressives. Une radiothérapie adjuvante après GTR n'est pas préconisée pour les méningiomes bénins, mais elle se discute pour les méningiomes de grade II et est recommandée pour les méningiomes de grade III. Jaaskelainen et al. (45) ont rapporté une importante série de 936 méningiomes et retrouvaient parmi eux 4,7% de méningiomes de grade II et 1% de méningiomes de grade III. Le taux de récidive après chirurgie complète de 48 méningiomes de grade II était de 38% à 5 ans. Le taux de récidive après chirurgie complète de 15 méningiomes de grade III était de 78% à 5 ans. Yang et al. (46) ont rapporté des données similaires.

Goyal et al.(47) ont retrouvé des taux de récidive à 10 ans, de 13% chez les patients ayant bénéficié d'une GTR de méningiomes de grade II, et de 83% chez ceux n'ayant eu qu'une STR. C'est ainsi qu'une radiothérapie post-opératoire après STR pour méningiomes agressifs est recommandée, soit par radiochirurgie soit par radiothérapie fractionnée. Komotar et al.(48) a reporté 22% de récidives de méningiomes de grade II après GTR avec un suivi médian de 44 mois : il a retrouvé 8% de récidives après GTR + radiothérapie contre 41% pour ceux qui n'avaient pas eu de radiothérapie post-opératoire. De la même façon, Aghi (7) n'a pas décrit de récidive chez les patients présentant un méningiome atypique traité par GTR + radiothérapie contre 30% de récidives chez les patients traités par GTR seule. La question qui demeure est celle du timing de la radiothérapie qui peut être effectuée en adjuvant immédiat ou à la récidive. Mair (49) rapporte la plus grande étude de radiothérapie post-opératoire pour méningiomes de grade II (114 patients) et ne retrouvait pas de bénéfice de la radiothérapie après GTR. Concernant les méningiomes de grade III après GTR, Dziuk et al. (50) ont retrouvé que la PFS à 5 ans s'améliorait de 15 à 80% avec une radiothérapie adjuvante.

I.11/ Différences entre Gamma Knife et Linac SRS, et objectif du travail

Depuis la mise en place de collimateurs micromultilames sur les accélérateurs linéaires, la différence entre Gamma Knife SRS et Linac SRS tend à s'estomper.

Perks et al. (52) ont effectué une comparaison isodosimétrique entre ces 2 techniques et ne retrouvaient qu'un faible avantage à la SRS par Gamma Knife au vu de la conformité de la dose. Le gradient de dose était toutefois plus élevé en Gamma Knife avec de nombreux points chauds et une dose minimale plus faible. L'accessibilité des Linac est supérieure du fait de leur polyvalence et le coût d'un traitement par Linac est inférieur à celui d'un traitement par Gamma Knife (1547 $ contre 2412 $).

Les principales données de la littérature de la SRS des méningiomes sont publiées en Gamma Knife bien que de très nombreux patients aient été traités par Linac SRS.

De façon singulière, la radiothérapie stéréotaxique a été mise en place à Clermont-Ferrand dès 1995. Il s'agissait à l'époque d'une des premières villes en France à mettre en place cette technique sur Linac. De nombreuses équipes françaises sont d'ailleurs venues se former dans notre centre. Nous avons aujourd'hui traité plus de 2000 lésions cérébrales par cette technique.

L'objectif de notre travail était donc de reporter l'expérience des 20 ans de radiochirurgie par Linac des méningiomes intracrâniens à Clermont-Ferrand dans cette étude rétrospective, institutionnelle. Nous reprendrons distinctement les données des méningiomes bénins puis celles des méningiomes de grade II et III.

II. Matériels et méthodes

II.1/ Population et caractéristiques de la SRS

Entre juillet 1996 et mai 2011, 85 patients ont été traités de façon consécutive en SRS par Linac pour 107 méningiomes intracrâniens. Nous avons dénombré 69 méningiomes de grade OMS I ou présumés tels quels selon des critères cliniques et IRM (réhaussement homogène de la tumeur, absence de zone nécrotique, interface nette entre tumeur et parenchyme cérébral), 24 méningiomes de grade II et 14 méningiomes de grade III selon les critères OMS. Les critères d'inclusion pour la SRS étaient une tumeur de novo, une tumeur résiduelle après STR ou une récidive bien circonscrite avec un diamètre de moins de 3-4 cm sur IRM, pas de compression du tronc cérébral, et une lésion à distance (≥ 5-10 mm) d'organes à risque critiques (nerfs optiques et chiasma optique). Le traitement par SRS devait avoir été réalisé au minimum 5 ans avant l'inclusion dans l'étude. Les patients atteints de neurofibromatose de type 2 ont été exclus.

De 1996 à début 2011, la SRS était pratiquée sur un accélérateur linéaire Varian® 2100c (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) équipé entre 1996 et 2000 de collimateurs cylindriques (diamètres allant de 6 à 24 mm) et, de 2000 à 2011 d'un collimateur micro-multilames M3 Brainlab® (Brainlab, Feldkirchen, Allemagne). Durant cette période, un cadre stéréotaxique cérébral Leksell était installé sous anesthésie locale par le neurochirurgien. Une technique d'arcthérapie conformée était utilisée avant 2002. Après 2002, la distribution de dose était obtenue par 4 à 5 arcs dynamiques non coplanaires.

À partir de début 2011, la SRS a été pratiquée par accélérateur linéaire dédié à la stéréotaxie de type Novalis Tx (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) avec un système ExacTrac et une table 6D (Brainlab, Feldkirchen, Allemagne) offrant un système de repositionnement en prétraitement. Un masque de contention dit « Frameless » était utilisé et constituait une contention cérébrale non invasive.

Le GTV (Gross Tumor Volume) était identifié sur coupes d'IRM de 0,9 mm d’épaisseur avec injection de gadolinium, fusionnées avec des images scanographiques de haute résolution (1,25 mm d'épaisseur de coupe). Aucune marge n’était ajoutée au GTV pour créer PTV (Planning Target Volume). Si possible, la dose prescrite était de 18 Gy à l’isocentre avec une dose marginale de 16 Gy à la périphérie directe du PTV. La dose marginale était réduite à 14

voire 12 Gy si nécessaire (antécédent d'irradiation ou proximité immédiate d'un organe à risque critique). Tous les plans de traitement été revus et approuvés par le radiothérapeute, le neurochirurgien et le physicien médical.

II.2/ Suivi

Le suivi comprenait une IRM ou un scanner, et un examen clinique à 6, 12, 24, 36, 60 mois et ensuite tous les deux ans après radiochirurgie. Une réponse complète était définie comme une disparition du méningiome initial. Une progression locale, par un élargissement tumoral de plus de 10% dans au moins un des plus grands diamètres du méningiome. Une progression à distance, par l'apparition, durant le suivi par imagerie, d'un nouveau méningiome en dehors du volume traité par radiochirurgie. Une réponse partielle était définie par une diminution tumorale de plus de 10% dans au moins un des plus grands diamètres du méningiome sans critère de progression locale. Un méningiome stable était défini par l'absence de régression tumorale suffisante pour être qualifiée de réponse partielle et l'absence d'élargissement tumoral suffisant pour être défini comme une progression locale.

Chez tous les patients décédés, la cause du décès été déterminée. Les complications cliniques liées au traitement de radiochirurgie étaient définies par l'apparition de nouveau(x) déficit(s) neurologiques survenant après radiochirurgie, en l'absence de critère pour une progression locale ou à distance. Les complications radio-induites cliniques étaient classées comme transitoires en cas de résolution spontanée ou après cure de corticothérapie, et comme permanentes en l'absence de résolution. Les complications radio-induites comme la radionécrose, l'œdème cérébral et les hémorragies ont été déterminées sur la base de critères histologiques chez les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical ou évaluées sur la base d'une IRM avec injection de prise de contraste et/ou d'une IRM de perfusion.

II.3/ Analyse statistique

Les taux de contrôle local, de survie sans progression et de survie globale ont été estimés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Le délai à progression locale a été défini comme la période de temps entre radiochirurgie et la date de mise en évidence radiologique d'une

progression locale du site initialement traité. Le délai à progression de la maladie a été défini comme la période de temps entre la date de radiochirurgie et la date de mise en évidence radiologique d'un nouveau méningiome apparu en dehors du champ d'irradiation ou la mise en évidence radiologique d'une progression locale.

La comparaison des courbes de survie était réalisée par un test du Log-Rank en analyse univariée. Les facteurs pronostiques suivants ont été inclus dans l'analyse : âge, sexe, volume tumoral, dose minimale, dose maximale, dose à l'isocentre, dose marginale, V100% (pourcentage du PTV recevant 100% de la dose marginale prescrite), type de collimateur (cylindrique versus micromultilames), indication de radiochirurgie (méningiome de novo, résidu post-opératoire, récidive post-opératoire), localisation tumorale (convexité, parasagittale et base du crâne), antécédent de radiothérapie. Une probabilité $p \leq 0,05$ était considérée comme significative. Les facteurs pronostiques associés à une valeur $p \leq 0,1$ dans l'analyse univariée étaient inclus dans l'analyse multivariée qui a été réalisée selon le modèle de Cox. L'analyse statistique a été effectuée au moyen du logiciel SEM (53).

III. Résultats

III.1/ Méningiomes bénins (grade OMS I ou présumés)

III.1.1/ Caractéristiques cliniques des patients et données dosimétriques

Les caractéristiques cliniques des 60 patients au moment de la SRS sont reportées dans le *tableau 1*. Le sex ratio était de 5:1 (Femme : Homme). La plupart des SRS étaient réalisées pour des méningiomes de novo (77%) et pour des méningiomes symptomatiques et/ou évolutifs (95%). La localisation tumorale était équilibrée entre convexité, base du crâne et position parasagittale. Les données dosimétriques sont reportées dans le *tableau 2*. Le volume tumoral moyen était de 4,4 cc. La dose marginale moyenne était de 15,5 Gy.

Le suivi médian était de 128 mois (48 – 247). Il n'y a eu aucun perdu de vue.

Caractéristiques cliniques	**n (%)**
Genre	
Masculin	9 (15)
Feminin	51 (85)
Age moyen (au moment de la SRS)	57,6 (27-76)
Localisation tumorale	
Convexité	22 (30)
Base du crâne	24 (30)
Parasagittal	21 (37)
Intraventriculaire	2 (3)
Patients avec méningiome sporadique	47 (78)
Patients avec méningiomes multiples	13 (22)
Stratégie de SRS	
Résidu post-opératoire	2 (3)
Récidive post-opératoire	14 (20)
Méningiome de novo	53 (77)
KPS	
≤ 70	6 (10)
80	8 (13)
90-100	46 (77)
Indication de SRS	
Patient symptomatique	37 (54)
Méningiome évolutif	43 (62)
Autre	5 (7)

Tableau 1 : caractéristiques cliniques des 60 patients traités par SRS pour 69 méningiomes bénins

Données dosimétriques	n (%)
Type de collimateur	
Micro-multi-lames	47 (68)
Cylindrique	22 (32)
V100% (disponible pour collimateur micromultilames)	
<60%	4 (8)
60-85%	16 (34)
85-95%	13 (27)
>95%	15 (31)
Volume tumoral (cc)	
Moyen	4.4
Min-Max	0,15 – 17,7
Dose marginale (Gy)	
Moyenne	15,5
Min-Max	12-16
Dose Minimale (Gy)	12,5
Moyenne	6 – 15,5
Min-Max	
Dose Maximale (Gy)	
Moyenne	18,4
Min-Max	14,2 – 38,5

Tableau 2 : données dosimétriques des radiochirurgies pour 69 méningiomes bénins

III.1.2/ Taux de contrôle local (Local Control Rate = LCR)

Après SRS, les taux de contrôle local à 1, 5 et 10 ans étaient respectivement de 100 %, 98,4 % (IC 95%: 91.5 – 99.7) et 92,6% (IC 95%: 82- 97) (*Figure 1).* Les LCR à 10 et 15 ans étaient identiques.

Le taux de contrôle local stagne après 7 années de suivi.

Les résultats de l'analyse univariée sont reportés dans le *tableau 4*. En analyse univariée, le LCR après SRS était significativement meilleur pour les lésions de la base du crâne et celles en position parasagittale comparativement aux méningiomes de la convexité (p = 0,031) (*Figure 2*).

Une régression tumorale a été obtenue pour 41 méningiomes (59%), et la maladie est restée stable pour 24 méningiomes (35%). Nous avons observé une progression locale pour 4 méningiomes (6%) : 3 méningiomes de la convexité, 1 méningiome de la base du crâne. Le délai moyen de récidive était de 64 mois. Les caractéristiques des méningiomes en récidive locale sont reportées dans le *tableau 3*.

