



Survie et facteurs pronostiques des patients en récurrence de gliomes traités par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée : résultats d'une étude rétrospective multicentrique française

Clémence Bondue

► To cite this version:

Clémence Bondue. Survie et facteurs pronostiques des patients en récurrence de gliomes traités par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée : résultats d'une étude rétrospective multicentrique française. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02363233

HAL Id: dumas-02363233

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02363233>

Submitted on 14 Nov 2019

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.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2019

N° 2019-70

Survie et facteurs pronostiques des patients en récurrence de gliomes
traités par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée : Résultats
d'une étude rétrospective multicentrique française

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)

SPECIALITÉ ONCOLOGIE-RADIOTHÉRAPIE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le lundi 1^{er} juillet 2019

Madame Clémence BONDUE

PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Monsieur le Docteur Michel LEFRANC

DIRECTRICE DE THÈSE

Madame le Docteur Raphaëlle MOUTTET-AUDOUARD

A mon Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cancérologie-radiothérapie)

Oncopôle

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Merci pour l'enseignement que vous nous avez apporté. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de mes sentiments les plus respectueux.

A mes Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS,

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IREM de recherche du GIE Faire Face

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon respect.

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service d'oncologie médicale

CHU d'Amiens

Ma gratitude va bien au-delà de ce travail de thèse. Je vous remercie pour votre dévouement à l'enseignement de vos internes, votre soutien et votre présence durant mon cursus ainsi qu'à votre investissement toujours intact auprès de vos patients.

Monsieur le Docteur Michel LEFRANC,

Maître des Conférences-Praticien Hospitalier

(Neurochirurgie)

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de consacrer du temps pour examiner ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma grande gratitude.

A Madame le Docteur Raphaëlle MOUTTET-AUDOUARD,

Directrice de Thèse,

Médecin spécialiste en oncologie-radiothérapie des CLCC

Référente en neuro-oncologie

Centre Oscar Lambret

Raphaëlle, je te remercie de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir initié à la radiothérapie des gliomes. Après 6 mois à arpenter les sombres couloirs de Salengro, ils n'ont enfin plus de secret de moi ! Je te souhaite le meilleur épanouissement professionnel et personnel ! A bientôt, nos chemins se recroiseront vite je l'espère !

Aux médecins qui m'ont transmis la médecine, partagé leurs connaissances et qui ont marqué mon parcours :

- Monsieur le PROFESSEUR Vincent GREGOIRE
- Madame le Docteur Céline BIHAN
- Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE
- Monsieur le Docteur Olivier GOFFART
- Monsieur le Docteur Mircea GRIGORIU
- Madame le Docteur Emma LACHAIER
- Monsieur le Docteur Julien PRADES

A Madame le Docteur Anne-Rose Henry pour qui mon admiration va bien au-delà de ces quelques mots. Vous êtes un modèle. Votre gentillesse, votre professionnalisme et votre bonne humeur auront éclairci plus d'une journée en Picardie ! A bientôt !

Aux équipes avec lesquelles j'ai travaillées, pour leur gentillesse et leur bienveillance :

- Aux infirmières et aides-soignantes des services d'Oncologie médicale de Senlis et de Compiègne,
- Aux Infirmières d'HDJ du CHU d'Amiens pour leur dynamisme, gentillesse et compétence !
- A tout le service des soins palliatifs de Saint-Victor,
- Au service de Radiothérapie du CH de Saint-Quentin,
- Au service de Radiothérapie du Centre Oscar Lambret à Lille,
- A tout le département de Radiothérapie du Centre Léon Bérard, en particulier Marie-Claude, Pauline, Fadila et Sophie, j'ai hâte de vous retrouver !
- Aux physiciens, dosimétristes, manipulateurs du CHU d'Amiens et bien sûr secrétaires et agents d'accueil : Aïcha, Lucile, Pauline, Vanina, Aurélie, Gaëlle, Véro et Manue. Vous êtes top !

A mes cointernes et amis amiénois : Aurélie, les « Aline », Diana, Fanny, Arnaud, Adrien, Anthony, Marine, Clément, François, Virginie, Leslie, Albane et Damien, Sultan, merci pour tous ces incroyables moments partagés ! Sans oublier Jessica un peu plus au Sud maintenant, et bien sûr Laura : 4 semestres ensemble, 3 DU ensemble, X tentatives de sport-régime ensemble mais surtout et avant tout une belle amitié ! Cet internat n'aurait pas été le même sans toi, je te souhaite plein de bonheur et réussite en Suisse ! Mais tu vas me manquer !

A mes copines compiégnaises : Amina et Clémentine, je suis heureuse de vous avoir rencontrées et regrette que l'on ne se voit pas assez souvent !

A mes 2 plus que colocos : Alix, Laurine, ces 6 premiers mois d'internat à Senlis n'auraient pas eu la même saveur sans votre rencontre ! Tellement de souvenirs me reviennent... J'ai hâte de passer un peu de temps avec vous !

A tous mes cointernes et chefs lillois : Raoudha, Béné, Benoit, Sahir, Laurent, Anaïs, Etienne, Thomas, Pauline, merci pour votre accueil ! Mon passage au COL restera un des moments les plus chaleureux de mon internat ! Je vous souhaite le meilleur !

A mes cointernes lyonnaises : Séverine, Sophie, hâte de vous voir et refaire le monde ensemble !

A Rebecca et cette incroyable colocation lyonnaise ! Merci d'avoir été ma guide touristique et bien plus encore !

A tous mes amis de la Fac de Reims : Popo, Julie, Oriane : La P2 c'était déjà il y'a plus de 10 ans ! Ça ne nous rajeunit pas mais l'amitié perdure ! Je vous souhaite le bonheur, merci d'être si présentes et importantes pour moi ! Votre amitié me fait chaud au cœur ! A Olympe pour ta sincère amitié et ton accueil toujours hors pair ! A Feck, A Amandine !

A mes amis bretons, Popo, Chacha, Cloclo, Tutur, Brieg, Gurvan, Hughes, Christophe, merci de m'avoir accueillie dans cette grande famille brestoise !

A mes amies d'enfance : Pauline, Marianne et Marie, nos chemins se sont un peu éloignés mais je suis contente de vous savoir épanouies et heureuses.

A mes beaux-parents Domitille et Jean : Merci de votre soutien, votre gentillesse et pour tous les services déjà rendus...

A ma grande sœur Pauline : à qui je ne dis pas assez à quel point je suis fière d'être sa sœur. Merci pour ton soutien. Tu es la meilleure tout simplement ! A Rose, ma petite fripouille de nièce qui est aussi coquine qu'attachante, au petit Jules et bien sûr à leur papa Yves !

A mes parents, pour qui mes remerciements n'ont pas de limite. Merci pour votre soutien indéfectible pendant ces longues années : patin, médecine et maintenant la « vraie vie » d'adulte ! Je vous aime ! Je vous souhaite une paisible retraite !

A Gérard, mon amour et coéquipier, tu es ma plus belle rencontre ! Merci pour tout ce que tu m'apportes ! A tous nos moments déjà partagés et à tous ceux à venir, je t'aime tant !

A mémé Paulette. Je t'ai parlé tellement de fois de ce moment. Je sais que tu aurais été fière de ta petite-fille. Je pense à toi.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

Chapitre I : Généralités sur les gliomes

1. Introduction

2. Epidémiologie

2.1 Données d'incidence, de prévalence et de survie

2.2 Facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques

3. Données biologiques

3.1 Données anatomopathologiques, classification de l'OMS de 2007

3.2 Données moléculaires

3.3 Spécificités de la classification de l'OMS de 2016

4. Neuroimagerie

5. Traitement de première ligne

5.1 Prise en charge des gliomes de grade II

5.2 Prise en charge des gliomes de grade III

5.3 Prise en charge des gliomes de grade IV

6. Surveillance

7. Traitement de la récurrence

7.1 Chirurgie de la récurrence

7.2 Traitement systémique de la récurrence

7.3 Radiothérapie de la récurrence

7.3.1 Enjeux de la radiothérapie de la récurrence

7.3.2 Intérêt technique de la radiothérapie stéréotaxique

7.3.3 Modèle linéaire-quadratique

7.4 Radiothérapie stéréotaxique de la récurrence, rationnel de l'étude

*Chapitre II : Survie et facteurs pronostiques des patients en récurrence de gliomes
traités par radiothérapie stéréotaxique fractionnée : Résultats d'une étude
rétrospective multicentrique française*

1. Introduction

2. Matériels et Méthodes

2.1 Critères d'inclusion, critères d'exclusion et évaluation de la récurrence

2.2 Évaluation de la réponse et des toxicités

2.3 Statistiques

3. Résultats

3.1 Patients et caractéristiques tumorales

3.2 Traitements antérieurs à la réirradiation

3.3 Description de la récurrence et des modalités de la réirradiation

3.4 Suivi, toxicités aiguës et tardives

3.5 Analyse de la survie

3.5.1 Suivi médian

3.5.2 Description de la survie globale (SG), de la survie sans récurrence (SSR), de la survie sans
récurrence locale (SSRL)

3.5.3 Description de la SG et de la SSR selon les grades

3.5.4 Facteurs pronostiques de la SG

4. Discussion

5. Conclusion

ANNEXES

RESUME DE LA THESE

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Distribution des gliomes aux Etats-Unis selon les données du CBTRUS (N= 90 828)

Figure 2 : Glioblastome : Aspects microscopiques

Figure 3 : Nouvelle classification des gliomes selon l’OMS de 2016

Figure 4 : Courbe de SG – population globale (N=91)

Figure 5 : Courbe de SSR – population globale (N=91)

Figure 6 : Courbe de SSRL– population globale (N=91)

Figure 7 : Courbe de SG en fonction du grade

Figure 8 : Courbe de SSR en fonction du grade

Figure 9 : Courbe de SG selon l’âge – population globale (N=91)

Figure 10 : Courbe de SG selon le délai entre les deux irradiations – population globale (N=91)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères RANO

Tableau 2 : Description des caractéristiques cliniques et tumorales

Tableau 3 : Prise en charge chirurgicale initiale

Tableau 4 : Description des doses de radiothérapie conventionnelle initiale

Tableau 5 : Nombre de lignes de chimiothérapie et de chirurgie avant la réirradiation

Tableau 6 : Description de la récurrence et modalités techniques de la réirradiation

Tableau 7 : Description des chimiothérapies pendant la réirradiation

Tableau 8 : Toxicités aiguës et tardives de la réirradiation

Tableau 9 : Traitements postérieurs à la réirradiation

Tableau 10 : Facteurs pronostics de la survie globale – population globale (N=91)

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Grades des toxicités selon CTCAE version 4.03

LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ASCO : American Society of Clinical Oncology
- ASTRO : American Society for Radiation Oncology
- BED : Dose Biologique Efficace
- BMDC : Bone Marrow Derived Cells
- CBTRUS : Central Brain Tumor Registry of United-States
- CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events
- DRR : Digitally Reconstructed Radiography
- EMEA : European Medicines Agency
- EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- EQD₂ : Dose équivalente en 2 Gray par fraction
- ESTRO : European Society for Radiotherapy and Oncology
- FDA : Food and Drug Administration
- FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery
- FSRT : Fractionated Stereotactic Radiation Therapy
- GBM : Glioblastome
- GTV : Gross Tumor Volume
- Gy : Gray
- IDH : Isocitrate déshydrogénase
- IK : Indice de Karnofsky
- IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy
- IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
- MGMT : Méthyl-Guanine-Méthyl-Transférase

- MLC : Multileaf collimators
- MLQ : Modèle Linéaire Quadratique
- MV : MégaVolt
- NCIC : National Cancer Information Center
- NOS : Not Otherwise Specified
- TPSNC : Tumeur Primitive du Système Nerveux Central
- OMS : Organisme Mondial de la Santé
- PCV : Procarbazine-Lomustine-Vincristine
- PTV : Planning Target Volume
- RANO : Response Assesment in Neuro Oncology
- RCP : Réunion de Concertation pluridisciplinaire
- RTOG : Radiation Therapy Oncology Group
- SG : Survie globale
- SSP : Survie Sans Progression
- SRS : Stereotactic Radiosurgery
- SSR : Survie Sans Récidive
- SSRL : Survie sans Récidive Locale
- TEP : Tomographie par émission de positons
- TMZ : Témzolomide
- VEGF : Vascular Epithelial Growth Factor
- VMAT : Volumetric ArcTherapy

1. Introduction

Les tumeurs primitives du système nerveux central (TPSNCs) représentent un groupe hétérogène d'entités anatomopathologiques avec plus de 140 types et sous-types décrits dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2007 [1].

Les gliomes constituent un des groupes de TPSNCs les plus fréquents chez l'adulte, après les méningiomes dans les données américaines [2], [3].

Il existe plusieurs sous-types de gliomes qui sont de pronostic différent. Ils sont ordonnés en classes croissantes de malignités ou « grades » selon différentes classifications. Le glioblastome (GBM), ou gliome de grade IV selon la classification de l'OMS, [3] constitue le plus fréquent et le plus sévère des gliomes [1,4].

2. Épidémiologie

2.1 Données d'incidence, de prévalence et de survie

Les données épidémiologiques relatives aux TPSNCs sont rares. L'hétérogénéité de ces tumeurs, le nombre important de sous-types histologiques, la diversité des classifications neuropathologiques, la difficulté d'homogénéisation des diagnostics, rendent l'obtention de données exhaustives et homogènes difficile.

Une augmentation de l'incidence annuelle des TPSNCs a été identifiée dans les pays industrialisés. Ceci est dû « au vieillissement de la population » et à l'amélioration de l'accès aux soins [4].

Parmi les tumeurs neuro-épithéliales, les gliomes représentent la majorité des cas, avec environ 4000 cas par an et un taux d'incidence de 6,03 pour 100 000 personnes. Le taux est plus élevé chez les hommes (7,16 pour 100 000 années-personnes) que chez les femmes (5,06 pour 100 000 années-personnes) [5].