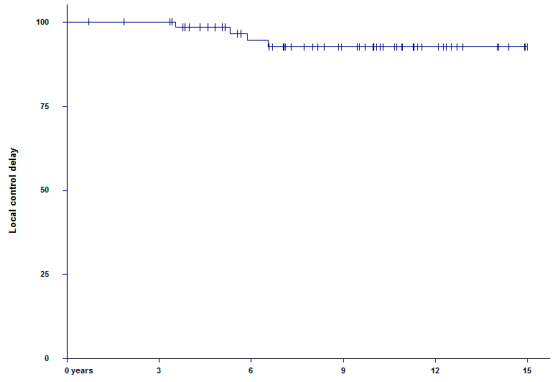


Figure 1 : Probabilité de contrôle local pour 69 méningiomes bénins après SRS

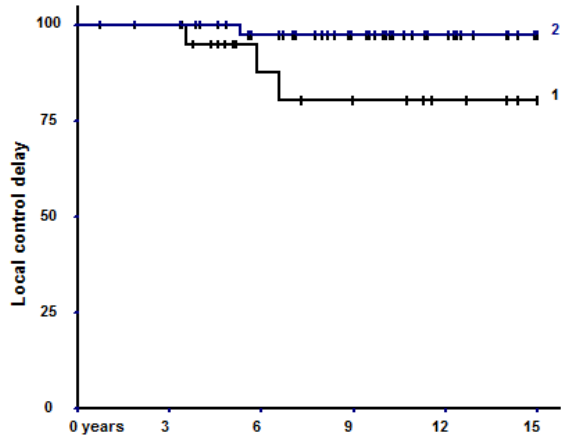


Figure 2 : Probabilité de contrôle local pour les méningiomes de la convexité (courbe 1) et ceux de la base du crâne ou en position parasagittale (courbe 2)

III.1.3/ Survie sans progression (Progression Free Survival = PFS)

Après SRS, les taux de PFS à 1, 5, 10 et 15 ans étaient de respectivement 94,9 % (IC 95% : 86-98), 93,2 % (IC 95% : 84-97), 78 % (64-87), et 78 % (64-87). (*Figure 3*).

En analyse univariée, la PFS après SRS était significativement meilleure pour les méningiomes de la base du crâne et en position parasagittale comparativement aux méningiomes de la convexité (p=0,012), ainsi que pour les méningiomes de novo comparativement aux méningiomes opérés (p=0,015). L'analyse multivariée retrouvait une PFS significativement meilleure quand la dose minimale délivrée à la tumeur était > 10 Gy (p = 0,0082). 2 patients ont eu une progression uniquement locale de leur méningiome. 10 patients ont eu une progression uniquement à distance de la lésion irradiée, et 2 patients ont eu une progression à la fois locale et à distance de leur méningiome.

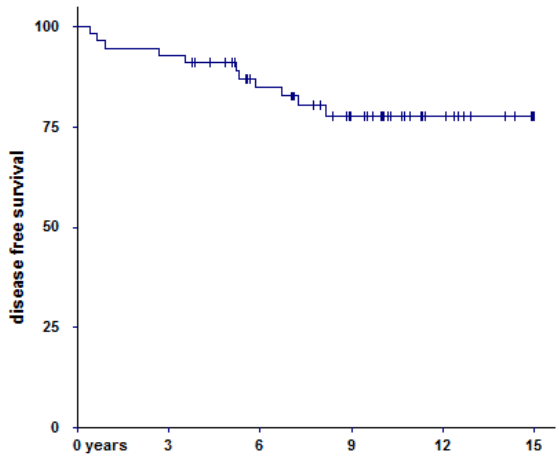


Figure 3 : Probabilité de PFS pour 69 méningiomes bénins après SRS

III.1.4/ Survie globale (Overall Survival = OS) et causes de mortalité

Après SRS, la survie globale à 1, 5, 10 et 15 ans étaient de respectivement 100% (IC 95% : 93-100), 94,7% (IC 95% : 85-98), 92,7 % (82-97), and 92,7 % (82-97). (*Figure 4*).

Durant le suivi, nous avons rapporté 3 décès et 57 patients étaient donc encore en vie à la fin du suivi. Les causes de mortalité de ces patients sont présentées dans le *tableau 5*. Un patient pourrait être décédé d'une progression à la fois locale et à distance de son méningiome mais avait de façon concomitante des métastases cérébrales d'un mélanome. Les autres décès sont

de cause non neurologique. Il n'y a donc pas eu de décès lié à une complication de la radiothérapie.

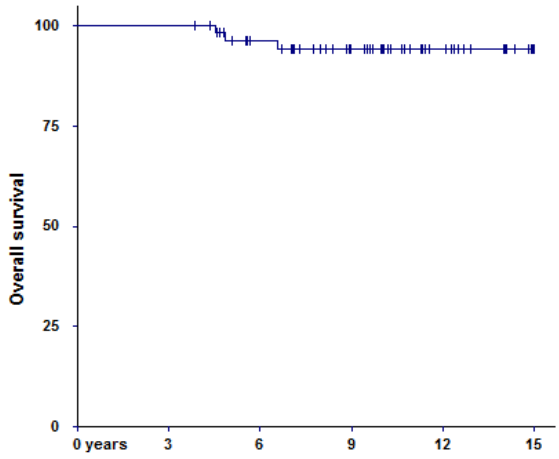


Figure 4 : Probabilité de survie globale pour 69 méningiomes bénins après SRS

Progression locale	Localisation	Diamètre Maximal (mm)	Volume (cc)	Indication de SRS	Dose marginale (Gy)	Dose minimale (Gy)	V100%	Délai jusqu'à progression (mois)	Traitement à la progression
Cas n°1 (sous traitement hormonal)	Base du crâne	15	1,95	Méningiome de novo en plaque - symptomatique	16	9,9	80%	72	Radiothérapie fractionnée
Cas n°2	Convexité	50	5,1	Récidive post-opératoire méningiome en plaque	14	12,5	97%	48	Chimiothérapie
Cas n°3	Convexité	22	2,5	Récidive post-opératoire d'un volumineux méningiome (80 mm diamètre)	16	13,9	95%	60	SRS
Cas n°4	Convexité	40	14	Récidive post-opératoire d'un volumineux méningiome (30 mm de diamètre)	16	14	95%	48	Chirurgie (transformation méningiome de grade 2)

Tableau 3: Caractéristiques des méningiomes bénins en progression locale après SRS

	Contrôle local	PFS	OS	Complications
Volume	NS	NS	NS	NS
Dose Minimale	NS	NS	NS	NS
Dose Maximale	NS	NS	NS	NS
Dose à l'isocentre	NS	NS	NS	NS
Dose Marginale	NS	NS	NS	NS
Collimateur (cylindrique vs micromultilames)	NS	NS	NS	NS
V100%	NS	NS	NS	NS
Localisation (convexité vs autres)	**0,031**	**0,012**	NS	NS
Indication de SRS (SRS première vs SRS post-opératoire)	NS	**0,015**	NS	NS

Tableau 4 : Résultats de l'analyse univariée sur le contrôle local, la PFS, l'OS et les toxicités

	Cause du décès	Contrôle local	Délai entre décès et SRS (mois)	Localisation du méningiome	Chirurgie antérieure	Méningiome initialement évolutif
Cas n°1	Autre	Oui	48	Parasagittal	Non	Oui
Cas n°2	**Progression locale et à distance du méningiome** / Métastases cérébrales d'un mélanome	Non	92	Convexité	Oui (méningiome de grade 1 secondairement transformé en grade 2)	Oui
Cas n°3	Autre	Oui	50	Convexité	Non	Oui

Tableau 5 : Causes de décès chez les patients présentant des méningiomes bénins traités par SRS

III.1.5/ Evolution clinique et complications

Au moment de la radiochirurgie, 35 méningiomes étaient asymptomatiques. Le traitement par SRS de 3 d'entre eux a entrainé l'apparition de nouveaux symptômes.

Parmi les 34 méningiomes symptomatiques, le traitement par SRS de 21 d'entre eux a conduit à une amélioration clinique (62%), il n'y a pas eu de modification symptomatique pour 10 d'entre eux (29%) et nous avons constaté une dégradation des symptômes après 3 SRS (9%).

Nous avons observé des complications de la radiochirurgie pour 6 traitements (9%). Elles sont reportées dans le *tableau 6*. Le délai moyen de survenue des toxicités était de 15 mois (3-33). Cinq radiochirurgies (7%) ont entraîné des toxicités temporaires (3 déficits moteur, 2 épilepsies et un déficit visuel) et seulement une radiochirurgie (2%) a entraîné une toxicité permanente (déficit moteur).

La survenue d'une complication clinique était régulièrement associée à l'apparition ou la majoration d'un œdème radiologique, à l'exception d'un méningiome.

	Type de complication	Localisation	Volume irradié (cc)	Diamètre maximal (mm)	Dose marginale (Gy)	Dmax (Gy)	V100% (%)
Cas n°1 (re-irradiation après radiothérapie fractionnée pour oligodendrogliome)	Œdème modéré, déficit moteur (temporaire)	Parasagittal	6	27	12	14,3	95
Cas n°2	Œdème modéré, déficit moteur (permanent) Epilepsie (temporaire)	Parasagittal	3	22	16	17,6	96
Cas n°3	Léger oedème Epilepsie (temporaire)	Parasagittal	8,7	29	16	18,3	95
Cas n°4	Œdème modéré, déficit moteur (temporaire)	Convexité	9,6	30	16	37	-
Cas n°5	Déficit visuel (temporaire)	Sinus caverneux	6.2	20	16	-	-
Cas n°6	Léger oedème, déficit moteur (temporaire)	Intra-ventriculaire	10,4	30	14	16,5	97

Tableau 6 : Complications rapportées après SRS pour méningiomes bénins

III.2/ Méningiomes de grade II et III

III.2.1/ Caractéristiques cliniques des patients et données dosimétriques

Les caractéristiques cliniques des 25 patients traités par SRS pour 38 méningiomes malins sont détaillés dans le *tableau 7*. Le sexe ratio était relativement équilibré.

Nous remarquerons qu'aucun méningiome de grade 3 ne s'est développé en base du crâne et qu'aucune SRS n'a été réalisée en situation adjuvante pour les méningiomes de grade 2 et 3.

Caractéristiques patients	n (%) – Grade 2	n (%) – Grade 3
Sexe		
Masculin	7	4
Féminin	11	3
Age moyen (au moment de la SRS)	71 (51-89)	71 (56-82)
Localisation tumorale		
Convexité	11 (46)	7 (50)
Base du crâne	6 (25)	0
Parasagittal	7 (29)	7 (50)
Stratégie de SRS		
Résidu post opératoire	10 (42)	2 (14)
Récidive post opératoire	14 (58)	12 (86)
Echec de radiothérapie antérieure	9 (37,5)	6 (43)

Tableau 7 : caractéristiques cliniques des 25 patients traités par SRS pour 38 méningiomes malins

Les données dosimétriques des 38 SRS réalisées pour les 38 méningiomes malins sont reportées dans le *tableau 8*. Le volume tumoral médian et la dose médiane étaient semblables à ceux des méningiomes bénins.

Le suivi moyen était de 82 mois (10-155) pour les méningiomes de grade 2 ; il était de 58 mois (14-120) pour les méningiomes de grade 3.

Données dosimétriques	n (%) – Grade 2	n (%) – Grade 3
Collimateur		
Micro multi lames	21 (88)	7 (50)
Cylindrique	3 (12)	7 (50)
V100% (micro multi lames)		
< 85%	4	1
85-95%	6	2
> 95%	11	4
Volume tumoral (cc)		
Médian	4,4	4,2
Min-Max	0,3-16,7	2,2-14,6
Dose marginale (Gy)		
Médiane	16	16
Min-Max	13-16	12-16
Dose minimale (Gy)		
Médiane	12,3	11,3
Min-Max	3,5-15,7	8,4-15,4

Tableau 8 : données dosimétriques des SRS réalisées pour 38 méningiomes malins

III.2.2/ Taux de contrôle local

Après SRS des méningiomes de grade 2, le contrôle local à 1, 5 et 10 ans était respectivement de 88,2 (66-97), 69 (36-78) et 43% (21-67). Huit méningiomes étaient en réponse partielle, 3 sont demeurés stables et 13 étaient en progression avec un délai moyen de rechute locale de 38 mois.

Après SRS des méningiomes de grade 3, le contrôle local à 1 et 5 ans était respectivement de 88,9 (57-98), et 31% (6-75). Aucun méningiome n'était en réponse partielle, 7 sont demeurés stables et 7 étaient en progression avec un délai moyen de rechute locale de 24 mois.

Les résultats des analyses uni- et multivariées sont présentés dans le *tableau 9*. En analyse univariée, le contrôle local des méningiomes de grade 2 était significativement meilleur si la

dose minimale était supérieure à 10 Gy (p=0,00028), comme le montre la *figure 5* ; de même, le contrôle local des méningiomes de grade 3 était significativement meilleur pour une récidive comparativement à un résidu post-opératoire (p=0,012).

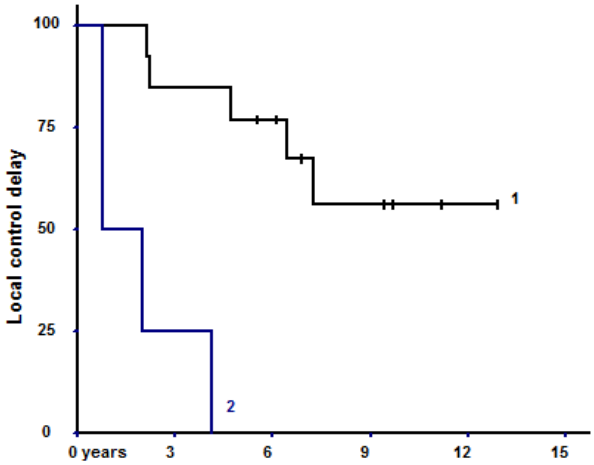


Figure 5 : courbes représentant les LCR pour les méningiomes de grade 2 traités par SRS avec une dose minimale ≥ 10 Gy (courbe 1) et < 10 Gy (courbe 2)

III.2.3/ Survie sans progression

Après SRS des méningiomes de grade 2, les taux de survie sans progression à 1, 5 et 10 ans étaient respectivement de 86,7 (70-99), 65 (36-80) et 33% (14-61). 6 patients étaient en progression locale et à distance ; 7 patients étaient en progression locale seule et 4 patients étaient en progression à distance uniquement.