Les GBMs représentent 16 % de toutes les TPSNCs et 50 % des gliomes diffus avec un taux d'incidence de 3,19 sur 100 000 années-personnes dans le dernier rapport du Central Brain Tumor Registry of United-States (CBTRUS) (Figure 1). Leur incidence augmente avec l'âge, les taux les plus élevés étant observés entre 75 et 84 ans. Ils sont 1,6 fois plus fréquents chez les hommes et deux à trois fois plus fréquents chez les Blancs que chez les groupes de race Noire ou Asiatique [3].

Les gliomes anaplasiques ou de grade III selon la classification de l'OMS de 2007 surviennent en moyenne chez l'adulte autour de 45 ans et représentent environ 20 % des cas de gliomes selon le recensement national des tumeurs primitives du système nerveux central. Leur incidence annuelle se situe aux environs de 0.626 cas /100 000 habitants chez l'adulte [2], [6].

Les gliomes de grade II représentent approximativement 15 % des gliomes (incidence de l'ordre de 1/100 000 habitants par an et affectent essentiellement les patients jeunes (médiane aux alentours de 40 ans) [2].

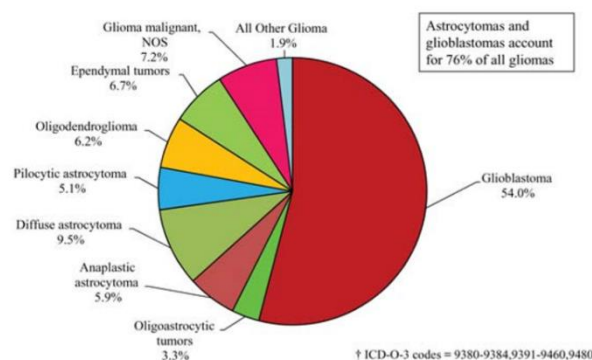


Figure 1 : Distribution des gliomes aux Etats-Unis selon les données du CBTRUS (N= 90 828)

En 2010, le nombre de décès estimés était de 2 940, soit 2 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de survie relatifs estimés à 5 et à 10 ans pour les tumeurs malignes du cerveau et du système nerveux central, sont évalués à respectivement 33,8 % et 28 %. Cependant, il existe une grande variation dans les estimations de survie en fonction de l'histologie de la tumeur, avec par exemple un taux de survie à 5 ans de 94 % pour les astrocytomes pilocytaires mais inférieurs à 5 % pour les GBMs [3].

2.2 Facteurs de risque extrinsèques et intrinsèques

La cause des GBMs, comme des gliomes en général, est à ce jour inconnue, en dehors de quelques rares cas [5]. Une exposition aux radiations ionisantes est à l'heure actuelle le seul facteur de risque environnemental connu [7].

Il existe en revanche des facteurs génétiques de prédisposition aux gliomes, tels que la neurofibromatose de type 1 et de type 2, le syndrome de Li Fraumeni, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Turcot ou le syndrome de Cowden. Cependant, ces syndromes génétiques n'expliquent que moins de 1 % de l'ensemble des gliomes [8]. A côté de ces syndromes avec mutation génique identifiée, des travaux ont cherché à identifier un polymorphisme génétique dans différents systèmes (métabolisme des toxiques, systèmes de réparation de l'ADN...). Les résultats sont variables et attendent confirmation [4].

3. Données biologiques

3.1 Données anatomopathologiques, classification de l'OMS de 2007

Les gliomes peuvent provenir de cellules souches neurales [8], de cellules progénitrices [9] ou de cellules neurales matures dé-différenciées [10]. Ils peuvent se développer « de novo » (GBM primaire) ou être issus de l'évolution de gliomes de plus bas grade (GBM secondaire), ces deux entités partageant certaines caractéristiques morphologiques et moléculaires mais se distinguant par d'autres [11], [12].

La classification de l'OMS de 2007 distingue les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les tumeurs mixtes oligoastrocytaires, en se basant sur les similarités morphologiques entre les cellules tumorales et les cellules gliales matures normales [1].

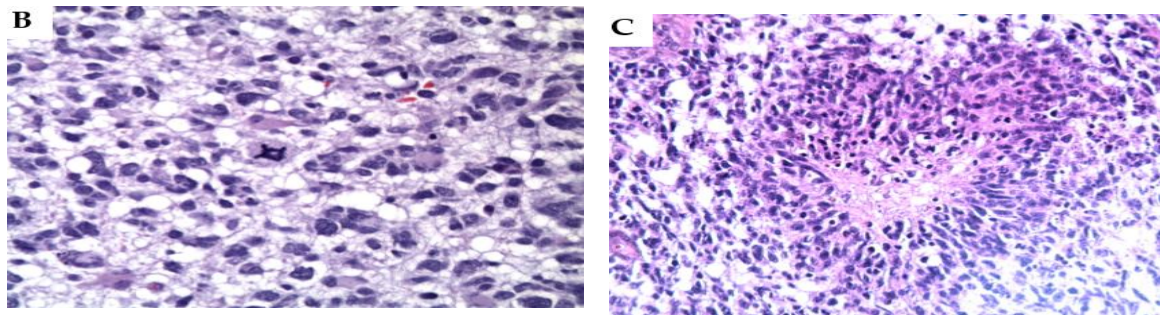
Les GBMs se présentent macroscopiquement comme une tumeur infiltrante, mal limitée, comportant une partie charnue et une zone centrale nécrotique. Ce sont des astrocytomes diffus de grade IV selon la classification de l'OMS, caractérisés microscopiquement par une faible différenciation, une densité cellulaire élevée, la présence d'atypies cytonucléaires marquées, une importante activité mitotique et l'existence de nécrose ainsi qu'une prolifération vasculaire (Figure 2).

Figure 2 : Glioblastome, aspect microscopique

A : atypies cytonucléaires,

B : activité mitotique,

C : foyers de micro-nécrose avec agencement palissadique des cellules tumorales en périphérie de la nécrose.



Cette classification neuro-pathologique présente des limitations. Tout d'abord, il a été démontré que les variabilités inter- et intra-observateurs étaient importantes [13].

Par ailleurs, dans le cadre de biopsies chirurgicales, il persiste un risque de sous-cotation du grade tumoral [14]. En effet, les gliomes de grade II sont des tumeurs hétérogènes, avec des possibles foyers de « transformation maligne » au sein de la tumeur, qui peuvent ne pas être intéressés par la biopsie.

De même, l'infiltration tumorale à la périphérie d'un GBM peut revêtir les caractéristiques d'un gliome de grade II.

Enfin, cette classification ne reconnaît pas clairement l'existence d'un continuum entre les gliomes de grade II et III. Le nombre, le volume et la répartition spatiale des foyers de transformation maligne potentiels ne sont pas pris en compte. Ceci explique pourquoi l'examen neuro-pathologique morphologique se doit d'être combiné à l'étude des caractéristiques moléculaires.

3.2 Données moléculaires

La nouvelle classification de l'OMS des gliomes, éditée en 2016, intègre l'analyse des nouvelles modifications moléculaires et génomiques connues dans les gliomes à la classification de l'OMS de 2007. Elle définit ainsi des groupes diagnostiques plus homogènes en termes de pronostic et de valeur prédictive à un traitement [15]. Trois principaux biomarqueurs pronostiques ont été identifiés :

- La codélétion des chromosomes 1p/19q : perte concomitante du bras court du chromosome 1 et du bras long du chromosome 19, liée à une translocation déséquilibrée.
- La mutation du gène IDH1 ou IDH2 (Isocitrate Deshydrogénase), codant pour une enzyme du cycle de Krebs.
- Le statut de méthylation du promoteur du gène MGMT (Méthyl-Guanine-Méthyl-Transférase) codant pour une enzyme de réparation de l'ADN.

Leur présence est associée de façon indépendante à une évolution pronostique plus favorable et est également prédictive dans certaines configurations thérapeutiques d'une meilleure chimio-sensibilité.

3.3 Spécificités de la classification de l'OMS de 2016 :

Les GBMs sont désormais subdivisés en 3 catégories :

- IDH sauvage ou wildtype (environ 90 % des cas) : correspondant plus fréquemment aux GBMs primaires ou de novo et prédominant chez les sujets âgés de plus de 55 ans.
- IDH muté (environ 10 % des cas) : correspondant le plus souvent aux GBMs secondaires et survenant préférentiellement chez des sujets plus jeunes avec un antécédent de gliome de grade inférieur.
- NOS (Not Otherwise Specified) : diagnostic réservé aux tumeurs pour lesquelles la détermination du statut IDH ne peut être réalisée.

Les astrocytomes de grade II (ou diffus) et les astrocytomes de grade III (ou anaplasiques) sont également divisés en 3 catégories selon leur statut IDH.

Le diagnostic d'oligodendrogliome de grade II ou III requiert à présent la confirmation combinée d'une mutation IDH et d'une codélétion 1p19q. En cas d'impossibilité à conduire les

tests moléculaires adéquats ou de résultats non concluants, le diagnostic d'oligodendrogliome de type NOS peut être retenu dans les cas exceptionnels où des caractéristiques histologiques typiques d'oligodendrogliome sont retrouvées.

La classification OMS 2016 recommande fortement d'éviter le diagnostic d'oligoastrocytome dans la mesure où quasiment toutes les tumeurs comportant des signatures histologiques astrocytaires ou oligodendrogiales peuvent être classées soit en astrocytomes, soit en oligodendrogliomes par le biais des tests génétiques (Figure 3).

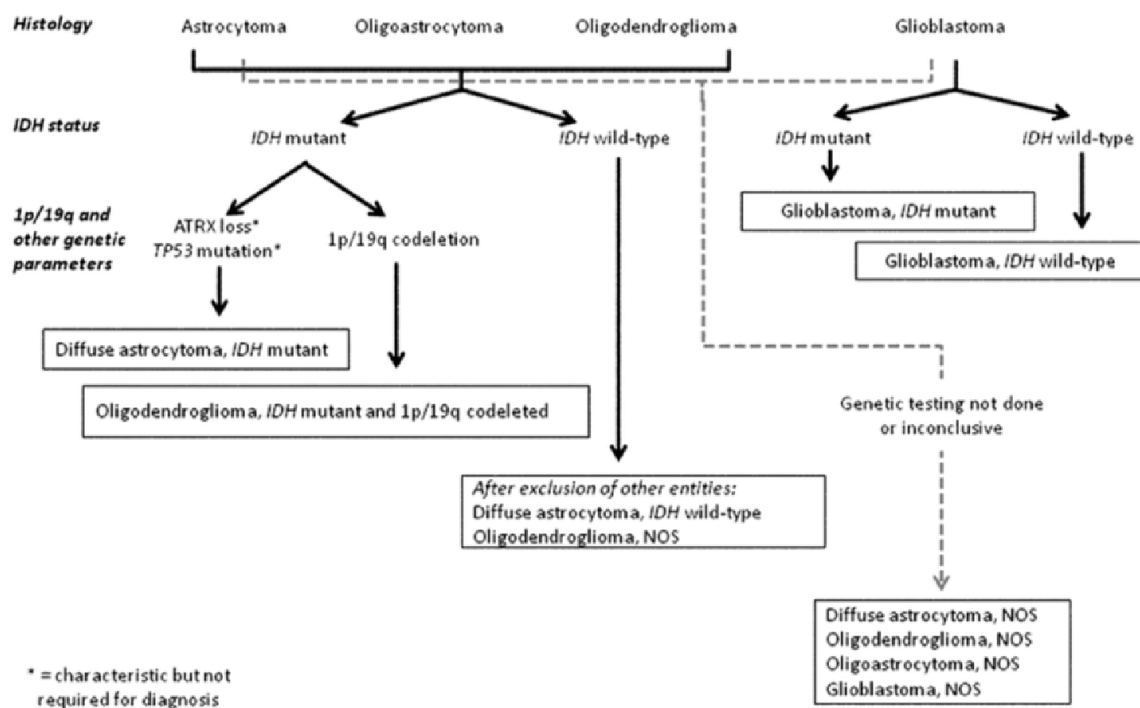


Figure 3 : Nouvelle classification des gliomes selon l'OMS de 2016

4. Neuroimagerie :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est supérieure à la tomodensitométrie qui reste un examen de débrouillage dans l'évaluation diagnostique des gliomes.

Si une tumeur cérébrale est suspectée, l'IRM cérébrale devra comporter : des séquences T1 avant, puis après injection de produit de contraste (Gadolinium), des séquences T2 et T2 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), avec exploration des 3 plans de l'espace. A cette imagerie de base, peuvent être associées : une IRM de perfusion et de perméabilité, une IRM de diffusion, une spectroscopie IRM.

5. Traitement de première ligne :

La prise en charge thérapeutique des gliomes doit être guidée par la classification de l'OMS de 2016.

5.1 Prise en charge des gliomes de grade II

Les options thérapeutiques proposées pour les gliomes de grade II comprennent la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

La chirurgie la plus maximaliste est le premier traitement envisagé en raison de son impact positif sur la survie. En cas de tumeurs inopérables, à haut risque, et/ou évolutif, et/ou avec comitialité réfractaire il faudra proposer une radiothérapie associée à une chimiothérapie adjuvante par PCV (Procarbazine-Lomustine-Vincristine), dans la mesure où elle confère un bénéfice significatif en survie globale (SG) comparativement à la radiothérapie seule à la dose totale de 54 Gy. Ce bénéfice est plus net en cas de tumeurs IDH-mutés. Si le gliome diffus de bas grade est de faible risque évolutif et peu symptomatique, une surveillance clinico-radiologique est habituellement proposée [16].

5.2 Prise en charge des gliomes de grade III

Historiquement, la prise en charge standard des gliomes de grade III était la radiothérapie seule (50,4-54 Gy en 30-33 fractions de 1,8-2 Gy).

Depuis les résultats des essais du RTOG-9402 et de l'EORTC-26951, pour les patients avec présence d'une codélétion 1p19q, l'adjonction à la radiothérapie d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante par PCV permet d'obtenir un doublement de la médiane de SG à environ 14-16 ans, compatible ainsi avec des projets de vie [17] [18].