Après SRS des méningiomes de grade 3, les taux de survie sans progression à 1 et 5 ans étaient respectivement de 68 (30-90) et 17% (3-56). 5 patients étaient en progression locale et à distance ; 2 patients étaient en progression locale seule et 3 patients étaient en progression à distance uniquement.

Les résultats des analyses uni- et multivariées sont présentés dans le *tableau 9*. En analyse univariée, la survie sans progression des patients avec méningiomes de grade 2 était significativement meilleure si la dose minimale était supérieure à 10 Gy (p=0,0013), comme le montre la *figure 6*. Un échec de radiothérapie fractionnée antérieure (généralement 50,4 Gy en 28 fractions) était associé à une moins bonne survie sans progression pour les

méningiomes de grade 3, mais cette association n'atteignait que la limite de la significativité statistique (p=0,055).

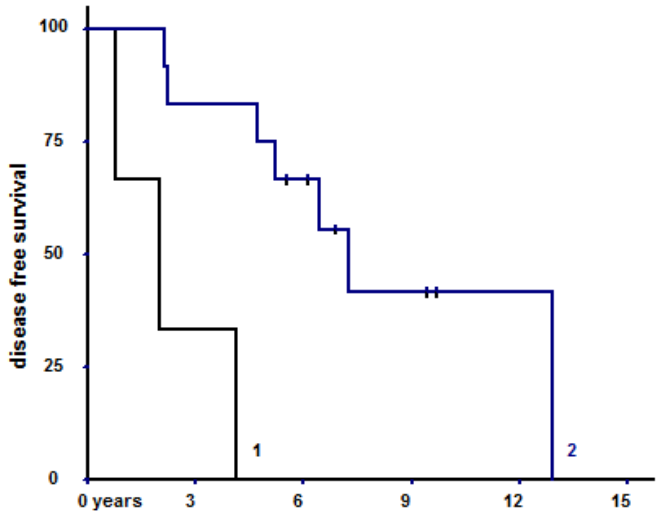


Figure 6 : courbes représentant les PFS pour les méningiomes de grade 2 traités par SRS avec une dose minimale ≥ 10 Gy (courbe 1) et < 10 Gy (courbe 2)

III.2.4/ Survie globale

Après SRS des méningiomes de grade 2, les taux de survie globale à 1, 5 et 10 ans étaient respectivement de 93 (70-99), 80 (55-93) et 51% (25-76). 7 décès ont été observés parmi les 18 patients suivis ; 6 étaient directement liés à la progression du méningiome et 1 était lié à la fois à la progression du/des méningiomes et à l'apparition de métastases cérébrales d'un mélanome.

Après SRS des méningiomes de grade 3, les taux de survie globale à 1 et 5 ans étaient respectivement de 83 (44-97) et 33% (10-70). Les 7 patients suivis sont décédés ; 5 sont décédés de la progression de leur(s) méningiome(s) et 2 sont décédés d'une autre cause.

Les résultats des analyses uni- et multivariées sont présentés dans le *tableau 9*. En analyse univariée, la survie globale des patients avec méningiomes de grade 2 était significativement meilleure si la dose minimale était supérieure à 10 Gy (p=0,0016), comme le montre la *figure 7*. Ceci était retrouvé en analyse multivariée (p=0,016). Un échec de radiothérapie fractionnée antérieure (généralement 50,4 Gy en 28 fractions) était associé à une moins bonne survie

globale pour les méningiomes de grade 3, mais cette association n'atteignait que la limite de la significativité statistique (p=0,055).

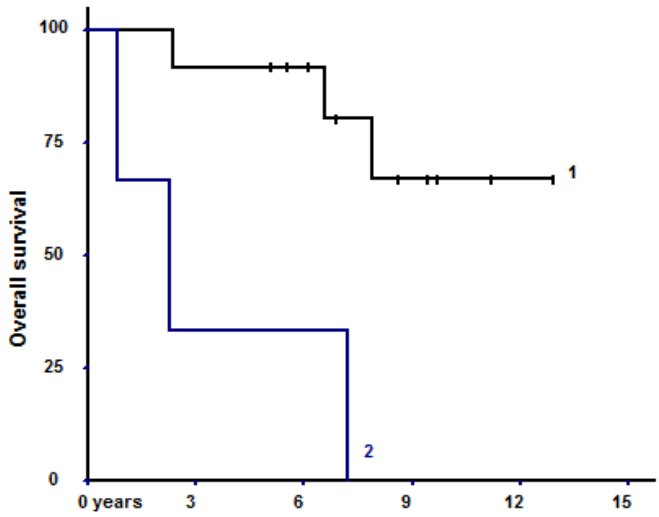


Figure 7 : courbes représentant les OS pour les méningiomes de grade 2 traités par SRS avec une dose minimale ≥ 10 Gy (courbe 1) et < 10 Gy (courbe 2)

	Analyse Univariée Kaplan Meier (p)			Analyse Multivariée (p)		
Facteur testé	**LC**	**PFS**	**OS**	**LC**	**PFS**	**OS**
Age (>75 ans)	0,07 / 0,21	0,34 / 0,6	0,12 / 0,5	-	-	-
Sexe	0,99 / 0,45	0,8 / 0,6	0,6 / 0,5	-	-	-
Volume (≥10cc)	0,7 / 0,12	0,87 / 0,12	0,45 / 0,12	-	-	-
Dose minimale (≥10 Gy)	**0,00028** / 0,7	**0,0013** / 0,7	**0,0016** / 0,7	-	-	**0,016** / -
Dose maximale (≥20 Gy)	0,99 / -	0,9 / -	0,78 / -	-	-	-
Dose marginale (≥16 Gy)	0,24 / 0,14	0,76 / 0,85	0,16 / 0,7	-	-	-
V100% (≥ 95%)	0,3 / 0,74	0,7 / 0,7	0,6 / 0,7	-	-	-
Collimateur	0,99 / 0,58	0,9 / 0,13	0,9 / 0,3	-	-	-
Localisation (convexité vs autres)	0,11 / -	0,33 / -	0,19 / -	-	-	-
Stratégie de SRS (résidu vs récidive post-opératoire)	0,92 / **0,012**	0,45 / 0,5	0,7 / 0,5	-	-	-
Echec de radiothérapie fractionnée antérieure	0,2 / 0,77	0,5 / 0,055	**0,04** / 0,055	-	-	0,7 / -

Tableau 9 : analyses des facteurs prédictifs de LC, PFS et OS.

A gauche de chaque colonne sont présentés les p-value des grades 2 et à droite les p-value des grades 3. Les résultats significatifs sont en **gras**.

III.2.5/ Evolution clinique et complications

Une amélioration symptomatique a été observée pour 3 méningiomes de grade 2 traités par SRS. Les symptômes initiaux sont demeurés stables pour 4 méningiomes de grade 2 et 5 méningiomes de grade 3. 17 méningiomes de grade 2 et 7 méningiomes de grade 3 étaient asymptomatiques au moment de la SRS.

Nous avons reporté des complications radio-induites après 2 SRS. Il s'agissait de toxicités permanentes.

Le premier cas a été observé après SRS pour méningiome de la convexité de grade 3, ayant récidivé après chirurgie et radiothérapie fractionnée adjuvante (50,4 Gy en 28 fractions). Le volume tumoral était de 7 cc, avec un diamètre maximal de 22 mm. 16 Gy ont été délivrés en dose marginale, avec un collimateur cylindrique. Le patient a présenté des crises épileptiques partielles et un déficit hémi corporel associé à un œdème cérébral modéré.

Le second cas concerne une SRS pour un autre patient ayant un méningiome de grade 3 également localisé sur la convexité, ayant récidivé malgré chirurgie et radiothérapie fractionnée adjuvante (50,4 Gy en 28 fractions). Son volume était de 5 cc avec un diamètre maximal à 20 mm, l'irradiation a délivré une dose marginale de 16 Gy avec un collimateur cylindrique. La patiente a présenté des signes d'hypertension intracrânienne liés à un œdème cérébral modéré.

V. Discussion

V.1/ Méningiomes bénins

Notre étude décrit une cohorte de 69 méningiomes bénins, de localisation tumorale équilibrée entre convexité, base du crâne et position parasagittale. Ils ont été traités en SRS par Linac, avec un des plus longs suivis rapportés dans la littérature à ce jour, sans patient perdu de vue. A titre indicatif, Kondziolka et al. (19), dans une des plus larges cohortes rapportées de SRS des méningiomes par Gamma Knife, n'ont retrouvé, parmi 384 méningiomes de grade I opérés, l'évolution radiologique à 10 ans de seulement 53 tumeurs. Le suivi moyen des 1045 méningiomes qu'ils ont inclus était de seulement 48 mois, ce qui correspondait à notre durée de suivi minimale. Les taux de contrôle local (92,6 %), de survie globale (92,7 %) à 15 ans, et le taux actuariel de complications de 9% avec seulement 2% de complications permanentes se situent favorablement à ceux retrouvés dans les plus grandes séries de la littérature. D'une manière générale, les séries de radiochirurgie par Gamma Knife retrouvaient des taux de contrôle local > 90% à 5 et 10 ans avec un faible taux de complications (8% en moyenne) (12–16,19). Les données des principales séries de patients traités pour des méningiomes bénins par Linac sont regroupées dans le *tableau 10*. Une localisation tumorale sur la convexité était retenue comme facteur prédictif de moins bon contrôle local et d'une moins bonne PFS. Une dose minimale, en un point du PTV, inférieure à 10 Gy était prédictive d'une moins bonne PFS.

Auteurs	Patients (n)	Localisation	Grade OMS (n)	SRS première / post-op (%)	Volume médian (cc)	Dose marginale médiane (Gy)	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Complications (%)
Spiegelmann et al., 2010	102	Sinus Caverneux	I (33) ou présumé (69)	68/32	7	13.5	67	98 (5 ans)	5
El-Khatib et al., 2015	148	Toutes	I (72) ou présumé (76)	51/49	4.7	12	151	93.6 (15 ans)	7.8
Shafron et al., 1999	70	Toutes	I (32) ou présumé (38)	54/46	10	12.7	23	100	2.8
Hadelsberg et al., 2014	74	Parasagittal	I (61) ou présumé (13)	18/82	6.9	13	49	90.6	6.7
Chuang et al., 2004	43	Base du crâne	I (28) ou présumé (14) II (1)	33/67	5.7	16	74.5	89.7 (7 ans)	9.3

Tableau 10 : Résultats d'une sélection d'études de SRS par Linac pour méningiomes bénins

V.1.1/ Taux de contrôle local

Nous avons retrouvé un taux de contrôle local à 10 et 15 ans de 92,6%. À titre de comparaison, Kondziolka et al.(54) ont rapporté des taux de contrôle local à 10 et 15 ans de respectivement 87,7 et 87,2% en radiochirurgie par Gamma Knife. Ils avaient inclus 4 patients avec méningiomes de grade II et 4 patients avec méningiomes de grade III, ce qui peut expliquer la petite différence entre nos deux études ; 29 patients avaient eu un suivi radiologique d'au moins 10 ans et 5 patients un suivi radiologique d'au moins 20 ans. Dans notre étude, 35 patients avaient eu un suivi radiologique d'au moins 10 ans, et 9 patients un suivi radiologique d'au moins 15 ans. En radiochirurgie par Linac, El Khatib et al. (12) retrouvaient un taux de contrôle local à 5, 10 et 15 ans de 93,6% sur une série de 168 méningiomes bénins avec un long suivi (151 mois en moyenne). Sa radiochirurgie a principalement été réalisé à l'aide de collimateurs cylindriques et la dose marginale moyenne était de 12 Gy (on rappelle que notre série comportait 68% de radiochirurgies avec collimateur micromultilames et seulement 32% avec collimateurs cylindriques). Spiegelmann et al. (16) a rapporté un taux de contrôle local à 5 ans de 98% après radiochirurgie par Linac pour 117 méningiomes du sinus caverneux avec un suivi moyen plus modeste de 67 mois. La dose prescrite était en moyenne de 13,5 Gy en dose marginale, à l'isodose 60-80% quand ils utilisaient un collimateur cylindrique et à l'isodose de 80% dès lors qu'ils ont disposé du collimateur micromultilames. Il est toutefois difficile de savoir si une dose marginale plus faible est suffisante pour obtenir ces très bons résultats de contrôle local dans la mesure où les doses rapportées sont difficilement comparables étant donné que le volume qui devait être immédiatement couvert par la dose marginale est rarement précisé.