Les résultats intermédiaires de l'essai de phase III multicentrique CATNON (EORTC-26053) concernant les gliomes non codelétés 1p19q suggèrent un bénéfice à l'adjonction de témozolomide

(TMZ) après la radiothérapie seule ou après la radio-chimiothérapie concomitante [19].

5.3 Prise en charge des glioblastomes

Les GBMs ont un pronostic très sombre malgré un traitement combinant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Le protocole STUPP, associant une radio-chimiothérapie concomitante, est actuellement toujours le traitement standard depuis 2005 chez les patients de moins de 70 ans avec un score de Karnofsky ≥ 70 %.

Il associe une radiothérapie à dose de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy, 5 jours sur 7 et du TMZ à dose de 75 mg/m² de surface corporelle, 7 jours par semaine du premier au dernier jour de la radiothérapie. Un mois après la fin de la radio-chimiothérapie, le patient poursuit une chimiothérapie seule par TMZ en adjuvant pour 6 cycles à la dose de 150 à 200 mg/m²/jour, 5 jours sur 28. Dans cet essai de phase III (EORTC 26981/22981-NCIC 2005), les patients qui bénéficiaient de cette stratégie avaient une survie médiane de 14,6 mois versus 12,1 mois dans le bras radiothérapie seule. Sa particularité est l'apparition de longs survivants avec 9,8 % d'entre eux qui étaient encore vivants après 5 ans contre 1,9 % dans le groupe de patients traités par radiothérapie seule [20]. La méthylation du promoteur MGMT confère une meilleure sensibilité à la chimiothérapie et est un facteur pronostique et prédictif de la réponse au TMZ [21], [22].

Chez le sujet âgé ou avec Index de Karnofsky ≥ 70 % (IK ≥ 70 %), l'essai clinique NCIC-EORTC a montré que l'association radiothérapie à la dose de 40 Gy en 15 fractions à du TMZ en concomitant et adjuvant, allongeait la survie sans progression et la survie globale de 9,3 mois versus 7,6 mois [23].

6. Surveillance

La récurrence est inéluctable et survient majoritairement dans la zone d'irradiation. Afin de la dépister, une surveillance clinique et radiologique est mise en place. Les critères RANO (Response Assessment in Neuro Oncology) récemment publiés doivent être préférentiellement utilisés pour l'évaluation de la réponse aux traitements [24]. Ces critères sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous :

Résumé des critères RANO				
Critères	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Progression
Prise de gadolinium	Absence	Diminution supérieure ou égale 50 %	Régression de moins de 50 % ou progression de moins de 25%	Augmentation de plus de 25 % ^[1]
T2/Flair	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Augmentation% ^[1]
Nouvelle(s) lésion(s)	Absence	Absence	Absence	Absence
Stéroïdes	Absence	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Non applicable ^[2]
Statut clinique	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Altéré ^[1]
Nécessité pour réponse	Tous	Tous	Tous	Tous ^[1]

Tableau 1 : Critères RANO

L'apparition d'une prise de contraste en IRM après irradiation pose le problème du diagnostic différentiel entre une récurrence tumorale et une radionécrose induite par le traitement. Bien que le mécanisme des lésions radio-induites ne soit pas complètement élucidé, il est admis que l'atteinte initiale est vasculaire, suivie de lésions gliales et neuronales. Il s'y associe des modifications du système enzymatique et des mécanismes immunologiques. Ces lésions s'observent de quelques mois à quelques années après la fin de la radiothérapie et sont généralement irréversibles et progressives avec une fréquence entre 3 et 24 % selon les séries pour les GBMs.

La décision diagnostique est importante car en résultent des attitudes thérapeutiques radicalement différentes. La biopsie stéréotaxique est l'une des procédures qui permet d'apporter du matériel anatomopathologique et, par conséquent, un diagnostic fiable, mais reste un acte invasif. Les techniques d'IRM multimodale avec les séquences de perfusion et la spectrométrie améliorent la sensibilité et la spécificité de l'examen [25]. La tomographie par émission de positons (TEP) à la 18F-FDOPA apporte un complément pertinent à l'IRM multimodale [26].

7. Traitement de la récurrence

Malgré l'amélioration des thérapies de première ligne, la majorité des patients vont présenter une récurrence.

Le traitement de la récurrence d'un gliome dépend de nombreux facteurs tels que l'âge du patient, l'indice de performance (IK ou Score OMS), les caractéristiques tumorales à l'IRM, son caractère localisé ou diffus, sa topographie en zone fonctionnelle ou non, la réponse au traitement initial et le délai entre le 1^{er} temps thérapeutique et la récurrence.

Il n'existe pas de traitement standard de deuxième ligne et peu d'essais randomisés sont disponibles. Le traitement peut faire appel à une nouvelle résection chirurgicale, une réirradiation, une thérapie systémique ou une combinaison de ces traitements.

7.1 Chirurgie de la récurrence

Lorsqu'elle est réalisable, une nouvelle exérèse chirurgicale doit être proposée, en dépit du nombre limité de données permettant de suggérer les avantages d'une chirurgie répétée. De plus, une très faible minorité de patients est éligible à cette approche [27].

7.2 Traitement systémique de la récurrence

Dans la plupart des cas, c'est un traitement systémique qui est privilégié. En plus du TMZ, les nitrosourées (carmustine, lomustine, fotémustine...) soit en monothérapie, soit en combinaison peuvent être envisagées. Les dérivés de platine et l'irinotécan peuvent également être considérés en raison de leur bonne pénétration de la barrière hémato-encéphalique. Le bévacizumab, un anticorps monoclonal qui cible directement le VEGF (Vascular Epithelial Growth Factor) est la molécule la plus étudiée et utilisée en clinique. Elle a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la Food Drug and Administration (FDA) mais pas de l'European Medicines Agency (EMA), basée sur des taux de réponse importants observés dans des séries de patients de l'ordre de 38 à 57 % mais sans amélioration de la survie globale, que la molécule soit utilisée en première ligne ou en situation de récurrence, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie [28]–[30].

De nouvelles approches, telles que la modulation du système immunitaire ou les vaccins sont en cours d'évaluation.

7.3 Radiothérapie de la récurrence

7.3.1 *Enjeux de la radiothérapie de la récurrence :*

La plupart des gliomes récidivent en zone irradiée dans un rayon de 2 cm autour de la tumeur initiale [31].

On entend par réirradiation qu'au moins une partie du volume ayant reçu une dose tumoricide est comprise dans le volume à réirradier.

Du fait de la nature infiltrative des gliomes, de sa possible proximité avec des structures cérébrales fonctionnelles et de sa radiorésistance, la réirradiation a longtemps eu « mauvaise réputation » étant donné la crainte d'augmenter de manière inacceptable les complications neurologiques et de l'absence d'effet-dose démontré au-delà du seuil de 60 Gy en primo-irradiation.

Les données actuelles de la littérature sur les réirradiations concernent dans la grande majorité des cas, des séries rétrospectives, unicentriques de faibles effectifs illustrant la grande diversité des techniques utilisées : curiethérapie, radiothérapie conventionnelle, radiochirurgie stéréotaxique (SRS : Stereotactic radiosurgery), ou la radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FSRT : Fractionated Stereotactic Radiation Therapy) [32].

La SRS ou radiochirurgie permet de délivrer une dose élevée en une seule fraction. En cas de radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée ou FSRT, la dose délivrée est divisée en plusieurs fractions à haute dose.

7.3.2 *Intérêt technique de la radiothérapie stéréotaxique :*

La radiothérapie stéréotaxique représente l'ensemble des techniques de radiothérapie externe, utilisant des appareils d'irradiation avec équipements dédiés permettant de délivrer sur le volume tumoral d'intérêt, des doses ablatives (>5 Gy) de précision d'ordre millimétrique en utilisant de multiples mini faisceaux, en règle générale non coplanaires, pouvant autoriser une réirradiation cérébrale du fait d'un haut gradient de dose garantissant une meilleure épargne des tissus sains environnants à la tumeur, comparativement aux techniques standards.

Bien que le recul soit encore faible et que les incertitudes persistent, notamment sur le plan radiobiologique en raison de l'hypofractionnement, les résultats en termes de contrôle local et tolérance des tissus sains sont prometteurs.

Il existe deux grandes familles d'équipement :

- Les appareils dédiés à la stéréotaxie :
 - Le Cyberknife® (Accuray) se compose d'un accélérateur linéaire miniaturisé de haute énergie (6 MV « MégaVolt »), fixé sur un bras robotisé disposant de 6 degrés de liberté. Il peut être équipé de 3 systèmes de collimation (cône circulaire, collimateur Iris ou Mini-MLC « multileaf collimators »). La précision du repositionnement du bras est de l'ordre de 0,2 mm. Le système dispose d'une méthode de suivi permettant un repositionnement en fonction des mouvements de la cible. Ce suivi s'effectue à l'aide de 2 tubes à rayons X, fixés au plafond de chaque côté, avec un angle de 45° par rapport à l'horizontale. Deux détecteurs au silicium amorphe sont intégrés au sol. À intervalles réguliers, des clichés radiologiques sont réalisés avec fusion d'images à partir des repères osseux du crâne pour les cibles intracrâniennes et les DRR (Digitally Reconstructed Radiography). À partir des décalages mesurés, le bras robotisé se déplace permettant un suivi de la cible durant la délivrance du traitement.
 - Gammaknife® (Elekta) est un système d'irradiation réservé aux cibles intracrâniennes exclusives dont les faisceaux convergent vers un foyer unique et utilise des sources de Cobalt-60 principalement. Cette irradiation est du domaine de la neurochirurgie même si les nouveaux équipements intègrent des masques et non plus seulement des masques invasifs.

- Les appareils adaptés à la stéréotaxie :

Ce sont des accélérateurs conventionnels avec ajout d'éléments spécifiques à la radiothérapie stéréotaxique : collimateurs circulaires ou micro-MLC additionnels.

7.3.3 *Modèle linéaire-quadratique :*

Le modèle linéaire quadratique (MLQ) permet la prévision de la réponse thérapeutique et le calcul des doses équivalentes.

Ce rapport est issu de la modélisation mathématique des courbes de survie cellulaire après irradiation in vivo. Chaque tissu est caractérisé par un rapport α/β qui schématiquement est un reflet de sa « radiosensibilité » au fractionnement. L'épaulement (traduisant la moindre efficacité des faibles doses par rapport aux doses plus élevées) justifie le recours à un polynôme du second degré pour décrire la courbe de survie : un terme α proportionnel à la dose et un

terme β proportionnel au carré de la dose, d'où la dénomination de MLQ. Les réponses précoces des tissus sains et celles des tissus tumoraux sont peu sensibles au fractionnement ($\alpha/\beta > 10$ Gy). En revanche, les réponses tardives des tissus sains sont sensibles au fractionnement ($\alpha/\beta < 10$ Gy).

Le MLQ est valide pour des doses par fraction entre 1 et 8-10 Gy, au-delà son application est plus discutée. Lors de l'étude des conséquences des radiations ionisantes comme la cytotoxicité et les dommages vasculaires, le MLQ surestime le premier et sous-estime le second. De ce fait, la courbe de survie obtenue est la résultante mathématique de l'ensemble des effets radiobiologiques, la mort cellulaire immédiate, la mort cellulaire par lésions sublétales, mais la mort vasculaire n'est pas clairement prise en compte dans le MLQ. Or, lors de l'utilisation de doses ablatives, les altérations vasculaires seraient les plus importantes.

7.4 Radiothérapie stéréotaxique de la récurrence, rationnel de l'étude

Lorsque les récurrences sont de faibles volumes, une FSRT et/ou une SRS peuvent s'envisager. La FSRT est souvent préférée lorsque le volume cible est jugé trop important pour la SRS ou lorsque les contraintes tissulaires à fraction unique ne peuvent pas être satisfaites en raison d'une proximité à une structure critique.

En 2016, l'ASTRO (American Society for Radiation Oncology) a publié des recommandations : « La FSRT semble donner des résultats prometteurs par rapport à la chimiothérapie, avec une survie médiane après réirradiation généralement de 8 à 12 mois. Cette réirradiation peut entraîner une radionécrose. Plusieurs premières études de SRS ont signalé des taux élevés de complications tardives nécessitant une réintervention (20 à 40 %). Par rapport à la SRS, la FSRT peut offrir un risque plus faible, bien qu'aucune comparaison randomisée ne soit disponible » [34].

En 2017, l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) dans ses recommandations a également suggéré qu'une réirradiation pouvait être envisagée, bien qu'aucun essai de phase III n'ait encore été rapporté pour fournir des recommandations détaillées de dose ou volume optimal [35].

C'est dans ce contexte que nous avons souhaité analyser la survie et les facteurs pronostiques de patients traités par FSRT pour une récurrence de gliomes dans plusieurs centres de radiothérapie français.

Chapitre II : Survie et facteurs pronostiques des patients en récurrence de gliomes traités par radiothérapie stéréotaxique fractionnée : Résultats d'une étude rétrospective multicentrique française

1. Introduction

Nous avons vu que la récurrence des gliomes est un phénomène quasiment inéluctable. Cette récurrence survient dans 80 % des cas dans les 2 cm autour de la lésion initiale, principalement en territoire irradié.

Devant une récurrence, le traitement n'est pas standardisé et peut consister en une nouvelle résection chirurgicale, une reprise de traitement systémique, une réirradiation, une association de ces traitements, des soins de supports ou l'inclusion dans des essais thérapeutiques.

L'intervention chirurgicale est limitée par le caractère infiltrant de la tumeur gliale et ne peut être proposée en cas de présentation sous une forme multifocale ou bien d'atteinte de zones fonctionnelles. Ainsi, une nouvelle résection est possible chez moins de 50 % des patients [36].

Concernant le traitement systémique, malgré les progrès de la première ligne en particulier dans la détection de signatures moléculaires, les traitements systémiques à la récurrence offrent des bénéfices modestes : SG estimée entre 7,1 mois et 9,6 mois pour les GBMs [27].