La localisation tumorale était statistiquement liée au contrôle local avec en analyse univariée un meilleur contrôle local pour les lésions de la base du crâne est celles en position parasagittales comparativement aux méningiomes de la convexité ($p = 0,031$). Santacroce et al. (15) avaient également retrouvé un meilleur contrôle local pour des lésions de la base du crâne contre celles de la convexité avec un hazard ratio de 2,07 ($p < 0,001$). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les méningiomes non bénins sont plus fréquemment reportés dans les régions de la convexité ou parasagittales, ou par le fait que les lésions bénignes de la convexité puissent plus fréquemment se transformer en méningiomes non bénins. Dans notre série on notera qu'une récidive post-opératoire d'un méningiome de grade I a été traitée par

radiochirurgie. Malheureusement, ce méningiome a de nouveau récidivé et le second traitement chirurgical a révélé une transformation en un méningiome de grade II.

V.1.2/ Survie sans progression

Avec des taux de PFS à 10 et 15 ans de 78%, nos résultats sont proches de ceux de la littérature. Kondziolka et al. (52), avec un suivi à long terme, retrouvaient une PFS à 10 ans de 80,3% et à 20 ans de 74,4%. Ils sont toutefois un peu en dessous de ceux rapportés par Santacroce et al. (88,6 % à 10 ans) (15) et El Khatib et al. (89% à 10 et 15 ans) (12), peut-être parce que notre étude a inclus plus de patients avec méningiomes multiples (21,7 % contre 9,1 % pour l'étude de Santacroce et al.). Il faut également souligner l'important nombre de perdus de vus dans la série de Santacroce et al., ce qui a pu biaiser ses résultats.

En analyse univariée, la PFS après SRS était, comme pour le contrôle local, significativement meilleure pour les méningiomes de la base du crâne et en position parasagittale comparativement à ceux de la convexité ($p = 0,012$) mais également meilleure pour les méningiomes de novo comparativement aux méningiomes opérés ($p = 0,015$). L'analyse univariée retrouvait une PFS significativement meilleure lorsque la dose minimale délivrée à la tumeur était > 10 Gy ($p = 0,008$). Spiegelmann et al. (16) d'une part et Santacroce et al. (15) d'autre part ont également retrouvé un meilleur taux de contrôle local pour SRS première de méningiomes a priori bénins comparativement aux SRS pour méningiomes de grade I opérés. Une irradiation post-opératoire est en effet plus délicate dans la mesure où la maladie est moins bien délimitée, ce qui influence l'exactitude du traitement. Par ailleurs, le traitement post-opératoire des méningiomes inclut fréquemment l'irradiation de récidives post-opératoires de méningiomes, maladies probablement de nature plus agressive. Flickinger et al. (18) ont observé un taux de 2,3% de tumeurs traitées à tort comme des méningiomes ce qui pourrait également expliquer un meilleur contrôle local pour les méningiomes uniquement diagnostiqués par imagerie. Nous avons voulu éviter ce biais en n'incluant que des méningiomes évolutifs ou symptomatiques (5 méningiomes non évolutifs ou symptomatiques étaient en fait à proximité immédiate d'organes à risque critiques). En ce qui concerne la dose d'irradiation, celle le plus fréquemment recommandée pour les méningiomes bénins est de 12 Gy en dose marginale, ce qui équivaut à une dose fractionnée de seulement de 42 Gy à 2 Gy par fraction (avec un α/β tumoral à 2) d'après Pollock (55). Ganz et al.(56) a rapporté sur une série de 97 méningiomes avec un volume tumoral moyen de 16 cc, traités par Gamma Knife

avec une dose marginale de 12 Gy, parvenant à une PFS à deux ans de 100%. El Khatib et al. (12), avec une dose marginale de 12 Gy en Linac a également retrouvé un contrôle local durable à 15 ans de 93,6%. En dessous de 12 Gy, le contrôle local semble moins durable d'après Sheehan et al. (22) Peu d'études ont rapporté la dose minimale en un point du PTV. Nous avons retrouvé que cette dernière allait de 6 à 15,5 Gy et était inférieure à 10 Gy pour 10/47 SRS, quand la dose marginale prescrite était de 16 Gy avec un collimateur micromultilames. Ceci laisse présumer des doses minimales encore inférieures avec une dose marginale prescrite de 12 Gy.

V.1.3/ Survie globale

Le taux de survie globale à 15 ans était de 92,7%. Elle est rarement décrite dans la littérature des méningiomes bénins. Dans notre étude, aucun décès lié de façon certaine à l'évolution d'un méningiome ou aux complications de la SRS n'a été reporté. Sur une plus grande série de 416 patients traités pour méningiomes bénins en SRS par Gamma Knife, Pollock (30) a rapporté 2,9 % de décès liés à une évolution de la maladie, et 0,7 % de décès liés au traitement de radiochirurgie. L'âge élévé, un traitement chirurgical préalable et une localisation tumorale différente de la base du crâne étaient des facteurs prédictifs défavorables pour la survie spécifique dans son étude.

V.1.4/ Volume tumoral

Nous n'avons pas retrouvé d'influence du volume des méningiomes sur le contrôle tumoral, et ce, probablement du fait de l'homogénéité et de la petite taille des méningiomes que nous avons traités (seuls 5 méningiomes avaient un volume > 10 cc). Pour des raisons dosimétriques, les méningiomes de plus de 4 cm de diamètre étaient effectivement traités dans notre établissement par radiothérapie stéréotaxique fractionnée quand une radiothérapie était décidée. DiBiase et al.(57) ont montré des taux de contrôle local qui diminuaient de 92 à 68% quand le volume des méningiomes étaient > 10 cc. De façon similaire, Kondziolka et al. (33) ont retrouvé que la PFS après traitement des méningiomes > 5 cc était moindre. Par opposition, pour des méningiomes > 10 cc, Bledsoe et al. (34) ont rapporté une PFS à 7 ans de 92% et Ganz et al. (56), une PFS de 100% à 2 ans, mais avec des taux de complications plus

élevées que celles habituellement retrouvées (de l'ordre de 23% dans l'étude de Bledsoe et al.) Ces données semblent nous conforter dans le choix de nos indications de radiochirurgie qui se discutent au cas par cas, en tenant compte notamment du volume tumoral à traiter, et nos indications de FSRT pour les tumeurs de diamètre > 4 cm, situés à proximité d'organes à risque, ou associées à un œdème cérébral significatif.

V.1.5/ Suivi clinique et radiologique

Parmi les patients initialement symptomatiques, nous notons un taux de 62 % d'amélioration clinique et dans 29 % des cas, les symptômes ne s'aggravaient pas. Ceci est parfaitement en accord avec d'autres séries de la littérature, comme celle d'El Khatib et al. (60 % d'amélioration clinique et 33 % de stabilité clinique) (12). Cela plaide en faveur de la radiochirurgie, même en cas de symptômes, lorsque le traitement chirurgical expose à des risques fonctionnels importants. Nous remarquerons par ailleurs qu'un taux de réduction tumorale légèrement supérieure à celle de la littérature a été obtenu avec notre technique de SRS, avec au total 59 % des lésions ayant diminué de volume, et 35 % demeurant stables. En effet, des séries comme celle d'El Khatib et al. (12) et Kondziolka et al. (52) retrouvaient des taux de 45 % de réduction tumorale et 48-51 % de stabilité tumorale, avec des doses marginales de 14 Gy. De façon similaire à notre série, Pollock et al.(30) ont retrouvé un taux de réduction tumorale de 66 %, et une stabilité de 28 % des lésions en ayant appliqué une dose marginale médiane de 16 Gy, ce qui laisse supposer qu'une escalade de la dose marginale pourrait être à l'origine d'une meilleure réponse volumique des méningiomes bénins.

V.1.6/ Complications

Malgré une dose marginale de 16 Gy, supérieure à celles généralement prescrites (12 ou 14 Gy), le taux de complications de notre série (9%, avec seulement 2% de complications permanentes) n'était pas sensiblement supérieur à ceux de la littérature, qui sont de 2 à 23% en fonction des séries (techniques modernes de radiochirurgie). La plupart des études retrouve un taux de complications de l'ordre de 8% avec environ 5% de complications permanentes et 3% de complications transitoires. Ces complications incluent des déficits neurologiques,

céphalées, épilepsies et sont souvent associées à des complications radiologiques (œdème, nécrose, hémorragie). Un déficit des paires crâniennes est ainsi communément retrouvé chez les patients avec méningiomes para-sellaires et de la base du crâne.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur prédictif de complication clinique ou radiologique. Bloch et al.(5) ont analysé les facteurs susceptibles d'influencer le taux de complications radiques à savoir la taille tumorale, la localisation et la dose de radiochirurgie. Il n'y avait pas de corrélation statistique entre les doses d'irradiation et les complications de la radiochirurgie, mais il faut souligner que les doses aux organes critiques sont rarement reportées dans les séries de radiochirurgie. L'évaluation des déficits neurocognitifs est également souvent manquante du fait du faible volume de parenchyme cérébral généralement irradié.

Il existait cependant une relation linéaire entre augmentation de la taille tumorale et toxicité. Avec l'essor de la radiochirurgie, certains groupes ont étendu les indications traditionnelles au traitement de tumeurs de plus grand volume. C'est ainsi que Bledsoe et al. (34) ont retrouvé un contrôle tumoral équivalent à la littérature pour des tumeurs de plus de 17,5 cm^3 de moyenne, avec un taux de complications qui était toutefois de 23%, ce qui dépasse largement le taux moyen de complications de 8-9 % sur l'ensemble des études. Sur leur série de 116 méningiomes, Zada et al. (58) ont retrouvé, en analyse univariée, que la taille tumorale était un facteur prédictif de complications, celles-ci survenant pour des tumeurs de 11 cm^3 en moyenne, alors que le volume tumoral moyen était de 5,7 cm^3 dans le reste de la population. L'analyse statistique retrouvait aussi une association entre déficit des paires crâniennes et localisation tumorale au sinus caverneux. Maruyama (42) a reporté qu'un volume tumoral > 10 cc était statistiquement lié à un déficit permanent des paires crâniennes. Ces données suggèrent que, pour les volumineuses tumeurs, un débulking tumoral suivi d'une radiothérapie doit être à considérer dès lors que la chirurgie peut être réalisée à moindre risque. De façon alternative, les techniques de FSRT sont recommandées pour le traitement non invasif de méningiomes de grand volume du fait d'un meilleur profil de toxicité et d'un bon contrôle tumoral.

Outre l'impact du volume tumoral, la localisation tumorale constitue sans doute un facteur de toxicité. Dans les séries de Zada et al. (58), 66% des complications étaient survenues pour des tumeurs supra-tentorielles, non implantées en base du crâne alors même que ces lésions ne constituaient que 25% de l'effectif. Dans une étude évaluant la toxicité de la radiochirurgie pour les méningiomes de la convexité et parasagittaux, Girvigian et al.(59) ont retrouvé un

taux de 43% d'œdème péritumoral post-thérapeutique avec 21% des patients nécessitant un traitement chirurgical pour symptômes réfractaires. Patil et al.(60) ont de la même façon montré que la localisation parasagittale des méningiomes était un facteur prédictif indépendant de survenue d'œdème péritumoral post-thérapeutique avec un taux de 29% d'œdème symptomatique pour les lésions parasagittales, comparé aux 7,5% retrouvés dans les autres localisations. Il semble en fait exister une interaction entre la taille tumorale et localisation tumorale, avec un taux de complications accru pour des lésions superficielles de grand volume. Kim et al.(36) ont démontré une relation statistique entre œdème péritumoral et radiochirurgie de méningiomes superficiels de plus de 4,3 cc. Ceci s'explique probablement par le fait que les lésions superficielles ont une interface surfacique plus importante que les tumeurs de la base du crâne avec le parenchyme cérébral. En conséquence, dans notre pratique courante, nous avons l'habitude de privilégier le traitement chirurgical pour les méningiomes superficiels.

V.2/ Méningiomes de grade II et III

Notre série de 38 méningiomes agressifs chez 25 patients, répartie en 24 méningiomes de grade II chez 18 patients et 14 méningiomes de grade III chez 7 patients, est à notre connaissance la plus importante série de SRS par Linac pour méningiomes agressifs de la littérature, avec un des plus longs suivis sans perdu de vus toutes techniques de radiochirurgie confondues. Les principales études sont rapportées dans le *tableau 11*, avec un suivi moyen n'excédant pas 60 mois. A titre indicatif, Choi et al. (39) ont mené une étude de radiothérapie stéréotaxique (SRS et radiothérapie hypofractionnée) par Cyberknife sur 25 patients avec méningiomes de grade II, leur suivi médian était de 28 mois et leurs taux de contrôle local et régional sont bien entendu corrects (respectivement 74 et 62 %) mais uniquement à 3 ans de suivi. Avec des taux de contrôle local de 43 % à 10 ans pour les méningiomes de grade II, et 31% à 5 ans pour les méningiomes de grade III, et des taux de survie globale de 51 % à 10 ans pour les méningiomes de grade II et de 33 % à 5 ans pour les méningiomes de grade III, nos résultats se situent de façon cohérente au sein de la littérature. De façon singulière, nous avons retrouvé une association statistiquement significative entre une dose minimale > 10 Gy et de meilleurs taux de contrôle local, PFS et OS après SRS des méningiomes de grade II. Notre faible taux de complications est lié au fait que chaque traitement de radiochirurgie était

discuté de façon pluridisciplinaire. La SRS était en général effectuée pour des récidives ou résidus de méningiomes agressifs bien délimités, de faible volume et à distance d'organes à risque. Le traitement adjuvant discuté après GTR des méningiomes de grade II et recommandé après GTR des méningiomes de grade III était uniquement effectué en radiothérapie fractionnée. Ceci explique que les données de radiochirurgie pour méningiomes agressifs soient plus rares. Modha et Gutin (61) avaient estimé que la SRS ne pouvait constituer le traitement de choix des méningiomes agressifs étant donné leur nature invasive sur le parenchyme cérébral, et qu'en outre, le traitement post-opératoire après STR des méningiomes de grade II et III devait donc être également réalisé par radiothérapie fractionnée. Aucune étude n'a en fait comparé radiothérapie fractionnée et SRS et nous pensons que cette comparaison n'a pas lieu d'être étant donné leurs indications bien distinctes. Dans une récente revue de la littérature (62), nous avons publié notre vision des indications de SRS qui, nous le pensons, doivent être maintenues, étant donné le bénéfice de la SRS en termes dosimétriques et donc potentiellement en termes de toxicités notamment neurocognitives et d'alopécies, mais aussi d'un point de vue pratique (une seule séance au lieu de 5 à 6 semaines de traitement).