Actuellement, les publications sur les réirradiations de gliomes concernent principalement des séries rétrospectives unicentriques, avec peu de données randomisées ou prospectives. Elles suggèrent que la réirradiation est sûre, globalement bien tolérée, avec une SG de 6-15 mois après réirradiation et une survie sans progression (SSP) de 4-10 mois [37].

Néanmoins, les données cliniques individuelles et les caractéristiques tumorales doivent être analysées pour estimer le pronostic et proposer le traitement le plus adapté.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons collecté rétrospectivement les informations médicales et dosimétriques de patients traités en radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour une récurrence de leur gliome dans 4 centres de radiothérapie français (Lille, Reims, Dijon, Amiens).

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la survie globale (SG) après réirradiation, la survie sans récurrence (SSR), la survie sans récurrence locale (SSRL) et d'identifier des facteurs pronostiques.

2. Matériels et Méthodes

2.1 Critères d'inclusion, critères d'exclusion et évaluation de la récurrence

Dans le cadre réglementaire hors loi Jardé, et selon la méthodologie de référence MR-003, nous avons obtenu dans chaque ville et pour chaque patient encore vivant la « non-opposition » à la participation à l'étude et à l'utilisation de leurs données personnelles consignées dans les dossiers médicaux.

Les données médicales ont été collectées rétrospectivement à partir des 4 centres : Le Centre Oscar Lambret à Lille, la Clinique Courlancy de Reims, le Centre Georges François Leclerc à Dijon et le CHU Amiens-Picardie.

Nous avons identifié tous les patients traités par FSRT de :

- Janvier 2010 à Juin 2017 au Centre Oscar Lambret,
- Février 2014 à Juin 2017 à la Clinique Courlancy,
- Mars 2012 à Mars 2017 au Centre Georges François Leclerc,
- Février 2016 à Juin 2017 au CHU Amiens-Picardie.

Les critères d'inclusion étaient :

- Tout patient âgé de 18 ans ou plus,
- Avec un diagnostic de gliome (grade II, III ou IV) prouvé histologiquement,
- Ayant reçu un premier traitement de radiothérapie à dose standard avec ou sans chimiothérapie,
- Dont le diagnostic de progression ou récurrence a été confirmé par une IRM cérébrale,
- Traité par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, avec ou sans traitement systémique concomitant ou adjuvant ou exérèse chirurgicale au préalable,
- Avec validation de la décision de réirradiation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de neuro-oncologie.

Les critères d'exclusion étaient :

- Une autre technique de radiothérapie : SRS, fractionnement conventionnel,
- Une dose totale inférieure à 30 Gy,
- Les grades I,
- Ou la non obtention de la « non-opposition » par les patients encore vivants.

Les caractéristiques initiales des patients, de la tumeur et du premier traitement ont été reportées. Au moment de la réirradiation, les nouvelles caractéristiques cliniques, le nombre de lignes de chimiothérapie dans l'intervalle, l'utilisation du bévacicumab, le nombre de chirurgie, la taille et la topographie de la récurrence ainsi que les données dosimétriques ont été recueillis.

Les récurrences avaient été classées « dans les champs » si plus de 95 % du volume de la récurrence était couvert par l'isodose 95 % de la prescription initiale, comme « marginale » si entre 20 % et 95 % du volume était contenu dans l'isodose 95 % et « hors-champs » si moins de 20 % du volume est contenu dans l'isodose de prescription 95 %.

2.2 Evaluation de la réponse après la réirradiation et des toxicités

La progression tumorale après réirradiation a été diagnostiquée par IRM cérébrale selon les critères RANO à une fréquence déterminée par les centres référents, généralement tous les 3 mois. Les toxicités ont été rapportées selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria Adverse Events) version 4.03 (Annexe 1).

2.3 Modalités de réirradiation selon les centres

Au Centre Oscar Lambret, les patients ont été traités à l'appareil Cyberknife® (Accuray, Sunnyvale, CA) avec système de tracking 6D skull.

A la Clinique Courlancy, une réirradiation en VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) a été employée utilisant un accélérateur linéaire type Novalis TX™ (Varian, Palo Alto, CA) avec système Frameless et système de repositionnement quotidien exacTRAC (BrainLAB, Munich, Germany).

Au Centre Georges François Leclerc, l'équipement a changé durant le suivi, avec initialement une technique dite en IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) en champs fixes, puis une technique VMAT (Volumetric ArcTherapy) avec des accélérateurs linéaires de chez Varian (Varian Medical System, Palo Alto, CA) : Trilogy® avec système de repositionnement SonArray et système Bite Block, puis un Novalis TX™ avec masque BrainLAB et système de repositionnement exactRAC.

Au CHU Amiens Picardie, l'appareil dédié à la réirradiation était le Cyberknife ® (Accuray, Sunnyvale, CA) avec système de tracking 6D skull.

Tous les patients ont été immobilisés et scannés avec un masque thermoformé dédié aux traitements de stéréotaxie cérébrale.

Pour la délinéation des volumes cibles, une IRM de fusion et le scanner de simulation en coupes fines ont été fusionnés. Le Gross Tumor Volume (GTV) a été défini en utilisant les séquences T1 avec Gadolinium, l'œdème FLAIR n'a pas été inclus dans les volumes cibles.

Le Planning Target Volume (PTV) correspondait au GTV plus une marge définie par chaque centre de radiothérapie :

- 1 mm au Centre Oscar Lambret,
- 0 à 5 mm à la Clinique Courlancy,
- 2 à 3 mm au Centre Georges François Leclerc,
- 0 mm au CHU Amiens-Picardie.

La dose totale délivrée, le fractionnement, l'étalement et l'isodose périphérique de prescription étaient également différents selon les centres. Une dosimétrie totalisatrice était réalisée systématiquement avec respect des seuils de dose cumulative aux principaux organes à risque (chiasma, nerfs optiques, tronc cérébral et moelle épinière).

2.4 Statistiques

Les caractéristiques cliniques et dosimétriques ont été décrites avec les méthodes classiques de la statistique descriptive. Les variables quantitatives ont été résumées sous forme de moyennes, écart-types, médianes et extrêmes. Les variables qualitatives sont présentées sous la forme de tableau de contingence avec la fréquence et le pourcentage par modalité.

Le critère de jugement principal était la SG calculée à partir de la date du début de la réirradiation jusqu'au décès toute cause. Les patients vivants aux dernières nouvelles ont été censurés à cette date.

La SSR a été calculée du début de la FSRT jusqu'à la première récurrence cérébrale locale ou à distance ou décès toute cause. La date de récurrence après FSRT a été définie comme la date de mise en évidence d'une progression selon les critères RANO ou le décès. Les patients vivants sans récurrence aux dernières nouvelles ont été censurés à cette date.

La SSRL a été calculée à partir de la date de début de la FSRT jusqu'à la première récurrence locale sur le volume tumoral réirradié ou le décès toute cause. Les patients vivants sans récurrence locale aux dernières nouvelles ont été censurés à cette date.

Chez 4 patients, la date de récurrence étant manquante, nous avons donc décidé de pénaliser la réalité en considérant la récurrence à la date de fin de la SBRT.

La SG, la SSR et la SSRL ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier. Pour chaque type de survie, la médiane et son intervalle de confiance à 95 % ont été précisés, ainsi que le taux à un an.

L'étude des facteurs pronostiques de la SG a été réalisée au moyen d'un modèle de Cox après vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques. Dans un premier temps, un modèle univarié a été établi pour chaque facteur étudié. Dans un second temps, les facteurs significatifs au seuil de $P=0,10$ en univarié ont été testés dans un même modèle multivarié step-by-step descendant. Ceci a été possible car le nombre d'événements a été suffisant (règle de Harrel : 10 événements par facteur pronostique). Le logiciel utilisé était Stata v15.0.

3. Résultats

3.1 Patients et caractéristiques tumorales :

Les caractéristiques initiales sont résumées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Caractéristiques (N=91)	n	%
Centre		
Amiens	6	6 %
Lille	30	33 %
Reims	28	31 %
Dijon	27	30 %
Sexe		
Femme	35	38 %
Homme	56	62 %
Âge à la FSRT		
Médiane - (Rang)	53	(25 ; 82)
Moyenne - écart-type	53,2	14,8
Indice de Karnofsky à la FSRT		
60 %	2	2 %
70 %	13	14 %
80 %	21	23 %
90 %	39	43 %
100 %	16	18 %
Médiane - (Rang)	90 %	(60-100)
Moyenne - écart-type	86 %	14,1
Score OMS à la FSRT		
0	37	41 %
1	47	52 %
2	7	8 %
Symptomatique à la FSRT	52	57 %
Grade initial		
Grade II	19	21 %
Grade III	22	24 %
Grade IV	50	55 %
Grade FSRT		
Grade II	3	3 %
Grade III	33	36 %
Grade IV	55	61 %
Histologie FSRT		
Oligodendrogliome grade II	1	1 %
Oligoastrocytome grade II	2	2 %
Oligodendrogliome grade III	21	23 %
Oligoastrocytome grade III	4	4 %
Astrocytome grade III	8	9 %
Glioblastome	55	61 %

Transformation à la FSRT		
Pas de transformation	73	80 %
Biologie moléculaire		
Mutation IDH1	9/41	22 %
Codélétion 1p19q	8/22	36 %
Hyperméthylation MGMT	9/17	53 %

Tableau 2 : Description des caractéristiques cliniques et tumorales (N=91)

3.2 Traitements antérieurs à la réirradiation :

Lors de la prise en charge initiale, 68 patients ont eu une résection chirurgicale subtotale et 29 une résection partielle. Trois patients n'ont pas pu être éligibles à une chirurgie et ont subi une biopsie cérébrale stéréotaxique (Annexe 2).

Cinq patients avaient eu une implantation peropératoire de carmustine.

La dose médiane lors de la première irradiation était de 60 Gy (rang, 40-63), soit une dose biologique efficace (BED) de 72 Gy ($\alpha/\beta=10$) avec 71 % des patients suivant le protocole Stupp (Tableau 4).

Il faut noter également, que 13 % des patients avait reçu du bévacicumab lors de la première irradiation le plus souvent dans le cadre du protocole AVAGLIO.

Avant la réirradiation, les patients avaient reçu dans 82 % des cas, 1 à 2 lignes de chimiothérapie et avait été réopérés dans 27 % des cas avec un nombre médian de chirurgie de 1 (rang, 0-4) (Tableau 5).

Type de chirurgie initiale (N=91)	n	%
Biopsie stéréotaxique initiale	22/91	24 %
Biopsie stéréotaxique seule	3/91	3 %
Chirurgie complète	68/91	78 %
Chirurgie partielle	29/91	32 %

Tableau 3 : Prise en charge chirurgicale initiale

Caractéristiques (N=91)	n	%
Dose initiale de radiothérapie en Gray		
40	1	1 %
40,15	1	1 %
50	1	1 %
50,4	1	1 %
54	5	5 %
55	2	2 %
59,4	3	3 %
60	76	84 %
63	1	1 %
Protocole Stupp	65	71 %
Avastin + Stupp	12	13 %
Gliadel	5	5 %

Tableau 4 : Description des doses de radiothérapie conventionnelle initiale

Traitements avant FSRT (N=91)	n	%
Nombre de chirurgie avant FSRT		
Aucune	3	3 %
1	63	70 %
2	19	21 %
3	5	5 %
4	1	1 %
Nombre de lignes de chimiothérapie avant la FSRT		
Aucune	4	4 %
1	44	49 %
2	30	33 %
3	10	11 %
4	2	2 %
5	1	1 %

Tableau 5 : Nombre de lignes de chimiothérapie et de chirurgie avant la réirradiation

3.3 Description de la récurrence et modalités de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée :

Elles sont décrites ci-dessous dans le Tableau 6.

Caractéristiques (N=91)	n	%
Localisation de la récurrence traitée		
« Dans les champs »	67	74 %
« Marginale »	13	14 %
« En dehors des champs »	8	9 %
Non connue	3	3 %
Nombre de lésions traitées		
1	85	94 %
2	4	4 %
3	2	2 %
Chirurgie avant FSRT	10	11 %
Dose totale de FSRT		
Médiane - (Rang)	33	(30 ; 36)
Moyenne- écart type	33	2,8
Nombre de fractions		
3	14	15 %
4	7	8 %
5	14	15 %
6	28	31 %
8	1	1 %
9	26	29 %
10	1	1 %
Médiane - (Rang)	6	(3 ; 10)
Moyenne - écart type	6	2,2
Dose par fraction (Gy/fr)		
3	1	1 %
4	28	31 %
5	28	31 %
6	7	8 %
7	7	8 %
8.5	7	8 %
10	5	6 %
11	6	7 %
Médiane - (Rang)	5	(3 ; 11)
Moyenne - écart type	6	2,3
Etalement (jours)		
Médiane - (Rang)	12	(3 ; 36)
Moyenne - écart type	12,6	7,8
Nombre de fraction par semaine		
Un jour sur deux	57	63 %
Quotidien	34	37 %
Isodose de prescription		

Médiane - (Rang)	80	(59 ; 100)
Moyenne - écart type	80,1	9,6
Volume GTV (cc)		
Médiane - (Rang)	5,1	(0,1 ; 613)
Moyenne - écart type	15,2	65,5
<i>Manquant</i>	4	
Volume PTV (cc)		
Médiane - (Rang)	8,4	(0,5 ; 613)
Moyenne - écart type	22	67,2
<i>Manquant</i>	4	
Volume GTV total (cc)		
Médiane - (Rang)	5,2	(0,1 ; 613)
Moyenne - écart type	15,6	65,5
<i>Manquant</i>	4	
Volume PTV total (cc)		
Médiane - (Rang)	8,4	(0,5 ; 613)
Moyenne - écart type	22,8	67,2
<i>Manquant</i>	4	
Marges (mm)		
Médiane - (Rang)	1	(0 ; 5)
Moyenne - écart type	1,3	1,2
<i>Manquant</i>	2	
Dose minimum		
Médiane - (Rang)	30,6	(12,2 ; 68)
Moyenne - écart type	31,4	8
<i>Manquant</i>	5	
Dose maximum		
Médiane - (Rang)	41,5	(30,8 ; 105,5)
Moyenne - écart type	44,1	12,2
<i>Manquant</i>	5	
Dose moyenne		
Médiane - (Rang)	36,7	(26,8 ; 87,1)
Moyenne - écart type	38,6	9,8
<i>Manquant</i>	11	
BED		
Médiane - (Rang)	50,4	(39 ; 69,3)
Moyenne - écart type	52,2	7,9