V.2.1/ Méningiomes de grade II

V.2.1.1/ Taux de contrôle local

Nous avons trouvé après radiochirurgie des méningiomes de grade II, des taux de contrôle local à 1,5 et 10 ans de respectivement 88, 69 et 43%. Ces résultats sont en dessous de ceux d'El Khatib et al. (38) qui retrouvaient pour les méningiomes de grade II des taux de contrôle local à 3,5 et 10 ans, de respectivement 91, 81 et 81%. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que son étude comportait moins de méningiomes préalablement irradiés par radiothérapie fractionnée (10 % au total, contre 40% dans notre étude). Ils se situent en revanche plus favorablement que ceux de Pollock et al. (37) qui retrouvaient, grades II et III confondus, des taux de contrôle local de 85% à 1 an et 45% à 5 ans, avec des tumeurs de plus grand volume (14,6 cc contre 4,4 cc dans notre étude).

L'influence d'une dose minimale > 10 Gy sur le contrôle local n'a pas été étudiée en dehors de notre série. Par ailleurs, les études ne différenciaient pas méningiomes de grade II et III dans leur recherche de facteurs prédictifs de contrôle tumoral. El Khatib et al. (38) avaient retrouvé qu'un âge < 50 ans était prédictif d'un meilleur contrôle local ($p = 0,02$), ce que ni nous, ni

Pollock et al.(37) avons retrouvé. Pollock et al. (37) retrouvaient en revanche une association significative entre l'échec d'une radiothérapie antérieure, un volume tumoral important et un moins bon contrôle local (HR = Hazard Ratio respectifs de 3,1 et 2,1), ce que nous n'avons pas retrouvé probablement par manque de puissance pour le facteur « échec d'une radiothérapie antérieure » et par le fait d'une population homogène de petite taille tumorale pour le facteur « volume tumoral ».

Auteurs	Patients (n)	Grade OMS (n)	GTR/STR (%)	EBRT antérieure (%)	Volume médian (cc)	Dose Marginale (Gy)	Suivi médian (mois)	LCR (%)	OS (%)	Complications (%)
Pollock et al., 2012 (GK)	*50*	II (37) **III (13)**	32/68 **31/69**	32 **62**	*14.6*	*15*	*38*	*85 (1 an)* *45 (5 ans)*	80 (5 ans) **27 (5 ans)**	*26*
El-Khatib et al., 2011 (Linac)	*16*	II (14) **III (14)**	-	*11*	*4.8*	*14*	*60*	81 (10 ans) **60 (10 ans)**	-	*3.5*
Ferraro et al., 2014 (GK)	*35*	II (31) **III (4)**	*51/40*	*25*	*3.9*	*18*	*34.5*	-	83.4 (3 ans) **33.3 (3 ans)**	-
Kondziolka et al., 2008 (GK)	*83*	II (54) **III (29)**	-	-	*7.4*	*14*	*48*	50 (2 ans) **17 (17 mois)**		*7.7*

Tableau 11 : Résultats d'une sélection d'études de SRS pour méningiomes de grades II et III (les résultats des méningiomes de grade 3 sont présentés en gras, ceux des méningiomes de grades II et III confondus, en italique)

V.2.1.2/ Survie sans progression

Nous avons obtenu des taux de survie sans progression à 1, 5 et 10 ans de respectivement 87, 65 et 33%. Ceux-ci sont encore une fois en dessous de ceux d'El Khatib et al.(38) qui rapporte une PFS à 3, 5 et 10 ans de respectivement 88, 75 et 75%, mais à nouveau au-dessus de ceux de Pollock et al. (37) qui rapportent une PFS de 76% à 1 an et 40% à 5 ans. Ferraro et al. (63) rapportent de façon similaire à notre étude une PFS à 1 et 3 ans de respectivement 96 et 70%, avec un volume tumoral médian similaire et taux d'échec de radiothérapie fractionnée antérieure également semblable.

De la même façon que pour le contrôle local, l'influence d'une dose minimale > 10 Gy sur la survie sans progression n'a été évaluée que dans notre étude.

V.2.1.3/ Survie globale

Avec des taux de survie globale à 1, 5 et 10 ans de respectivement 93, 80 et 51%, nos résultats se situent à la hauteur de ceux de Ferrero et al.(63) qui a étaient de 92% à 1 an et 83% à 3 ans. De façon similaire, Pollock et al. (37) retrouvaient une survie spécifique de 97% à 1 an et 80% à 5 ans (grades II et III confondus). Une dose minimale > 10 Gy était, dans notre étude, à nouveau statistiquement liée à la survie globale en analyse univariée mais aussi multivariée.

V.2.2 / Méningiomes de grade III

V.2.2.1/ Taux de contrôle local

Après SRS des méningiomes de grade III, nous avons retrouvé des taux de contrôle local à 1 et 5 ans de respectivement 89 et 31%. Ces résultats sont, à l'instar des méningiomes de grade II, en dessous de ceux d'El Khatib et al. (38) qui retrouvaient à 3, 5 et 10 ans un taux contrôle local de, respectivement, 77, 60 et 60% après SRS de méningiomes de grade III. Nous n'avons par ailleurs pas retrouvé d'association entre le contrôle local et l'âge du patient, que ce soit pour les méningiomes de grade II ou ceux de grade III, contrairement à sa série.

Le contrôle local des méningiomes de grade III était en revanche significativement meilleur pour un résidu post-opératoire comparativement à une récidive post-opératoire (p=0,0012), ceci va dans le même sens que l'intérêt d'une radiothérapie post-opératoire immédiate pour les méningiomes de grade III en exérèse complète. Pollock et al. (37) rapportait une association entre volume tumoral, échec d'une radiothérapie fractionnée antérieure et le contrôle local, ce que nous n'avons pas retrouvé probablement par manque de puissance et/ou traitement de méningiomes exclusivement de petits volumes (médiane à 4,4 cc, semblable à celle des méningiomes bénins).

V.2.2.2/ Survie sans progression

Nous rapportons des taux de survie sans progression à 1 et 5 ans de respectivement 68 et 17%, toujours en dessous de ceux d'El Khatib et al (38) qui étaient, à 3,5 et 10 ans de respectivement 57, 57 et 43%, mais supérieurs à ceux de Ferrero et al. (63) qui étaient de 0% à 1 et 3 ans.

Nous avons retrouvé une association entre échec d'une radiothérapie fractionnée antérieure (généralement 50,4 Gy en 28 fractions) et une diminution de la survie sans progression, mais cette association n'atteignait que la limite de la significativité statistique (p = 0,055) sans doute par manque de puissance. Pollock et al. (37) avaient à nouveau retrouvé une association significative entre volume tumoral, échec de radiothérapie antérieure et PFS (HR respectifs de 2,1 et 3,6).

V.2.2.3/ Survie globale

Les taux de survie globale que nous avons retrouvés, à savoir 83% à 1 an et 33% à 5 ans étaient semblables à ceux retrouvés par Ferrero et al. (63) qui étaient de 33,3% à 1 et 3 ans. Ils étaient également similaires aux taux de survie spécifique retrouvés par Pollock et al.(37) qui étaient de 69% à 1 an et 27% à 5 ans. Concernant les facteurs prédictifs de survie globale, un échec de radiothérapie fractionnée antérieure était à nouveau à la limite de la significativité statistique (p = 0,055). Nous n'avons pas retrouvé d'influence du volume tumoral sur la survie globale contrairement à l'étude de Pollock et al. (p = 0.01, HR 4,4 sur la survie spécifique) et celle de Ferrero et al. (p = 0.008 HR 1,08) qui retrouve également le délai entre chirurgie et

radiochirurgie, le nombre d'isocentres, un antécédent de méningiome bénin ainsi qu'un échec de radiothérapie fractionnée antérieure comme facteurs prédictifs de survie globale.

V.2.2.4/ Complications

Nous avons constaté 2 complications liées à la radiochirurgie pour des méningiomes de grade III, ce qui nous donne un taux de complication de 14%.

Aucune complication de la radiochirurgie n'a été retrouvée pour les méningiomes de grade II. Le taux de complications pour la radiochirurgie des méningiomes de grade II et III confondus est de 5%, ce qui ne situe à hauteur des résultats d'El Khatib et al. (38) et de Kondziolka et al (19), bien que cette dernière série ne soit pas spécifiquement dédiée à l'étude des méningiomes agressifs. Pollock (37) avait rapporté un taux de complications de 26% très supérieur à la littérature, ce qui est probablement lié au volume tumoral important des méningiomes qu'il avait traités (14,6 cc en moyenne). Ce dernier résultat a de nouveau tendance à nous conforter dans nos indications prudentes de radiochirurgie.

VI. Conclusion

Nos résultats de la radiochirurgie de 107 méningiomes chez 85 patients traités de façon consécutive entre 1996 et 2011 rejoignent favorablement ceux de la littérature.

Pour les 69 méningiomes de grade I chez 60 patients, nous avons obtenu un contrôle tumoral durable avec, à 15 ans, un taux de contrôle local de 92,6 % et un taux de survie globale de 92,7 %. L'analyse statistique mettait en évidence l'existence de 3 sous-groupes de méningiomes bénins comme le rapporte la littérature : les méningiomes de la convexité associés à un moins bon contrôle tumoral (contrôle local à de 85 % à 15 ans) et plus de toxicités après SRS (9 %), les méningiomes de la base du crâne associés à un meilleur contrôle tumoral (contrôle local de 96 % à 15 ans) et une toxicité moindre (4 %), et les méningiomes para-sagittaux associés à plus d'œdème cérébral symptomatique (14 %) mais un excellent contrôle tumoral après SRS (contrôle local à de 94 % à 15 ans). Nous n'avons pas rapporté de bénéfice à une escalade de la dose maximale.
En ce qui concerne les 24 méningiomes de grade II chez 18 patients, nous avons obtenu à 10 ans, un taux de contrôle local de 43% et un taux de survie globale de 51%. Une dose minimale > 10 Gy semblait prédictive d'un meilleur contrôle local et même d'une meilleure survie globale. Enfin, pour les 14 méningiomes de grade III chez 7 patients, nous avons obtenu à 5 ans, des taux de contrôle local et de survie globale, de respectivement 31 et 33%.

Au total, les résultats de nos vingt ans de radiochirurgie des méningiomes à Clermont-Ferrand sont conformes aux données des plus grandes séries de la littérature en Linac ou Gamma Knife. Ceci nous conforte dans notre pratique courante et fait de la radiochirurgie une option

thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des méningiomes. Ce traitement doit se discuter au cas par cas, après concertation pluridisciplinaire entre radiothérapeutes, neurochirurgiens, neuroradiologues et anatomopathologistes.

Le Doyen



Le Président du Jury

Docteur Pierre **VERRELLE**
Oncologie - Radiothérapie
Centre Jean Perrin
N° RPPS : 10003163028

Références

1. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. Neurosurgery. 2005 Dec;57(6):1088-1095; discussion 1088-1095.

2. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF. Incidental meningiomas in autopsy study. Surg Neurol. 1987 Apr;27(4):319–22.

3. Oya S, Kim S-H, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. J Neurosurg. 2011 Jan 21;114(5):1250–6.

4. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. N Engl J Med. 2007 Nov 1;357(18):1821–8.

5. Bloch O, Kaur G, Jian BJ, Parsa AT, Barani IJ. Stereotactic radiosurgery for benign meningiomas. J Neurooncol. 2012 Mar 1;107(1):13–20.

6. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol (Berl). 2007 Aug;114(2):97–109.

7. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. Neurosurgery. 2009 Jan;64(1):56–60; discussion 60.

8. Julià-Sapé M, Acosta D, Majós C, Moreno-Torres À, Wesseling P, Acebes JJ, et al. Comparison between neuroimaging classifications and histopathological diagnoses using an international multicenter brain tumor magnetic resonance imaging database. J Neurosurg. 2006 Jul 1;105(1):6–14.

9. Lin B-J, Chou K-N, Kao H-W, Lin C, Tsai W-C, Feng S-W, et al. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma. J Neurosurg. 2014 Nov;121(5):1201–8.

10. Buhl R, Nabavi A, Wolff S, Hugo HH, Alfke K, Jansen O, et al. MR spectroscopy in patients with intracranial meningiomas. Neurol Res. 2007 Jan;29(1):43–6.

11. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. J Neurosurg. 1985 Jan;62(1):18–24.

12. El-Khatib M, Majdoub FE, Hunsche S, Hoevels M, Kocher M, Sturm V, et al. Stereotactic LINAC radiosurgery for the treatment of typical intracranial meningiomas. Strahlenther Onkol. 2015 Dec 1;191(12):921–7.

13. Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, Niranjan A, Maitz AH, Lunsford LD. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. Neurosurgery. 2003 Oct;53(4):815-821; discussion 821-822.

14. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Brown PD, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery of benign intracranial meningiomas. Neurosurgery. 2012 Sep;71(3):604–612; discussion 613.

15. Santacroce A, Walier M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C, et al. Long-term Tumor Control of Benign Intracranial Meningiomas After Radiosurgery in a Series of 4565 Patients. Neurosurgery. 2012 Jan 1;70(1):32–9.

16. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. J Neurooncol. 2010 Jun 1;98(2):195–202.

17. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. Mayo Clin Proc. 1998 Oct;73(10):936–42.

18. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. Int J Radiat Oncol. 2003 Jul 1;56(3):801–6.

19. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A, et al. RADIOSURGERY AS DEFINITIVE MANAGEMENT OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS. Neurosurgery. 2008 Jan 1;62(1):53–60.

20. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Mar 15;55(4):1000–5.

21. Iwai Y, Yamanaka K, Ikeda H. Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. J Neurosurg. 2008 Nov;109(5):804–10.

22. Sheehan JP, Williams BJ, Yen CP. Stereotactic radiosurgery for WHO grade I meningiomas. J Neurooncol. 2010 Sep 1;99(3):407–16.

23. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. Science. 2003 May 16;300(5622):1155–9.

24. Filatenkov A, Baker J, Mueller AMS, Kenkel J, Ahn G-O, Dutt S, et al. Ablative Tumor Radiation Can Change the Tumor Immune Cell Microenvironment to Induce Durable Complete Remissions. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2015 Aug 15;21(16):3727–39.

25. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957 Feb;20(1):22–39.

26. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, Rutkowski MJ, McDermott MW, Berger MS, et al. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. J Neurosurg. 2010 Nov;113(5):1029–35.

27. Sanai N, Sughrue ME, Shangari G, Chung K, Berger MS, McDermott MW. Risk profile associated with convexity meningioma resection in the modern neurosurgical era. J Neurosurg. 2010 May;112(5):913–9.

28. DeMonte F, Smith HK, al-Mefty O. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg. 1994 Aug;81(2):245–51.

29. Sindou M, Wydh E, Jouanneau E, Nebbal M, Lieutaud T. Long-term follow-up of meningiomas of the cavernous sinus after surgical treatment alone. J Neurosurg. 2007 Nov;107(5):937–44.

30. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Brown PD, Garces YI, Foote RL. Single-Fraction Radiosurgery of Benign Intracranial Meningiomas. Neurosurgery. 2012 Sep 1;71(3):604–13.

31. Shafron DH, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Mendenhall WM. Linac radiosurgery for benign meningiomas. Int J Radiat Oncol. 1999 Jan 15;43(2):321–7.

32. Zachenhofer I, Wolfsberger S, Aichholzer M, Bertalanffy A, Roessler K, Kitz K, et al. Gamma-knife radiosurgery for cranial base meningiomas: experience of tumor control, clinical course, and morbidity in a follow-up of more than 8 years. Neurosurgery. 2006 Jan;58(1):28-36; discussion 28-36.

33. Kondziolka D, Kano H, Kanaan H, Madhok R, Mathieu D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for radiation-induced meningiomas. Neurosurgery. 2009 Mar;64(3):463-469; discussion 469-470.

34. Bledsoe JM, Link MJ, Stafford SL, Park PJ, Pollock BE. Radiosurgery for large-volume (> 10 cm3) benign meningiomas. J Neurosurg. 2010 May;112(5):951–6.

35. Kondziolka D, Madhok R, Lunsford LD, Mathieu D, Martin JJ, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery for convexity meningiomas. J Neurosurg. 2009 Jan 16;111(3):458–63.

36. Kim DG, Kim CH, Chung H-T, Paek SH, Jeong SS, Han DH, et al. Gamma knife surgery of superficially located meningioma. J Neurosurg. 2005 Jan;102 Suppl:255–8.

37. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas. Cancer. 2012 Feb 15;118(4):1048–54.

38. El-Khatib M, Majdoub FE, Hoevels M, Kocher M, Müller R-P, Steiger H-J, et al. Stereotactic LINAC radiosurgery for incompletely resected or recurrent atypical and anaplastic meningiomas. Acta Neurochir (Wien). 2011 Sep 1;153(9):1761.

39. Choi CYH, Soltys SG, Gibbs IC, Harsh GR, Jackson PS, Lieberson RE, et al. Cyberknife stereotactic radiosurgery for treatment of atypical (WHO grade II) cranial meningiomas. Neurosurgery. 2010 Nov;67(5):1180–8.

40. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB, Rhoton AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Sep 1;39(2):427–36.

41. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Maluta S, Bricolo A, Gerosa M. The role of Gamma Knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Jul 15;53(4):992–1000.

42. Maruyama K, Shin M, Kurita H, Kawahara N, Morita A, Kirino T. Proposed treatment strategy for cavernous sinus meningiomas: a prospective study. Neurosurgery. 2004 Nov;55(5):1068–75.

43. Combs SE, Adeberg S, Dittmar J-O, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, et al. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). Radiother Oncol. 2013 Feb 1;106(2):186–91.

44. Tanzler E, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Mendenhall WM. Outcomes of WHO Grade I Meningiomas Receiving Definitive or Postoperative Radiotherapy. Int J Radiat Oncol. 2011 Feb 1;79(2):508–13.

45. Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. Neurosurgery. 1992 Jul;31(1):2–12.

46. Yang S-Y, Park C-K, Park S-H, Kim DG, Chung YS, Jung H-W. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 May;79(5):574–80.

47. Goyal LK, Suh JH, Mohan DS, Prayson RA, Lee J, Barnett GH. Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jan 1;46(1):57–61.

48. Komotar RJ, Iorgulescu JB, Raper DMS, Holland EC, Beal K, Bilsky MH, et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. J Neurosurg. 2012 Oct;117(4):679–86.

49. Mair R, Morris K, Scott I, Carroll TA. Radiotherapy for atypical meningiomas. J Neurosurg. 2011 Oct;115(4):811–9.

50. Dziuk TW, Woo S, Butler EB, Thornby J, Grossman R, Dennis WS, et al. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. J Neurooncol. 1998 Apr;37(2):177–88.

51. Stessin AM, Schwartz A, Judanin G, Pannullo SC, Boockvar JA, Schwartz TH, et al. Does adjuvant external-beam radiotherapy improve outcomes for nonbenign meningiomas? A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-based analysis. J Neurosurg. 2012 Oct;117(4):669–75.

52. Perks JR, St. George EJ, El Hamri K, Blackburn P, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery XVI: Isodosimetric comparison of photon stereotactic radiosurgery techniques (gamma knife vs. micromultileaf collimator linear accelerator) for acoustic neuroma—and potential clinical importance. Int J Radiat Oncol. 2003 Dec 1;57(5):1450–9.

53. Kwiatkowski F, Girard M, Hacene K, Berlie J. [Sem: a suitable statistical software adaptated for research in oncology]. Bull Cancer (Paris). 2000 Oct;87(10):715–21.

54. Kondziolka D, Patel AD, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningiomas. Am J Clin Oncol. 39(5):453–7.

55. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery of benign cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg. 2013 Jun 28;119(3):675–82.

56. Ganz JC, Reda WA, Abdelkarim K. Gamma Knife surgery of large meningiomas: early response to treatment. Acta Neurochir (Wien). 2009 Jan;151(1):1–8.

57. DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, Arena C, Naqvi S, Temple R, et al. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Dec 1;60(5):1515–9.

58. Zada G, Pagnini PG, Yu C, Erickson KT, Hirschbein J, Zelman V, et al. Long-term Outcomes and Patterns of Tumor Progression After Gamma Knife Radiosurgery for Benign Meningiomas. Neurosurgery. 2010 Aug 1;67(2):322–9.

59. Girvigian MR, Chen JCT, Rahimian J, Miller MJ, Tome M. Comparison of early complications for patients with convexity and parasagittal meningiomas treated with either stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy. Neurosurgery. 2008 May;62(5 Suppl):A19-27; discussion A27-28.

60. Patil CG, Hoang S, Borchers DJ, Sakamoto G, Soltys SG, Gibbs IC, et al. Predictors of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery of supratentorial meningiomas. Neurosurgery. 2008 Sep;63(3):435-440; discussion 440-442.

61. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. Neurosurgery. 2005 Sep;57(3):538-550; discussion 538-550.

62. Biau J, Khalil T, Verrelle P, Lemaire J-J. Fractionated radiotherapy and radiosurgery of intracranial meningiomas. Neurochirurgie. 2015 Jun 19;

63. Ferraro DJ, Funk RK, Blackett JW, Ju MR, DeWees TA, Chicoine MR, et al. A retrospective analysis of survival and prognostic factors after stereotactic radiosurgery for aggressive meningiomas. Radiat Oncol Lond Engl. 2014 Jan 27;9:38.

Long term outcomes after Linac Radiosurgery for Benign Meningiomas

P. Pou[1], J. Biau[1], JJ. Lemaire[2, 4], F. Magnier[3], V. Dedieu[3], M. Lapeyre[1], P. Verrelle[1, 4,5], T. Khalil[2]

[1] Department of Radiation Oncology, Jean Perrin Center, Clermont-Ferrand, France

[2] Department of Neurosurgery, University Hospital of Clermont-Ferrand, France

[3]Department of Medical Physics, Jean Perrin Center, Clermont-Ferrand, France

[4]Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand, France

[5]Department of Radiation Oncology, Institut Curie, Paris, France

Background

Meningiomas are the most common primary intracranial tumor, accounting for about 30-44% of cases (1). The fifteen subtypes of tumors of meningothelial cells fall into three grades, benign or grade I, uncertain behavior, atypical or grade II meningioma, and malignant, anaplasic or grade III meningioma.
In the current pathological classification, approximately 70-80 % (2) of all meningiomas are benign and despite a slow-growing and non-infiltrating natural history, they may become quite large, resulting in seizures or neurologic deficits from mass effect syndrome or cranial nerve compression, depending on their location.
Surgery, as far as it offers histological confirmation, remains a cornerstone of meningioma treatment, which aims to minimize functional risks, although this treatment will vary according to tumor location, size, speed growth and grading, as well as patient wishes and medical facilities.

As an alternative to surgical resection, which may not be advisable in 20-30% of patients (3), stereotactic radiosurgery (SRS) has been used for more than 30 years to treat patients with intracranial meningioma. This is how, outcomes after SRS for meningiomas are impressive with large cohorts being reported.
Primary SRS for meningiomas provides excellent local control rate, generally > 90% at 5-10 years. Santacroce et al.(4) reported a 5-year and 10-year PFS of 95.2 and 88.6% respectively, in more than 3700 meningiomas treated with gammaknife SRS, with very low morbidity.
Pollock et al.(5) suggested no difference between SRS and GTR regarding the 7-year PFS rates (> 95% with both cases).
Adjuvant SRS is not needed after Gross Tumor complete Resection (GTR) of benign meningioma, but SRS after Subtotal Resection (STR) could be as efficient as GTR according to percentages of patients benefiting of long PFS (6–8).
SRS for recurrence is considered a second-line treatment, as far as the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) stated that recurrent meningioma should be resected if possible, and adjuvant radiotherapy should be delivered.

These data mainly relate to Gammaknife SRS. Linac based SRS outcomes for meningiomas is relatively poor.

In this retrospective, institutional, monocentric study, we present long term outcomes of LINAC SRS for intracranial benign meningiomas.

Methods

Population and SRS characteristics

From July 1996 to May 2011, 60 patients were treated with SRS for 69 benign meningiomas with at least 2-years follow up.

Meningiomas were deemed as benign if classified Grade I World Health Organization after anatomopathological examination, or based on clinical evolution and imaging characteristics.

From 1996 to early 2011, SRS was performed on a linear accelerator Varian® Clinac 2100C (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) equipped from 1996 to 2000 with cylindrical collimators (diameters: 6 to 24 mm) and from 2000 to 2011 with an additional micro multi-leaf collimator m3 Brainlab® (Brainlab, Feldkirchen, Germany). At this time, a Leksell stereotactic head frame was installed under local anesthesia by neurosurgeon. From 2011, SRS was performed with a linear accelerator Novalis Tx® (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) with integrated ExacTrac X-ray 6D system ®(BrainLAB AG, Feldkirchen, Germany) that has the ability for pretreatment positioning. A frameless mask was made without invasive procedure.

The gross tumor volume (GTV) was identified on the basis of 0.9-mm gadolinium enhanced axial magnetic resonance imaging (MRI) fused with high resolution (1.25-mm slice thickness) computed tomography (CT) images. All 69 meningiomas were treated with single fraction SRS. No margin was added to the GTV to create the planning target volume (PTV).When possible, the prescription dose was 18 Gy at the isocenter and the marginal dose was 16 Gy at the periphery of PTV. Marginal doses had to be reduced to 14 or 12 Gy when necessary, as shown in *table 3*. All treatment planning were reviewed and approved by the treating radiation oncologist, neurosurgeon and physicist.