Tableau 6 : Description de la récurrence et modalités techniques de la réirradiation

- Au Centre Oscar Lambret, le schéma de prescription de dose le plus utilisé était 36 Gy en 9 fractions (87 %), traitement un jour sur 2, sur l'isodose d'enveloppe moyenne de 87 % aux photons de 6 MV à l'appareil Cyberknife®. Les marges de PTV étaient de 1 mm. Cela correspondait à une dose biologique efficace (BED) de 84 Gy ($\alpha/\beta=3$) et 50,4 Gy pour un $\alpha/\beta=10$. En réirradiation dans le PTV initial, la BED cumulative était de 184 Gy ($\alpha/\beta=3$) et de 122,4 Gy ($\alpha/\beta=10$).
- A la Clinique Courlancy de Reims, plusieurs schémas de dose coexistaient dont 30 Gy en 3 fractions [BED=130 Gy ($\alpha/\beta=3$), BED=60 Gy ($\alpha/\beta=10$)] ; 34 Gy en 4 fractions [BED=130,3 Gy ($\alpha/\beta=3$), BED= 62,9 Gy ($\alpha/\beta=10$)] ; 35 Gy en 5 fractions [BED=116,7 Gy ($\alpha/\beta=3$), BED=59,5 Gy ($\alpha/\beta=10$)] à 26 % chacun ; 30 Gy en 5 fractions [BED=90Gy ($\alpha/\beta=3$), BED=48 Gy ($\alpha/\beta=10$)] à hauteur de 22 % avec une isodose moyenne de 70 % aux photons de 6 MV, 25 MV ou un mix des 2 énergies. Aucune marge n'était appliquée autour du GTV dans 64 % des cas mais pouvait aller jusqu' à 5 mm. Lors de la réirradiation dans le PTV initial, la BED cumulative variait de 230,3 Gy à 190 Gy pour un α/β faible et de 120 à 134,9 Gy pour un α/β élevé.
- Au Centre Georges Francois Leclerc, les radiothérapeutes prescrivait un schéma unique à la dose de 30 Gy en 6 fractions, avec BED à 80 ($\alpha/\beta=3$) et BED à 45 (α/β), un jour sur 2 sur une isodose périphérique moyenne de 80 % aux photons de 6 MV. Les patients ont été traités en IMRT à champs fixes pour 18 % d'entre eux, puis en technique VMAT. Les marges de PTV étaient de 2 à 3 mm. En cas de réirradiation, la BED cumulative était de 180 et 117 Gy pour des α/β de 3 et 10 respectivement.
- Au CHU Amiens Picardie, le schéma de dose en cas de décision de radiothérapie stéréotaxique fractionnée était 33 Gy en 3 fractions quotidiennes [BED=154 Gy ($\alpha/\beta=3$), BED=69,3 Gy ($\alpha/\beta=10$)] avec une isodose moyenne de 65 % à l'appareil Cyberknife® aux photons de 6 MV, sans utilisation de marges autour du GTV. La BED cumulative était de 254 Gy pour un α/β à 3 et 141,3 Gy α/β à 10.
- Dans la population globale, la BED médiane était de 50,4 Gy ($\alpha/\beta=10$) et en cumulatif de 122,4 Gy ($\alpha/\beta=10$).

Quinze patients (16 %) ont reçu une chimiothérapie concomitante (bévacizumab le plus souvent) et 41 % une chimiothérapie adjuvante dans les 15 à 30 jours suivant la fin de la réirradiation (Tableau 7).

Traitement pendant FSRT(N=91)	n	%
Chimiothérapie concomitante	15/91	16 %
Bévacizumab	8	
Belustine	2	
Témozolomide + Bévacizumab	1	
Muphoran+ Bévacizumab	1	
Témozolomide	3	
Chimiothérapie adjuvante	37/91	41 %
Témozolomide	12	
Bévacizumab	7	
Muphoran+ Bévacizumab	2	
Belustine+ Bévacizumab	6	
Belustine	4	
Témozolomide+ Bévacizumab	3	
PCV	1	
Muphoran	2	

Tableau 7 : Description des chimiothérapies pendant la réirradiation

3.4 Suivi, toxicités aiguës et tardives

Dans notre série, la réirradiation a été relativement bien tolérée avec 24 % des patients présentant une toxicité maximum de grade 2 et 2 % une toxicité de grade 3 selon les critères CTCAE version 4.03. La toxicité la plus fréquemment reportée était l'aggravation d'un symptôme neurologique préexistant et traitée par l'administration ou l'augmentation de corticoïdes, administrés chez 51 % des patients (Tableau 8).

Toxicités (N=91)	n	%
Toxicité aiguë		
Grade 1-2	22	24 %
Grade 3-4	2	2 %
Toxicité tardive		
Radionécrose	6	7 %
Suspicion radionécrose	18	20 %

Tableau 8 : Toxicités aiguës et tardives de la réirradiation

Le diagnostic de radionécrose cérébrale a été évoqué dans 20 % et confirmé dans 7 % des cas, mais jamais par l'obtention d'une preuve anatomopathologique. La confirmation est venue par le biais de d'une IRM cérébrale conventionnelle, suivie d'une spectroscopie IRM. Dans les autres cas, il s'agissait d'une progression.

Après cette réirradiation, 8 patients (9 %) ont été réopérés dans le cadre d'une nouvelle récurrence localisée, 2 patients (2 %) ont été de nouveau traités par stéréotaxie fractionnée. Les patients auront reçu ultérieurement, en moyenne 1,3 lignes de chimiothérapie (Tableau 9).

Traitements postérieurs à la FSRT (N=91)	n	%
Nombre de chirurgie après FSRT		
0	83	91 %
1	8	9 %
Nombre de lignes de chimiothérapie après FSRT		
0	19	21 %
1	34	37 %
2	31	34 %
3	6	7 %
4	1	1 %
Médiane - (Rang)	1	
Moyenne - écart-type	1,3	0,9
Seconde FSRT réalisée	2/91	2%

Tableau 9 : Traitements postérieurs à la réirradiation

3.5 Analyse de la survie

3.5.1 *Suivi médian :*

Le suivi médian est de 26 mois (6-43) et nous avons observé 68 décès.

3.5.2 *Description de la SG, SSR, SRRL :*

La médiane de SG est de 14 mois (IC 95 % : 10,9-17,0) avec 59 % de survivants à un an (IC 95 % : 48-69) (Figure 4).

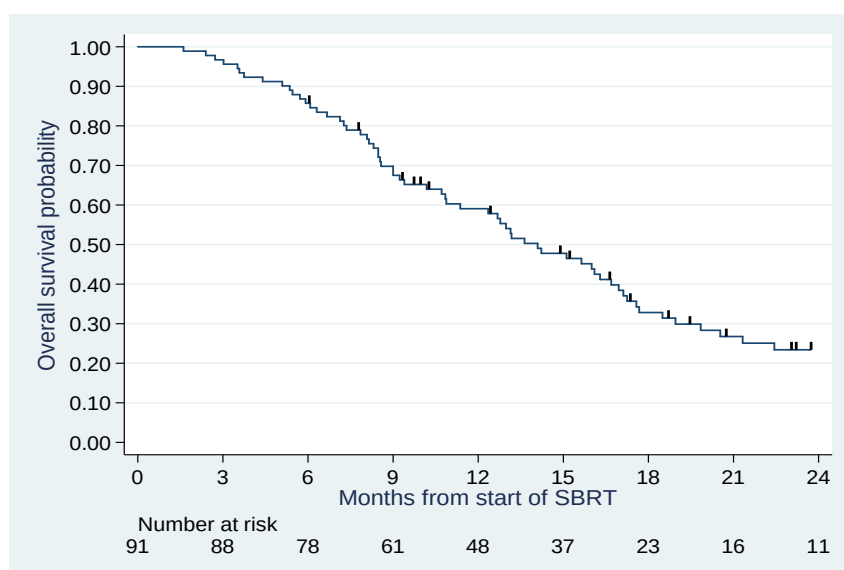


Figure 4 : Courbe de SG – population globale (N=91)

Concernant la SSR, nous avons observés 84 événements (16 récurrences sans décès ultérieur et 68 récurrences suivies d'un décès), avec une survie médiane de 4 mois (IC 95 % : 3,4-5,1) et un taux à 1 an de 12 % (IC 95 % : 6-20) (Figure 5).

Au niveau de la SSRL, nous avons observé 78 événements (10 récurrences locales sans décès ultérieur, 17 décès sans récurrence locale au niveau de la zone réirradiée et 51 récurrences suivies d'un décès). La médiane de SSRL au niveau de la zone réirradiée est de 5,6 mois (IC 95 % : 4,2-6,8) avec un taux à 1 an de 26 % (IC 95 % : 17-35) (Figure 6).

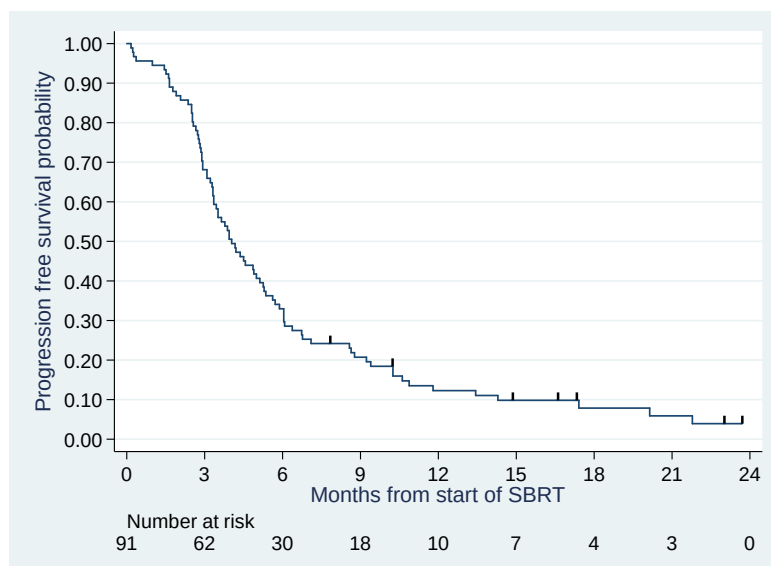


Figure 5 : Courbe de la SSR – population globale (N=91)

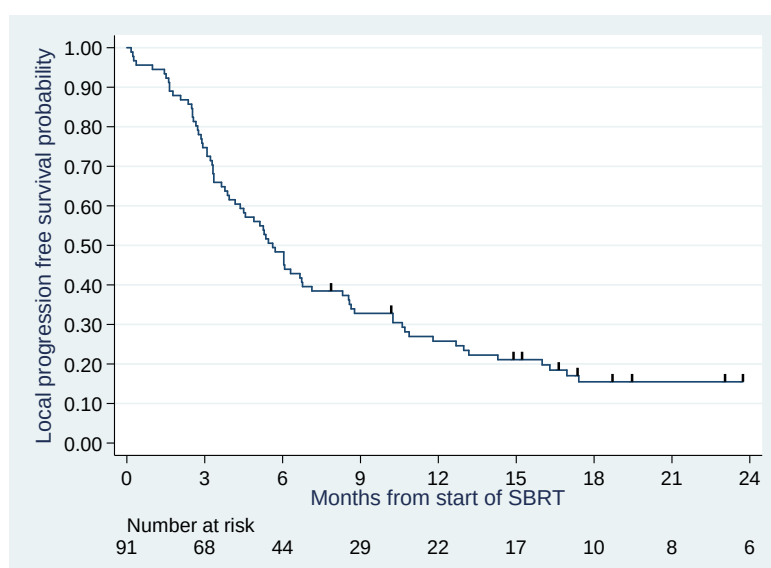


Figure 6 : Courbe de la SSRL – population globale (N=91)

3.5.3 Description de la SG et de la SSR selon les grades :

Les grades II n'ont pas été représentés du fait de leur faible nombre (3 lésions). La SG médiane des GBMs était de 10,7 mois (IC 95 % : 8,3-15,1) et de 19 mois (IC 95 % : 13,1-27,3) pour les grades III. La médiane de SSR était de 3,9 mois (IC 95 % : 2,9-5,0) pour les GBMs de 4,4 mois (IC 95 % : 3,4-8,6) (Figure 7 et 8).