From 2002, dose distributions were achieved with 4-5 non coplanar dynamic arcs. A conformal arc technic was used before 2002.

Follow up

Follow-up included magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) and clinical examination at 6, 12, 24, 36, 60 months and then every two years after radiosurgery.

Complete response was defined as disappearance of the meningioma. Local failure was defined as tumor enlargement greater than 10% in one (or more) of the meningioma diameters. Distant failure was defined as new meningioma outside prior SRS volume that appeared during following up on imaging. Partial response was defined as tumor shrinking greater than 10% in one (or more) of the meningioma diameters without any local failure criteria. Stable meningioma was defined as neither sufficient shrinkage to qualify for partial response nor sufficient enlargement to qualify for local failure.

The cause of death was determined in all deceased patients. Treatment clinical related toxicities were defined as new neurological deficits occurring after SRS, in lack of local or distant failure criteria. Clinical radiation-related toxicities were classified as temporary when they did resolve spontaneously or after a short course of medical therapy such as corticosteroids, and permanent if they did not

resolve. Treatment radiologic related toxicities such as radionecrosis, edema and hemorrhages were determined on the basis of histologic findings (in patients who underwent surgical resection) or assessed subjectively using contrast-enhanced MRI, or dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced (DSC) perfusion MRI.

Statistical analysis

Local control rate, disease-free survival and overall survival were calculated using the Kaplan–Meier method. Time to local failure was defined as the period of time from SRS to the date of radiographic evidence of local failure at the treated site. Time to disease progression was defined as the period of time from the date of SRS to the date of radiographic evidence of new meningioma outside the SRS field or radiographic evidence of local failure.

Comparison of survival curves was tested using the log-rank test and the Cox proportional hazards model was performed to identify prognostic factors associated with local control, disease-free survival, and overall survival. A two-sided p value <0.05 was considered significant. The following factors were included in the analysis: tumor volume, SRS minimum dose, SRS maximum dose, SRS isocenter dose, SRS marginal dose, collimator type (cylindrical vs micro-multi-leaf), SRS indication and V100% (percentage of tumor volume receiving 100% of prescribed marginal dose), tumor location. Prognostic factors associated with a p value ≤ 0.1 in the univariate analysis were included in the multivariate analysis.

Results

Patient and treatment characteristics

All characteristics of the 60 patients at time of SRS are reported in *table 1*. The overall sex radio was 5:1 (Female:Male). Most of SRS were realized for de novo meningiomas (77%) and for growing or symptomatic meningiomas (83%). Meningioma localization was balanced between convexity, skull base and parasagittal.

Radiosurgery characteristics are reported in *table 2*. Mean tumor volume was 4.4 cc. Mean marginal dose was 15.5 Gy.

Median follow up from SRS was 128 months (range: 48-247). No patient was lost to follow-up.

Patient Characteristics	n (%)
Gender	
Male	9 (15)
Female	51 (85)
Mean age (at SRS time)	57,6 (range 27-76)
Tumor location	
Convexity	22 (30)
Skull base	24 (30)
Parasagittal	21 (37)
Intraventricular	2 (3)
SRS strategy	
Postoperative residue	2 (3)
Postoperative recurrence	14 (20)
De novo meningioma	53 (77)
KPS	
≤ 70	7 (11)
80	9 (14)
90-100	48 (75)
SRS indication	
Symptomatic patient	37 (54)
Growing meningioma	43 (62)
Nor growing meningioma or symptomatic patient	5 (7)

Table 1: Characteristics of 60 patients receiving SRS for 69 meningiomas

Radiosurgery Characteristics	n (%)
Collimator type	
Micro multi leaf	47 (68)
Cylindrical	22 (32)
V100%	
<60%	4 (8)
60-85%	16 (34)
85-95%	13 (27)
>95%	15 (31)
Tumor volume (cc)	
Mean	4.4
Range	0.15 – 17.7
Marginal dose (Gy)	
Mean	15.5
Range	12-16
Maximal Dose (Gy)	
Mean	18.4
Range	14.2 – 38.5

Table 2: Radiosurgery characteristics in 69 benign meningioma

Local control rate (LCR)

Following SRS, local control at 1, 5 and 10 years were respectively 100 %, 98.4 % (IC 95%: 91.5 – 99.7) and 92.6% (IC 95%: 82- 97) (*Figure 1*). LCR at 10 and 15 years was identical.

The curve stagnates after 7 years of follow-up.

Results of univariate analysis are shown in *table 4*. On univariate analysis, LCR after SRS was significantly better for skull base and parasagittal meningiomas compared to convexity meningiomas (p = 0.031) (*Figure 2*).
After SRS, we observed tumor shrinkage for 41 meningiomas (59%), and stable disease for 24 meningiomas (35%).

We observed local progression for 4 meningiomas (6%) : 3 convexity meningiomas, 1 skull base meningioma. Mean time to recurrence was 64 months. Their characteristics are reported in *Table 3.*

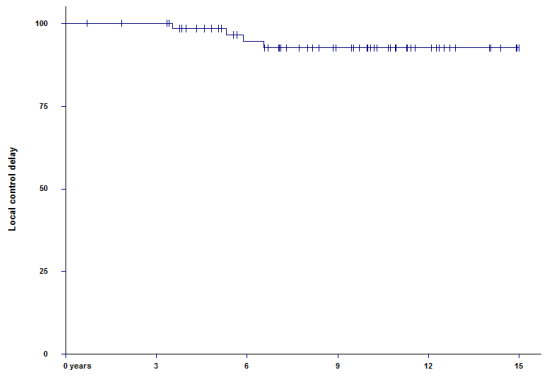


Figure 1: Probability of local control on 69 benign meningiomas after SRS

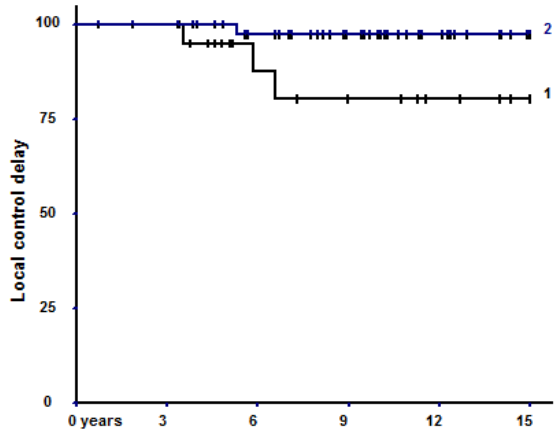


Figure 2 : Probability of local control in group 1 (convexity meningiomas) and group 2 (skull base and parasagittal meningiomas)

Disease-free survival (DFS)

Following SRS, disease-free survival at 1, 5, 10 and 15 years were respectively 94.9 % (IC 95% : 86-98), 93.2 % (IC 95% : 84-97), 78 % (64-87), and 78 % (64-87). (*Figure 3*).

Results of univariate analyses are shown in *table 4*. On univariate analysis, DFS after SRS was significantly better for skull base and parasagittal meningiomas compared to convexity meningiomas (p=0.012). Multivariate analyses showed a significantly better DFS when minimal dose delivered to tumor was > 10 Gy (p = 0.0082). 2 patients had local progression of meningioma, 10 patients had distant progression and 2 patients had both local and distant progression of meningioma.

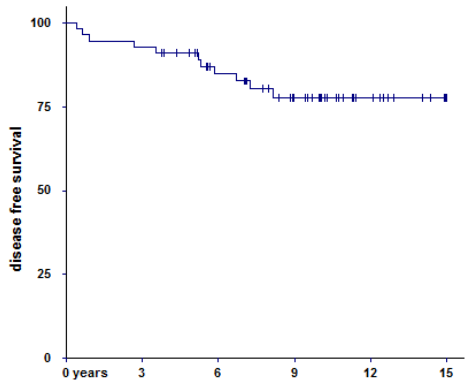


Figure 3 : probability of disease-free survival on 69 benign meningiomas after SRS

Overall survival and death causes

Following SRS, overall survival at 1, 2, 5, 10 and 15 years were respectively 100%, 98.3 % (IC 95% : 91-100), 94.7% (IC 95% : 85-98), 92.7 % (82-97), and 92.7 % (82-97). (*Figure 4*).

Results of univariate analyses are shown in *table 4.*

During follow up, we identified 3 deaths and 57 patients were still alive at the last follow-up. Death causes are presented in *table 5*. 1 patient could have died from both local and distant progression of meningioma but had concomitant melanoma brain metastases, whereas 2 other patients died from extra neurological cause. No death due to adverse effects was reported.

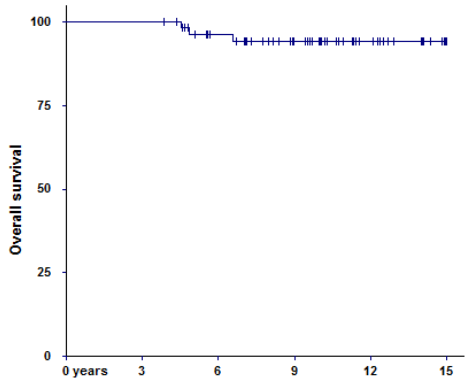


Figure 4 : probability of overall survival on 69 benign meningiomas after SRS

Local progression	Location	Maximal diameter (mm)	Volume (cc)	SRS indication	Irradiation marginal dose (Gy)	Minimal Dose (Gy)	V100%	Time to progression (months)	Treatment at progression
Case 1 (under hormonal treatment)	Skull base	15	1.95	De novo symptomatic en-plaque-meningioma	16	9.9	80%	72	Fractionated radiotherapy
Case 2	Convexity	50	5.1	Recurrent post-operative en-plaque-meningioma	14	12.5	97%	48	Chemotherapy
Case 3	Convexity	22	2.5	Recurrent post-operative 80mm-meningioma	16	13.9	95%	60	SRS
Case 4	Convexity	40	14	Recurrent post-operative symptomatic-30mm-meningioma	16	14	95%	48	Surgery (transformed to grade 2 meningioma)

Table 3: Characteristics of benign meningiomas with local progression after SRS

	Local control	Disease-free survival	Overall survival	Toxicities
Volume	NS	NS	NS	NS
Minimal Dose	NS	NS	NS	NS
Maximal Dose	NS	NS	NS	NS
Isocenter Dose	NS	NS	NS	NS
Marginal Dose	NS	NS	NS	NS
Collimator type (cylindric vs micromultileaf)	NS	NS	NS	NS
V100%	NS	NS	NS	NS
Location (convexity vs others)	**0.031**	**0.012**	NS	NS
SRS indication (primary SRS vs postoperative SRS)	NS	**0.015**	NS	NS

Table 4 : Results of univariate analysis on local control rate, disease-free survival, overall survival and toxicity rate

	Cause of death	Local control	Time to death from first SRS (months)	Meningioma location	Previous surgery	Evidence of radiologic growing
Case 1	Other	Yes	48	Parasagittal	No	Yes
Case 2	**Meningioma local and distant progression** / Melanoma brain metastases	No	92	Convexity	Yes (grade 1 meningioma, secondarily transformed to grade 2)	Yes
Case 3	Other	Yes	50	Convexity	No	Yes

Table 5 : causes of death for benign meningiomas patients

Clinical follow-up

We reported adverse effects for 6 SRS (9%). They are reported in *table 6.* Median time to toxicity was 15 months. 5 SRS (7%) led to temporary toxicities and only 1 SRS (2%) led to permanent toxicity. Clinical toxicity was regularly associated with radiologic toxicity (edema) except in one meningioma.

	Toxicities	Location	Irradiated volume (cc)	Maximal diameter (mm)	Marginal Dose (Gy)	Dmax (Gy)	V100% (%)
Case 1 (re-irradiation after oligodendroglioma fractionated radiotherapy)	Moderate Edema Motor disability (temporary)	Parasagittal	6	27	12	14.3	95
Case 2	Moderate Edema Motor disability (permanent) Epilepsy (temporary)	Parasagittal	3	22	16	17.6	96
Case 3	Light Edema Epilepsy (temporary)	Parasagittal	8.7	29	16	18.3	95
Case 4	Moderate Edema Motor disability (temporary)	Convexity	-	30	16	37	-
Case 5	Visual disability (temporary)	Cavernous sinus	6.2	20	16	-	-
Case 6	Light Edema Motor disability (temporary)	Intra-ventricular	10.4	30	14	16.5	97

Table 6 : Reported toxicities for benign meningiomas

At Linac-SRS time, 35 meningiomas showed no symptom. 3 of them led to new symptoms after SRS.

Among the 34 symptomatic meningiomas, 21 improved (62%), 10 remained unchanged (29%), and 3 worsened (9%) after SRS.

Discussion

Our study describes a cohort of benign meningiomas from all locations, treated by LINAC SRS, with one of the longest follow-up reported to date, and no patient lost to follow-up. We reported a 10- and 15- year local control rate of 92.6%, which is slighly better than the 10- and 20-year actuarial local control rate of 87.7 and 87.2 % reported by Kondziolka et al.(9) with Gamma Knife SRS. They included 4 patients with grade 2 tumors and 4 patients with grade 3 tumors, which may explain the

little difference between our long term local control rates ; 29 patients had an imaging follow-up beyond 10 years and 5 patients had an imaging follow-up beyond 20 years. In our study, 35 patients patients had an imaging follow-up beyond 10 years and 9 patients had an imaging follow-up beyond 15 years. We could have highlighted the fact that a minimal dose < 10 Gy is predictive of worse PFS.