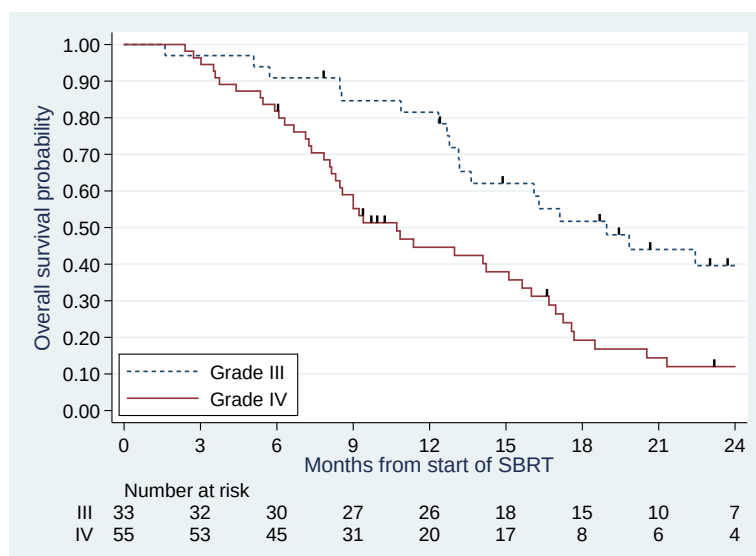


Figure 7 : Courbes de SG en fonction du grade

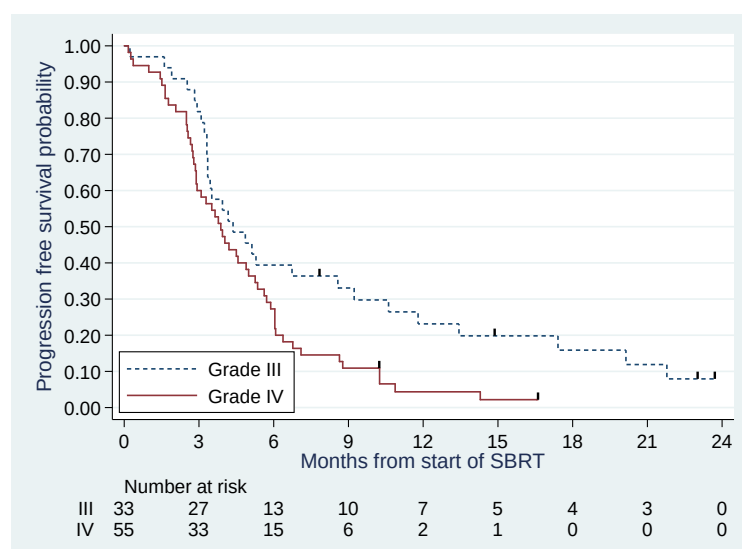


Figure 8 : Courbes de SSR en fonction du grade

3.5.4 Facteurs pronostiques de la SG :

Le tableau 10 ci-dessous décrit les résultats des modèles de Cox univariés (à gauche) et le modèle multivarié final (à droite) pour la SG sur la population globale.

Population globale (N=91) Facteur pronostiques de la SG	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95 %	P	HR	IC 95 %	P
Âge à la SBRT (/10 ans)	1,32	1,09-1,58	0,003	1,26	1,05-1,51	0,012
Score OMS			0,472			-
0	1	-		-	-	
1	1,32	0,79-2,19		-	-	
2	1,56	0,60-4,08		-	-	
Indice de Karnofsky (quantitatif)	0,98	0,95-1,00	0,084	0,99	0,96-1,02	0,603
Grade SBRT			0,004			0,727
2	0,76	0,10-5,71		1,42	0,18-10,78	
3	1	-		1	-	
4	2,44	1,41-4,09		1,50	0,82-2,74	
Intervalle libre entre les RT (/12 mois)	0,89	0,82-0,96	0,003	0,90	0,84-0,97	0,007
Volume GTV (cc)	0,99	0,93-1,05	0,781	-	-	-
Opéré avant SBRT						-
RT du lit opératoire	1	-		-	-	
Lésion en place	1,07	0,53-2,17	0,848	-	-	
Nombre de ligne de CT avant SBRT			0,911			-
0-1	1			-	-	
≥2	1,03	0,63-1,67		-	-	
Localisation de la récurrence avant SBRT			0,932			-
Dans PTV initial	1			-	-	
En périphérie / à distance du PTV initial	0,97	0,54-1,76		-	-	
Dose totale SBRT	0,94	0,86-1,03	0,170			
Dose moyenne SBRT (N=80)	1,02	0,99-1,05	0,091			
Dose par fraction SBRT (N=89)	1,03	0,92-1,16	0,596			
Nombre de fraction SBRT	0,92	0,82-1,02	0,126			
Association avec chimiothérapie			0,086			
Non (N=50)	1					
Oui (adjuvante ou concomitante) (N=41)	1,53	0,94-2,49				

Tableau 10 : facteurs pronostiques de la survie globale – population globale (N=91)

- Résultats des modèles univariés :

Les facteurs suivants apparaissent comme significatifs en univarié :

- L'âge à la FSRT (variable continue) apparaît comme un facteur de risque : l'augmentation de l'âge de 10 ans augmente le risque de décès de 1,32 ; $P=0,003$.
- Le grade IV augmente le risque de décès de 2,44 par rapport aux grades II-III ; $P=0,004$. *(Les grades II et III ont été regroupés car le grade II était représenté par 3 patients seulement)*
- L'intervalle libre entre les deux radiothérapies (variable continue) apparaît comme un facteur protecteur : l'augmentation de 12 mois du délai diminue le risque de décès de 0,89, $P=0,003$.
- L'indice de Karnofsky étant significatif au seuil $P=0,10$, ce facteur a été testé dans le modèle multivarié.

- Résultats du modèle multivarié :

Le modèle multivarié retenu prend en compte l'intervalle libre entre les radiothérapies ($HR=0,90$; $P=0,007$) et l'âge ($HR=1,26$; $P=0,012$).

Les facteurs pronostiques significatifs au seuil $P=0,10$ en univarié ont été testés dans un modèle multivarié step-by-step descendant. Cela signifie que les facteurs non significatifs ont été supprimés un à un en commençant par le moins significatif, jusqu'à obtenir uniquement des facteurs significatifs au seuil $P=0,05$).

Initialement, les quatre facteurs : âge, indice de Karnofsky, grade et intervalle libre ont été pris en compte dans le même modèle multivarié. L'indice de Karnofsky étant le moins significatif ($P=0,603$), il a été retiré du modèle. Un second modèle multivarié prenant en compte les 3 facteurs restants (âge, grade et intervalle libre) a été testé. Le grade étant le moins significatif ($P=0,727$), il a été retiré du modèle.

Un troisième modèle multivarié (prenant en compte l'âge et l'intervalle libre) a été testé. Les deux facteurs sont significatifs, il s'agit du modèle multivarié final.

Les figures 9 et 10 présentent les courbes de SG en fonction des facteurs significatifs au modèle multivarié. On notera que le modèle multivarié prend en compte l'âge et l'intervalle libre en tant que facteurs quantitatifs. Ces facteurs ont été dichotomisés afin de pouvoir en faire une représentation graphique.

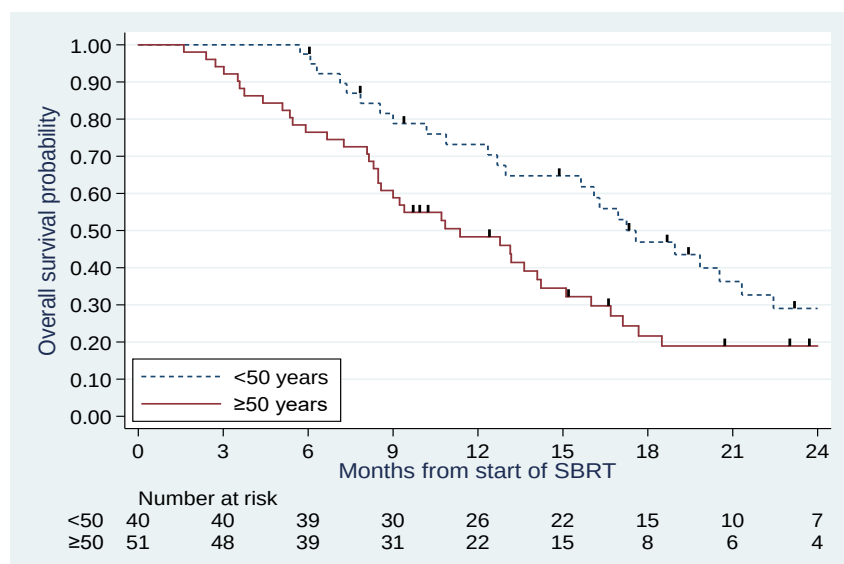


Figure 9 : Courbe de survie globale selon l'âge – population globale (N=91)

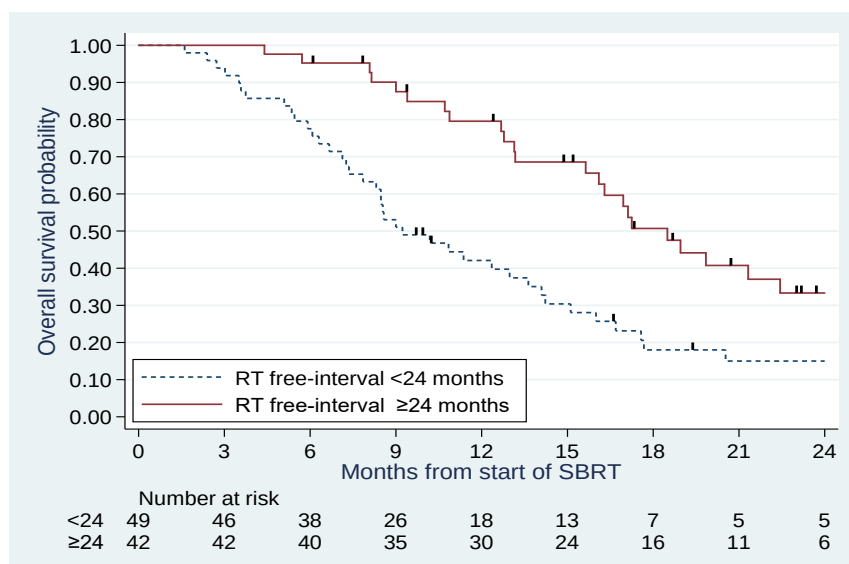


Figure 10 : Courbe de survie globale selon le délai entre les deux irradiations – population globale (N=91)

4. Discussion

Avec un long suivi médian (26 mois), une survie globale après réirradiation de 14 mois dans la population globale, de 10,7 mois dans la population représentée par des récurrences de glioblastome et de 19 mois pour des récurrences de gliomes de grade III, notre étude démontre que la radiothérapie stéréotaxique fractionnée est efficace, avec des résultats conformes aux données de la littérature. Selon la méta-analyse de Noël et al publiée en 2010, la survie globale après réirradiation varie de 6 à 15 mois et de 5,3 à 15,6 mois selon Shanker et al. en 2019 [37], [38]. Ces résultats en survie globale pourraient être considérés comme supérieurs en comparaison à d'autres traitements comme la chimiothérapie seule: SG estimée entre 7,1 mois et 9,6 mois pour les séries de GBMs [27], [39]. Le taux de survie sans récurrence était de 4 mois et le taux de survie sans récurrence locale de 5,6 mois, ceux-ci étant comparables aux résultats fournies par la littérature scientifique, à savoir une survie sans progression de 3 mois (Ogura et al.) à 12 mois (Fokas et al.) [40], [41]. De plus, la réirradiation en condition stéréotaxique fractionnée est sûre avec un taux de radionécrose faible (7 %), pouvant aller jusqu'à 10 % dans certaines séries [37], [42].

L'analyse des facteurs pronostiques peut aider au choix du traitement en cas de récurrences. L'augmentation de l'âge est apparue comme un facteur de risque, également retrouvé par Hall et al dans une série de 35 patients et par Navarria et al. dans une large série italienne de 300 patients publiée récemment en 2019 [43], [44].

L'augmentation du délai par 12 mois après la première irradiation apparaît également comme protecteur. Il s'agit d'un critère fréquemment observé par d'autres auteurs. Les tumeurs rechutant tardivement pourraient être plus indolentes et moins agressives. Mais, il est peut-être possible qu'inconsciemment plus le délai de rechute était long plus la volonté de réirradier était forte [45].

Les indices de performance (Score OMS et Indice de Karnofsky) ne sont pas ressortis significatifs dans notre analyse en multivariée alors que d'autres auteurs les avaient trouvés protecteurs [41]. Des études ont mis en évidence que la taille tumorale pouvait être un facteur pronostique. Cela n'a pas été le cas dans notre série, ainsi que l'association ou non à une chimiothérapie. Une seule étude a évalué de manière prospective l'adjonction du TMZ, il s'agissait de l'étude de Grosu et al [46]. L'analyse de l'ensemble des séries de réirradiation (EQD2 36-60 Gy) avec du TMZ a montré des médianes de SG entre 9,7 et 12 mois, de PFS entre 4 et 7 mois, ceux-ci superposables aux résultats d'une réirradiation seule et au détriment

d'une myélotoxicité accrue : jusqu'à 40 % de toxicité hématologique de grade ≥ 3 [47]–[50]. L'administration de bévacizumab en concomitant [51] ou en séquentiel [52], [53] associée à la FSRT (EQD₂ entre 36 et 63,75 Gy) a montré une médiane de SG variant entre 9,3 et 12,2 mois alors que la médiane de PFS variait entre 5,1 et 6,8 mois. Le taux de radionécrose était inférieur à 5 % mais des toxicités sévères attribuables au bévacizumab ont été observées (jusqu'à 40 %) en particulier des hémorragies intra-et extra-cérébrales et des perforations digestives [53]. Sur ces données, l'adjonction de bévacizumab ne semble pas changer les données de survie et pourrait potentiellement avoir un impact négatif sur le taux de complications sévères. Dans notre étude, les données sur la place du bévacizumab n'ont pas pu être exploitées par un biais de recueil.

Le grade tumoral n'est pas apparu dans notre série comme facteur pronostique dans l'analyse multivariée. Pour Vordermark et al., lors d'une réirradiation, le grade conservait son caractère pronostique. Larson et al. ont montré que le grade était le facteur le plus péjoratif, ainsi toute augmentation du grade d'une unité était associée à une diminution de la probabilité de survie d'un facteur de 1,7 [54]. Coombs et al. avec la série monocentrique la plus importante en réirradiation (147 lésions) n'ont trouvé que le grade comme facteur pronostique. Navarra et al. ont retrouvé que le bas grade était associé à une meilleure survie [44], [55].

Dans notre série, 11 % des patients ont eu une résection chirurgicale avant la réirradiation, mais le statut opératoire n'est pas apparu comme facteur pronostique. Or, en 2018, une étude monocentrique prospective portant sur 108 patients a montré un bénéfice à la résection chirurgicale complète suivie d'une réirradiation précoce [EQD₂ de 37.5Gy (25-57Gy)] sur la survie globale. Ainsi en analyse multivariée, l'étendue de la résection, le statut MGMT, le délai entre les irradiations et le score de Karnofsky étaient des facteurs pronostiques de la SG après réirradiation [56].

Cette attitude thérapeutique est actuellement évaluée par un essai de phase II multicentrique randomisé GlioCAVE / NOA17 [57].

Si la preuve que la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée est efficace et bien tolérée ne fait plus de doute, de nombreuses interrogations persistent sur ses modalités de prescription. Le rôle de la dose reste controversé. Hudes et al. ont utilisé des doses de 3 et 3,5 Gy/fr et 3 doses totales dans des gliomes en récurrence (24, 30 et 35 Gy). L'augmentation de la dose a entraîné une augmentation du taux de réponse, mais sans impact sur la survie globale. Aucune réponse n'avait été observée à 24 Gy en 8 fractions alors que 79 % des lésions avaient diminué de taille

à 30 ou 35 Gy en 10 fractions [58]. Pour Vordermark et al., dans une étude portant sur 19 patients, une dose supérieure à 30 Gy en 5 ou 6 fractions prescrite à l'isodose 80 %, EQD₂ entre 37,5 et 40 Gy apportait une meilleure SG que ceux traités à une dose inférieure (EQD₂ entre 23,3 et 25 Gy) [59]. Fogh et al. ont rapporté un bénéfice si la dose était supérieure à 35 Gy en fraction quotidienne de 3,5 Gy à l'isodose 85-90 % dans une étude de 147 patients (EQD₂ à 39,4 Gy) [60]. Ces études pourraient suggérer une fenêtre thérapeutique très étroite entre 30-35 Gy. Néanmoins, le risque de complications semble lui aussi majoré par la dose, ainsi Shepherd et al. ont délivré 4 à 10 fractions de 5 Gy retrouvant un risque de complications multiplié par 6,4 pour une dose de plus de 40 Gy. Dans la série de Veninga et al., 3 patients ont développé des complications tardives et chacun ayant reçu une BED cumulative >204 Gy [61], [62]. Pour beaucoup, le fractionnement est un moyen de diminuer le risque de réinterventions. Ainsi Cho et al. ont montré 10 réinterventions pour 46 patients en radiochirurgie versus 3 réinterventions pour 25 patients en stéréotaxie fractionnée [43].

Une méta-analyse récente de 2019 portant sur 3302 patients traités entre 1980 et 2016 a suggéré, en analyse multivariée, qu'il existait une corrélation significative entre la SG et la technique de radiothérapie après ajustement sur l'âge, la dose biologique équivalente de réirradiation (EQD₂), l'intervalle entre les deux radiothérapies et le volume de traitement (P <0,0001). La SG moyenne ajustée était de 12,2 mois après radiochirurgie, de 10,1 mois après FSRT et de 8,9 mois après fractionnement conventionnel. Cependant, cette différence pouvait-être le reflet d'un meilleur état général, de lésions plus petites, d'options thérapeutiques (chirurgie et chimiothérapie) supplémentaires chez les patients du groupe radiochirurgie [38].

Une seule étude comparative entre des irradiations non fractionnées et fractionnées a été menée, celle Cho et al. Quarante-six patients ont été traités par SRS et 25 par FSRT. Les patients traités par SRS avaient de meilleurs facteurs pronostiques, un âge médian moins élevé, un indice de Karnofsky meilleur et une plus petite taille tumorale. Malgré ces caractéristiques favorables, la durée médiane de SG était de 11 mois contre 12 mois en FSRT. Le taux de complications tardives était de 8 % en FSRT contre 30 % en SRS, avec un cas de radionécrose pour la FSRT contre 14 % après radiochirurgie [43].

Dans notre étude et comme dans la littérature, il existe une grande variabilité dans la prescription de la dose. Les doses totales délivrées variaient de 30 à 36 Gy en 3 à 10 fractions, avec une dose par fraction de 3 à 11 Gy aux isodoses de prescription de 59 à 100 % soit une dose et une distribution de celle-ci très hétérogènes. Il est donc difficile de comparer les effets

radiobiologiques de la dose. Au Centre Oscar Lambret, avec des doses par fraction de 4 Gy, le modèle linéaire pourrait s'appliquer, or, a contrario, avec des doses par fraction de 11 Gy comme prescrit au CHU-Amiens Picardie, celui-ci ne s'appliquerait plus.

Actuellement, aucune étude de phase III n'est conduite pour comparer toutes ses modalités. Nous attendons les résultats de l'essai de phase II NCT01730950 évaluant de manière prospective l'effet du bévacicumab avec ou sans radiothérapie (3D, IMRT, protons) en cas de récurrence de glioblastome. Cependant, à l'heure des techniques de radiothérapie moderne, le choix de prédilection des radiothérapeutes porte sur la stéréotaxie.

La sélection des patients pouvant bénéficier de la réirradiation est nécessaire. Actuellement, le score pronostique le plus répandu est le score d'Heidelberg. Combs et al. ont généré à partir de 233 patients un score basé sur le grade, l'âge et l'intervalle entre les 2 irradiations. Les patients avec un score de 0-2 avaient une meilleure SG que ceux avec un score de 3-4 [63]. Ce modèle pronostique est controversé du fait de plusieurs échecs de validation sur des cohortes indépendantes, et de par la négativité en multivarié de la prise en compte du délai entre les irradiations, celui-ci indiquant plutôt un marqueur de substitution du grade histologique plutôt qu'un facteur indépendant [64].

Néanmoins, ce score a été validé dans une cohorte indépendante de 199 patients par Muller et al [65]. Depuis, Combs et al. ont modifié le score en incluant des facteurs tels que : le volume du PTV $>$ ou ≤ 47 mL, l'IK $<$ ou ≥ 80 % et le statut opératoire. Ce score modifié a été validé chez 356 patients à partir de 9 centres de radiothérapie allemands [66]. Ainsi, dans une revue publiée en 2018, Ho et al. recommandent d'utiliser ce score en pratique clinique courante [42].

Jusqu'à présent, les doses limites aux organes à risque n'ont été précisées dans aucun article de la littérature sur le sujet. Même si le taux de radionécrose de notre série est faible (7 %), aucune preuve anatomo-pathologique du diagnostic n'a pu être obtenue. Dans tous les autres cas, il s'agissait d'une progression tumorale. Cette difficulté diagnostique entre ces 2 entités peut en partie expliquer les faibles taux de SSR et SSRL observés dans notre étude, ainsi qu'une absence de lecture systématique des IRM cérébrales dans les centres experts. De plus, une analyse de 39 prélèvements a montré qu'il était difficile de différencier une gliose réactionnelle de cellules tumorales et d'en reconnaître la viabilité. Dans la majorité des cas, l'analyse a révélé des cellules tumorales viables et de la nécrose [67]. Shepherd a proposé une définition de la radionécrose qui correspond à l'absence d'évolution tumorale radiologique et une amélioration des symptômes sous corticostéroïdes, maintenue au moins deux mois [61].

Enfin, peu d'études se sont intéressées à la qualité de vie des patients après une réirradiation. Pourtant, Ernst-Stecken et al. sur une série de 14 patients répondant à un questionnaire de l'EORTC QLQ-C30 ont rapporté que la majorité d'entre eux notaient une amélioration jusqu'au dernier suivi. L'évaluation de la qualité de vie n'est-elle pas au moins aussi pertinente que l'évaluation de la survie dans cette population de patients [68] ?

Notre étude comprenant un total de 91 patients avec 60 % de glioblastome représente à l'heure actuelle la plus importante série française et la 4^e mondiale de réirradiation en conditions stéréotaxiques fractionnées.

Cependant, elle présente des limites liées principalement à son caractère rétrospectif et multicentrique. Les données de biologie moléculaire étaient insuffisantes pour permettre une analyse statistique et il n'a pas été possible d'identifier un schéma de dose supérieur aux autres du fait de la grande hétérogénéité des prescriptions et de la distribution des doses. De plus, la présence de facteurs antérieurs et concomitants à la réirradiation ont pu influencer les résultats de survie.

5. Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée en cas de récurrence de gliomes apparaît comme faisable et efficace avec une SG après réirradiation de 14 mois chez des patients sélectionnés. Les facteurs pronostiques associés à une meilleure SG étaient l'âge jeune et l'augmentation du délai de 12 mois entre les deux radiothérapies. Néanmoins, il est nécessaire d'identifier les biomarqueurs prédictifs de la réponse à la réirradiation, de mieux caractériser le rôle des traitements systémiques, de mieux comprendre la radiobiologie des fortes doses par fraction et de générer des données prospectives.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. N. Louis *et al.*, “The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System,” *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 114, no. 2, pp. 97–109, Jul. 2007.
- [2] V. Rigau *et al.*, “French Brain Tumor DataBase: 5-Year Histological Results on 25 756 Cases: FBTDB of Histological Results 2004-2008,” *Brain Pathol.*, vol. 21, no. 6, pp. 633–644, Nov. 2011.
- [3] T. A. Dolecek, J. M. Propp, N. E. Stroup, and C. Kruchko, “CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009,” *Neuro-Oncol.*, vol. 14, no. suppl 5, pp. v1–v49, Nov. 2012.
- [4] H. Loiseau, A. Huchet, and I. Baldi, “Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives,” *Neurologie.com*, no. 4, pp. 83–86, Apr. 2010.
- [5] D. Ricard, A. Idhah, F. Ducray, M. Lahutte, K. Hoang-Xuan, and J.-Y. Delattre, “Primary brain tumours in adults,” *The Lancet*, vol. 379, no. 9830, pp. 1984–1996, May 2012.
- [6] I. Baldi *et al.*, “Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007,” *Neuro-Oncol.*, vol. 13, no. 12, pp. 1370–1378, Dec. 2011.
- [7] E. Ron *et al.*, “Tumors of the Brain and Nervous System after Radiotherapy in Childhood,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 319, no. 16, pp. 1033–1039, Oct. 1988.
- [8] S. K. Singh, I. D. Clarke, T. Hide, and P. B. Dirks, “Cancer stem cells in nervous system tumors,” *Oncogene*, vol. 23, no. 43, pp. 7267–7273, Sep. 2004.
- [9] A. I. Persson *et al.*, “Non-Stem Cell Origin for Oligodendroglioma,” *Cancer Cell*, vol. 18, no. 6, pp. 669–682, Dec. 2010.
- [10] C. D. Stiles and D. H. Rowitch, “Glioma Stem Cells: A Midterm Exam,” *Neuron*, vol. 58, no. 6, pp. 832–846, Jun. 2008.
- [11] D. W. Parsons *et al.*, “An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme,” *Science*, vol. 321, no. 5897, pp. 1807–1812, Sep. 2008.
- [12] S. Nobusawa, T. Watanabe, P. Kleihues, and H. Ohgaki, “IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 15, no. 19, pp. 6002–6007, Oct. 2009.
- [13] S. W. Coons, P. C. Johnson, B. W. Scheithauer, A. J. Yates, and D. K. Pearl, “Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas,” *Cancer*, vol. 79, no. 7, pp. 1381–1393, Apr. 1997.
- [14] R. J. Jackson *et al.*, “Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas,” *Neuro-Oncol.*, vol. 3, no. 3, pp. 193–200, Jul. 2001.
- [15] D. N. Louis *et al.*, “The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary,” *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 131, no. 6, pp. 803–820, Jun. 2016.
- [16] J. C. Buckner *et al.*, “Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, no. 14, pp. 1344–1355, Apr. 2016.
- [17] M. J. van den Bent *et al.*, “Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 3, pp. 344–350, Jan. 2013.
- [18] G. Cairncross *et al.*, “Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 3, pp. 337–343, Jan. 2013.
- [19] M. J. van den Bent *et al.*, “Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-

- co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 390, no. 10103, pp. 1645–1653, Oct. 2017.
- [20] R. Stupp *et al.*, “Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 10, pp. 987–996, Mar. 2005.
- [21] R. Stupp *et al.*, “Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 5, pp. 459–466, May 2009.
- [22] M. E. Hegi *et al.*, “MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 10, pp. 997–1003, Mar. 2005.
- [23] J. R. Perry *et al.*, “Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 11, pp. 1027–1037, 16 2017.
- [24] P. Y. Wen *et al.*, “Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 11, pp. 1963–1972, Apr. 2010.
- [25] A. Patsouris *et al.*, “Diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et radionécrose après radiothérapie stéréotaxique d’une métastase cérébrale,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 18, no. 2, pp. 142–146, Mar. 2014.
- [26] M. A. Dufour *et al.*, “Impact de la TEP à la 18F-DOPA sur la décision thérapeutique en RCP lors du diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence de néoplasie cérébrale,” *Médecine Nucl.*, vol. 38, no. 3, pp. 132–133, May 2014.
- [27] M. Chamberlain, E. Rhun, and S. Taillibert, “The future of high-grade glioma: Where we are and where are we going,” *Surg. Neurol. Int.*, vol. 6, no. 2, p. 9, 2015.
- [28] J. J. Vredenburgh *et al.*, “Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 30, pp. 4722–4729, Oct. 2007.
- [29] M. R. Gilbert *et al.*, “A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 8, pp. 699–708, Feb. 2014.
- [30] A. D. Norden *et al.*, “Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence,” *Neurology*, vol. 70, no. 10, pp. 779–787, Mar. 2008.
- [31] K. E. Wallner, J. H. Galicich, G. Krol, E. Arbit, and M. G. Malkin, “Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 16, no. 6, pp. 1405–1409, Jun. 1989.
- [32] C. Barney, G. Shukla, D. Bhamidipati, and J. D. Palmer, “Re-irradiation for recurrent glioblastoma multiforme,” *Chin. Clin. Oncol.*, vol. 6, no. 4, pp. 36–36, Aug. 2017.
- [33] D. N. Antoni, H. Burckel, É. Josset, G. Noël, and F. Mornex, “Radiobiologie des doses ablatives en radiothérapie stéréotaxique : mise au point des données récentes,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 18, no. 4, pp. 264–269, Jul. 2014.
- [34] A. R. Cabrera *et al.*, “Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline,” *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 6, no. 4, pp. 217–225, Aug. 2016.
- [35] E. P. Sulman *et al.*, “Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 3, pp. 361–369, Jan. 2017.
- [36] J. K. Park *et al.*, “Scale to Predict Survival After Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 24, pp. 3838–3843, Aug. 2010.
- [37] G. Noël and J.-J. Mazon, “Réirradiation cérébrale des tumeurs primitives malignes ou secondaires,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 14, no. 6–7, pp. 421–437, Oct. 2010.
- [38] M. Shanker, B. Chua, C. Bettington, M. C. Foote, and M. B. Pinkham, “Re-irradiation for recurrent high-grade gliomas: a systematic review and analysis of treatment