Outcomes of benign meningiomas after Gamma Knife SRS are well established with local control rates > 90% at 5-10 years with low morbidity (10–13). Radiation prescription usually delivered to tumor a marginal dose of 14 Gy and a maximal dose of 28 Gy.

Linac SRS results for meningiomas are reported on *Table 7*. El Khatib et al.(14) showed a 93.6% local control rate at 5, 10 and 15 years, after Linac SRS for 168 benign meningiomas, with a mean 151 months follow-up. Prescription dose to the 50% isodose line was similar to the one observed with Gamma Knife devices, actually delivering to tumor a 12 Gy marginal dose, and a 24 Gy maximal dose. Spiegelmann et al.(15) reported an actuarial 5-year local control rate of 98% after Linac SRS for 117 cavernous sinus meningiomas with a shorter mean 67 months follow-up. Prescription dose was singularly delivered to the 60-80% isodose line with a mean marginal dose of 13.5 Gy.

Tumor control

Location

In this study, convexity meningiomas were associated with worse local control rates than parasagittal or skull base meningiomas ($p = 0.031$). Similarly, Santacroce et al. (4) showed better local control rates for skull base meningiomas vs convexity meningiomas with a 2.07 Hazard Ratio difference ($p<0.001$). The explanation could be that non-benign meningiomas are more commonly reported in the convexity or parasagittal regions, or that benign convexity meningiomas could transform to non-benign meningioma (8). In our serie, one post operative recurrent grade 1 meningioma faced local progression after SRS ; surgery was then performed, revealing a grade 2 meningioma.

Post operative SRS

In our study, post operative SRS was associated with worse DFS than primary SRS ($p = 0.015$). In the same way, Spiegelmann et al.(15) and Santacroce et al. (4) found better LC rates with primary SRS for a priori benign meningiomas compared to post operative SRS for grade 1 meningiomas. As a matter of fact, post operative disease is harder to be defined than primary disease, influencing treatment accuracy, and treating a post-operative disease often means treating a recurrent disease. Flickinger et al. (10) observed a 2.3% rate of tumors actually not being a meningioma, which could be another explanation to the better LC rates observed with SRS for imaging defined meningioma. We intended to avoid that bias by excluding non-growing and non-symptomatic meningiomas. On the other hand, Julia-Sape and al.(16) showed that imaging was not reliable enough to predict tumor grading, which means that non benign meningiomas may have been treated by primary SRS and included as benign meningiomas.

Irradiation dose

We found worst DFS rate when minimal dose was inferior to 10 Gy in multivariate analysis. The minimal dose to tumor is rarely reported. In contrary, the marginal dose is always described and the minimal marginal dose commonly recommended is 12 Gy, which equates to $EQ_{2Gy/2}$ 42 Gy (12). This could be enough for benign meningiomas. Ganz et al.(17) reported a serie of 97 meningiomas with a tumor volume of 16 cc treated with a 12 Gy marginal dose on Gamma Knife device, suceeding a 100% 2-year-PFS. El Khatib et al. (14), with a 12 Gy marginal dose on Linac device showed a sustainable 15-years-LCR of 93.6%. Below 12 Gy, long-term tumor control seems less durable (18).

Nevertheless, we think that higher doses are advisable, at least for convexity meningiomas, but ideally for all meningiomas because of the uncertainty of meningioma grading when performing primary SRS, and because of the poorest prognosis of post operative recurrent meningioma, as far as toxicities rate does not seem to be higher. Higher marginal doses (about 18 Gy) are usually used when treating non-benign meningiomas and RTOG 0539 should provide data about potential advantage of dose escalation.

Meningioma volume

We found no influence of tumor volume on tumor control rates, essentially because of a lack of great volume meningioma treated by SRS (only 5 meningiomas greater than 10 cc). As a matter of fact, for dosimetric reasons, we suggest fractionated stereotactic radiotherapy for voluminous meningiomas.

Dibiase et al.(19) showed LC rates falling from 92% to 68% when meningioma volume was superior than 10 cc. Similarly, Kondziolka et al. (20) found that meningioma treatment volumes superior than 5 cc led to decreased PFS. In contrast, for large benign meningiomas (> 10 cc), Bledsoe et al.(21) reported 7-year PFS of 92%, and Ganz et al.(17) a 100% 2-year-PFS. But morbidity was high, up to 23%.

Toxicities

With a small 2 %-permanent-complication-rate, our results were slighly better than expected in the littérature. Overall permanent complications after SRS for meningiomas have been reported in 2-23% of cases with modern radiosurgery techniques (22). Most report complications in the range of 8%, with approximately 5% being permanent and 3% being transcient. Complications include neurological deficits, headaches, seizures, associated with adverse radiation effects seen on follow-up neuro-imaging (edema, necrosis, hemorrhage). Cranial nerve dysfunction is most commonly seen in patients with parasellar or other skull base meningiomas. Doses to critical structures are rarely reported in SRS series, and tumor volume and location (parasagittal, falx and convexity) are often found as predictive markers of toxicity. Evaluation of neurocognitive deficiencies is often limited in SRS series since it is very unlikely that the single fraction radiation of a limited brain volume might impact upon neurocognition, and authors associate eventual deficiencies to long term use of antiepileptic drugs and tumor location. Worsening or de novo peritumoral edema occurs in about 25 % of patients undergoing SRS for meningiomas, with a peak time of 6 to 8 months after treatment; it is associated with larger tumors and parasagittal/convexity locations, where the parenchymal interface is wide (23). Preexisting peritumoral edema has a 77% risk of deteriorating after SRS (24).

We found no statistical association between SRS toxicities and tumor location, size or dose. However, we can observe that toxicities only occured on tumors with maximal diameter > 20 mm and for parasagittal location in half of the cases. Several studies showed a relationship between tumor size, tumor location and toxicities. Zada et al.(25) observed a complication rate of 8% after SRS for benign meningioma and found that tumor greater than 11 cc were prone to more complications than the 5.7 cc meningiomas in the remaining patients. They also reviewed that 66% of complications occured in non skull base meningiomas. Pollock et al.(12) reported parasagittal and convexity location as predictive of permanent SRS toxicities. Patil et al.(23) found parasagittal location as risk factor of peritumoral edema with a 29% rate of symptomatic edema compared to 7.5% for other locations.
Girvigian et al. (26) reported after SRS for convexity and parasagittal meningiomas, more complications when tumor volume was great and dose > 14 Gy.

Authors	Patients (n)	Localization	OMS Grading (n)	Primary / Adjuvant (%)	Median Volume (cc)	Median Marginal Dose to tumor (Gy)	Median follow-up (months)	Local control (%)	Complications (%)
Spiegelmann et al., 2010 (15)	102	CS	I (33) or presumed (69)	68/32	7	13.5	67	98 (5 years)	5
El-Khatib et al., 2015 (14)	148	All (111 skull base)	I (72) or presumed (76)	51/49	4.7	12	151	93.6 (15 years)	7.8
Shafron et al., 1999 (27)	70	All	I (32) or presumed (38)	54/46	10	12.7	23	100	2.8
Hadelsberg et al., 2014 (29)	74	Parasagittal	I (61) or presumed (13)	18/82	6.9	13	49	90.6	6.7
Chuang et al., 2004 (28)	43	Skull Base	I (28) or presumed (14) II (1)	33/67	5.7	16	74.5	89.7 (7 years)	9.3

Table 7: Outcomes following Linac SRS for intracranial meningiomas

Conclusion :

Our long-term results from 69 benign meningiomas treated by LINAC SRS without patients lost to follow-up achieved, with low morbidity, high and sustainable local control and progression free survival rates. They confirm the efficacity and safety of Linac SRS for benign meningiomas when SRS indications are respected and discussed with pluridisciplinary approach. Benign meningiomas may be divided in 3 groups : convexity meningiomas associated with more toxicity and worse but good tumor control after SRS ; skull base meningiomas associated with excellent tumor control and less toxicity rates after SRS ; and parasagittal meningiomas associated with more edema and good tumor control rates after SRS.

References :

1. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. Neurosurgery. 2005 Dec;57(6):1088-1095; discussion 1088-1095.

2. Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. Neurosurgery. 1992 Jul;31(1):2–12.

3. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. J Neurosurg. 1985 Jan;62(1):18–24.

4. Santacroce A, Walier M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C, et al. Long-term Tumor Control of Benign Intracranial Meningiomas After Radiosurgery in a Series of 4565 Patients. Neurosurgery. 2012 Jan 1;70(1):32–9.

5. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Mar 15;55(4):1000–5.

6. Cohen-Inbar O, Lee C, Sheehan JP. The Contemporary Role of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Meningiomas. Neurosurg Clin N Am. 2016 Apr 1;27(2):215–28.

7. Pollock BE. Defining the Best Management for Patients with Intracranial World Health Organization Grade II Meningiomas. World Neurosurg. 2014 May 1;81(5):712–3.

8. Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in Radiotherapy for Meningioma. Clin Oncol. 2014 Jan 1;26(1):51–64.

9. Kondziolka D, Patel AD, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningiomas. Am J Clin Oncol. 39(5):453–7.

10. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. Int J Radiat Oncol. 2003 Jul 1;56(3):801–6.

11. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A, et al. RADIOSURGERY AS DEFINITIVE MANAGEMENT OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS. Neurosurgery. 2008 Jan 1;62(1):53–60.

12. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Brown PD, Garces YI, Foote RL. Single-Fraction Radiosurgery of Benign Intracranial Meningiomas. Neurosurgery. 2012 Sep 1;71(3):604–13.

13. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. Mayo Clin Proc. 1998 Oct;73(10):936–42.

14. El-Khatib M, Majdoub FE, Hunsche S, Hoevels M, Kocher M, Sturm V, et al. Stereotactic LINAC radiosurgery for the treatment of typical intracranial meningiomas. Strahlenther Onkol. 2015 Dec 1;191(12):921–7.

15. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. J Neurooncol. 2010 Jun 1;98(2):195–202.

16. Julià-Sapé M, Acosta D, Majós C, Moreno-Torres À, Wesseling P, Acebes JJ, et al. Comparison between neuroimaging classifications and histopathological diagnoses using an international multicenter brain tumor magnetic resonance imaging database. J Neurosurg. 2006 Jul 1;105(1):6–14.

17. Ganz JC, Reda WA, Abdelkarim K. Gamma Knife surgery of large meningiomas: early response to treatment. Acta Neurochir (Wien). 2009 Jan;151(1):1–8.

18. Sheehan JP, Williams BJ, Yen CP. Stereotactic radiosurgery for WHO grade I meningiomas. J Neurooncol. 2010 Sep 1;99(3):407–16.

19. DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, Arena C, Naqvi S, Temple R, et al. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Dec 1;60(5):1515–9.

20. Kondziolka D, Kano H, Kanaan H, Madhok R, Mathieu D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for radiation-induced meningiomas. Neurosurgery. 2009 Mar;64(3):463-469; discussion 469-470.

21. Bledsoe JM, Link MJ, Stafford SL, Park PJ, Pollock BE. Radiosurgery for large-volume (> 10 cm3) benign meningiomas. J Neurosurg. 2010 May;112(5):951–6.

22. Bloch O, Kaur G, Jian BJ, Parsa AT, Barani IJ. Stereotactic radiosurgery for benign meningiomas. J Neurooncol. 2012 Mar 1;107(1):13–20.

23. Patil CG, Hoang S, Borchers DJ, Sakamoto G, Soltys SG, Gibbs IC, et al. Predictors of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery of supratentorial meningiomas. Neurosurgery. 2008 Sep;63(3):435-440; discussion 440-442.

24. Cai R, Barnett GH, Novak E, Chao ST, Suh JH. Principal risk of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningioma is tumor-brain contact interface area. Neurosurgery. 2010 Mar;66(3):513–22.

25. Zada G, Pagnini PG, Yu C, Erickson KT, Hirschbein J, Zelman V, et al. Long-term Outcomes and Patterns of Tumor Progression After Gamma Knife Radiosurgery for Benign Meningiomas. Neurosurgery. 2010 Aug 1;67(2):322–9.

26. Girvigian MR, Chen JCT, Rahimian J, Miller MJ, Tome M. Comparison of early complications for patients with convexity and parasagittal meningiomas treated with either stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy. Neurosurgery. 2008 May;62(5 Suppl):A19-27; discussion A27-28.

27. Shafron DH, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Mendenhall WM. Linac radiosurgery for benign meningiomas. Int J Radiat Oncol. 1999 Jan 15;43(2):321–7.

28. Chuang C-C, Chang C-N, Tsang N-M, Wei K-C, Tseng C-K, Chang JT-C, et al. Linear accelerator-based radiosurgery in the management of skull base meningiomas. J Neurooncol. 2004 Jan;66(1–2):241–9.

29. Hadelsberg U[1], Nissim U, Cohen ZR, Spiegelmann R. LINAC radiosurgery in the management of parasagittal meningiomas. Stereotact Funct Neurosurg. 2015

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.