- technique with respect to survival and risk of radionecrosis,” *Neuro-Oncol. Pract.*, vol. 6, no. 2, pp. 144–155, Mar. 2019.
- [39] A. Prelaj *et al.*, “Non-conventional fotemustine schedule as second-line treatment in recurrent malignant gliomas: Survival across disease and treatment subgroup analysis and review of the literature,” *Mol. Clin. Oncol.*, Oct. 2018.
- [40] K. Ogura, T. Mizowaki, Y. Arakawa, K. Sakanaka, S. Miyamoto, and M. Hiraoka, “Efficacy of salvage stereotactic radiotherapy for recurrent glioma: impact of tumor morphology and method of target delineation on local control,” *Cancer Med.*, vol. 2, no. 6, pp. 942–949, Dec. 2013.
- [41] E. Fokas, U. Wacker, M. W. Gross, M. Henzel, E. Encheva, and R. Engenhart-Cabillic, “Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas : a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy?,” *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft Al*, vol. 185, no. 4, pp. 235–240, Apr. 2009.
- [42] A. L. K. Ho and R. Jena, “Re-irradiation in the Brain: Primary Gliomas,” *Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 2, pp. 124–136, Feb. 2018.
- [43] K. H. Cho, W. A. Hall, B. J. Gerbi, P. D. Higgins, W. A. McGuire, and H. B. Clark, “Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 45, no. 5, pp. 1133–1141, Dec. 1999.
- [44] P. Navarria *et al.*, “Re-irradiation for recurrent glioma: outcome evaluation, toxicity and prognostic factors assessment. A multicenter study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO),” *J. Neurooncol.*, vol. 142, no. 1, pp. 59–67, Mar. 2019.
- [45] A. J. Ulm, W. A. Friedman, P. Bradshaw, K. D. Foote, and F. J. Bova, “Radiosurgery in the treatment of malignant gliomas: the University of Florida experience,” *Neurosurgery*, vol. 57, no. 3, pp. 512–517; discussion 512-517, Sep. 2005.
- [46] A. L. Grosu *et al.*, “Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 63, no. 2, pp. 511–519, Oct. 2005.
- [47] G. Minniti *et al.*, “Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma,” *J. Neurooncol.*, vol. 103, no. 3, pp. 683–691, Jul. 2011.
- [48] G. Minniti *et al.*, “Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas,” *J. Neurooncol.*, vol. 111, no. 2, pp. 187–194, Jan. 2013.
- [49] S. E. Combs *et al.*, “Radiochemotherapy with temozolomide as re-irradiation using high precision fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with recurrent gliomas,” *J. Neurooncol.*, vol. 89, no. 2, pp. 205–210, Sep. 2008.
- [50] A. Conti *et al.*, “Efficacy and toxicity of CyberKnife re-irradiation and ‘dose dense’ temozolomide for recurrent gliomas,” *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 154, no. 2, pp. 203–209, Feb. 2012.
- [51] M. Flieger *et al.*, “Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option,” *J. Neurooncol.*, vol. 117, no. 2, pp. 337–345, Apr. 2014.
- [52] L. Q. Shapiro *et al.*, “Patterns of Failure After Concurrent Bevacizumab and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy for Recurrent High-Grade Glioma,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 85, no. 3, pp. 636–642, Mar. 2013.
- [53] T. Hundsberger, D. Brügge, P. M. Putora, P. Weder, J. Weber, and L. Plasswilm, “Re-irradiation with and without bevacizumab as salvage therapy for recurrent or progressive high-grade gliomas,” *J. Neurooncol.*, vol. 112, no. 1, pp. 133–139, Mar. 2013.
- [54] D. A. Larson *et al.*, “Gamma knife for glioma: selection factors and survival,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 36, no. 5, pp. 1045–1053, Dec. 1996.

- [55] S. E. Combs, C. Thilmann, L. Edler, J. Debus, and D. Schulz-Ertner, “Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 34, pp. 8863–8869, Dec. 2005.
- [56] S. E. Combs *et al.*, “Moving Second Courses of Radiotherapy Forward: Early Re-Irradiation After Surgical Resection for Recurrent Gliomas Improves Efficacy With Excellent Tolerability,” *Neurosurgery*, Feb. 2018.
- [57] C. Straube *et al.*, “Adjuvant stereotactic fractionated radiotherapy to the resection cavity in recurrent glioblastoma – the GlioCave study (NOA 17 – ARO 2016/3 – DTKT ROG trial),” *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, Dec. 2018.
- [58] R. S. Hudes *et al.*, “A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 43, no. 2, pp. 293–298, Jan. 1999.
- [59] D. Vordermark, O. Kölbl, K. Ruprecht, G. H. Vince, K. Bratengeier, and M. Flentje, “Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma,” *BMC Cancer*, vol. 5, p. 55, May 2005.
- [60] S. E. Fogh *et al.*, “Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 18, pp. 3048–3053, Jun. 2010.
- [61] S. F. Shepherd *et al.*, “Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 37, no. 2, pp. 393–398, Jan. 1997.
- [62] T. Veninga *et al.*, “Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors,” *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 59, no. 2, pp. 127–137, May 2001.
- [63] S. E. Combs, L. Edler, R. Rausch, T. Welzel, W. Wick, and J. Debus, “Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma,” *Acta Oncol. Stockh. Swed.*, vol. 52, no. 1, pp. 147–152, Jan. 2013.
- [64] M. Niyazi *et al.*, “Independent validation of a new reirradiation risk score (RRRS) for glioma patients predicting post-recurrence survival: A multicenter DTKT/ROG analysis,” *Radiother. Oncol.*, vol. 127, no. 1, pp. 121–127, Apr. 2018.
- [65] K. Müller *et al.*, “External validation of a prognostic model estimating the survival of patients with recurrent high-grade gliomas after reirradiation,” *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 5, no. 3, pp. e143–e150, May 2015.
- [66] S. E. Combs *et al.*, “Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK),” *Cancer Med.*, vol. 7, no. 5, pp. 1742–1749, May 2018.
- [67] C. Daumas-Duport, S. Blond, Cl. Vedrenne, and G. Szikla, “Radiolesion versus Recurrence: Bioptic Data in 39 Gliomas After Interstitial, or Combined Interstitial and External Radiation Treatment,” in *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery* 6, J. Gybels, E. R. Hitchcock, C. Ostertag, G. F. Rossi, J. Siegfried, and G. Szikla, Eds. Vienna: Springer Vienna, 1984, pp. 291–299.
- [68] A. Ernst-Stecken, O. Ganslandt, U. Lambrecht, R. Sauer, and G. Grabenbauer, “Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma,” *J. Neurooncol.*, vol. 81, no. 3, pp. 287–294, Jan. 2007.

ANNEXES

Annexe 1 : Grades des toxicités selon le CTCAE version 4.03

Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement

Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : Décès lié à l'EI

RESUME DE LA THESE

Introduction : La réirradiation s'est imposée progressivement comme une option thérapeutique fiable en cas de récurrence d'un gliome parmi une nouvelle résection chirurgicale, une reprise de traitement systémique ou une association. L'objectif de cette étude était d'évaluer la survie globale (SG), la survie sans récurrence (SSR) et la survie sans récurrence locale (SSRL) après une réirradiation stéréotaxique hypofractionnée pour une récurrence gliale et d'identifier les facteurs pronostiques de survie.

Patients et méthodes : Nous avons inclus de façon rétrospective 91 patients traités dans 4 villes françaises (Lille, Reims, Dijon et Amiens) par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (dose totale ≥ 30 Gy) pour une récurrence gliale (grade II à grade IV). Le critère de jugement principal était la SG après réirradiation. La SG, la SSR et la SSRL ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier. L'étude des facteurs pronostiques de la SG a été réalisée au moyen d'un modèle de Cox. Pour chaque facteur étudié, un modèle univarié a été établi suivi d'un modèle multivarié step-by-step descendant.

Résultats : 91 patients d'âge médian 53 ans (25-83), 62 % d'hommes et 38 % de femmes ont été inclus. Les médianes de la dose moyenne et de la dose biologique efficace étaient de 36,7 Gy (26,8 - 87,1) et 50,4 Gy (39-69,4) respectivement. Le suivi médian était de 26 mois. La SG était de 14 mois dans la population globale, 10,7 mois (IC 95 % : 8,3-15,1) pour les grades IV et 19 mois (IC 95 % : 13,1-27) pour les grades III. La SSR était de 4 mois et la SSRL de 5,6 mois dans la population globale. Le taux de radionécrose était de 7 %. Le facteur pronostique associé à une meilleure SG était l'augmentation (d'au moins 12 mois) de l'intervalle entre les deux radiothérapies (HR=0,90 ; IC 95 % : 0,84-0,97 ; p=0,007). L'augmentation de l'âge augmentait le risque de décès (HR=1,26 ; IC 95 % : 1,05-1,51 ; p=0,012).

Conclusion : La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée apparaît comme efficace et bien tolérée en cas de récurrence chez des patients atteints de gliome préalablement traités. Néanmoins, des preuves prospectives sont nécessaires pour confirmer ces données et déterminer les meilleures combinaisons thérapeutiques.

Mots-Clés : Gliome, récurrence, radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, facteurs pronostiques

THESIS ABSTRACT

Survival and prognostic factors in patients with recurrent gliomas treated with fractionated stereotactic radiation therapy: results of a French retrospective multicenter study

Introduction : Fractionated stereotactic radiation therapy (FSRT) in patients with recurrent glioma represents a reliable therapeutic option beside chemotherapy, surgery or an association of both. The aim of this study was to evaluate the overall survival (OS), the progression free survival (PFS) and the local progression free survival (LPFS) after FSRT for the treatment of recurrent glioma, and identify prognostic factors.

Patients and methods : Ninety-one patients with recurrent glioma (grade II to IV) were treated in 4 centers (Lille, Reims, Dijon and Amiens) with FSRT (total dose ≥ 30 Gy). The primary endpoint was the OS after FSRT. The OS, PFS, LPFS were estimated by Kaplan-Meier method. The analysis of prognostic factors was determined by Cox model. For each factor, an univariate model was established followed by a multivariate step-by-step descendant model.

Résultats : Ninety-one patients, median age 53 years (25-83), 62% of men and 38% of women were included. The median of the mean dose and biologically effective dose were 36.7 Gy (26.8 - 87.1) and 50.4 Gy (39-69.4) respectively. The median follow-up was 26 months. SG was 14 months in the overall population, 10.7 months (95% CI: 8.3-15.1) for grade IV and 19 months (95% CI: 13.1-27) for grade III. The PFS was 4 months and the LPFS was 5.6 months in the overall population. Radionecrosis rate was 7%. Prognostic factor associated with better OS was an increase (12 months or more) of the interval between both radiotherapies (HR = 0.90, 95% CI: 0.84-0.97, $p = 0.007$). Elderly patients were associated with lower survival (HR = 1.26, 95% CI = 1.05-1.51, $p = 0.012$).

Conclusion : FSRT appears to be an effective and well-tolerated therapeutic option in recurrent glioma, with previous radiotherapy. Nevertheless, prospective data are needed to determine the best therapeutic combination.

Key-words : Recurrent glioma, fractionated stereotactic radiation therapy, prognostic factors

Survie et facteurs pronostiques des patients en récurrence de gliomes traités par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée : résultats d'une étude rétrospective multicentrique française

Introduction : La réirradiation s'est imposée progressivement comme une option thérapeutique fiable en cas de récurrence d'un gliome parmi une nouvelle résection chirurgicale, une reprise de traitement systémique ou une association. L'objectif de cette étude était d'évaluer la survie globale (SG), la survie sans récurrence (SSR) et la survie sans récurrence locale (SSRL) après une réirradiation stéréotaxique hypofractionnée pour une récurrence gliale et d'identifier les facteurs pronostiques de survie. **Patients et méthodes :** Nous avons inclus de façon rétrospective 91 patients traités dans 4 villes françaises (Lille, Reims, Dijon et Amiens) par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (dose totale ≥ 30 Gy) pour une récurrence gliale (grade II à grade IV). Le critère de jugement principal était la SG après réirradiation. La SG, la SSR et la SSRL ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier. L'étude des facteurs pronostiques de la SG a été réalisée au moyen d'un modèle de Cox. Pour chaque facteur étudié, un modèle univarié a été établi suivi d'un modèle multivarié step-by-step descendant. **Résultats :** 91 patients d'âge médian 53 ans (25-83), 62 % d'hommes et 38 % de femmes ont été inclus. Les médianes de la dose moyenne et de la dose biologique efficace étaient de 36,7 Gy (26,8 - 87,1) et 50,4 Gy (39-69,4) respectivement. Le suivi médian était de 26 mois. La SG était de 14 mois dans la population globale, 10,7 mois (IC 95 % : 8,3-15,1) pour les grades IV et 19 mois (IC 95 % : 13,1-27) pour les grades III. La SSR était de 4 mois et la SSRL de 5,6 mois dans la population globale. Le taux de radionécrose était de 7 %. Le facteur pronostique associé à une meilleure SG était l'augmentation (d'au moins 12 mois) de l'intervalle entre les deux radiothérapies (HR=0,90 ; IC 95 % : 0,84-0,97 ; p=0,007). L'augmentation de l'âge augmentait le risque de décès (HR=1,26 ; IC 95 % : 1,05-1,51 ; p=0,012). **Conclusion :** La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée apparaît comme efficace et bien tolérée en cas de récurrence chez des patients atteints de gliome préalablement traités. Néanmoins, des preuves prospectives sont nécessaires pour confirmer ces données et déterminer les meilleures combinaisons thérapeutiques.

Mots-Clés : Gliome, récurrence, radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, facteurs pronostiques

Thèse soutenue par Madame BONDUE Clémence le lundi 1^{er} juillet 2019 sous la direction du Dr MOUTTET-AUDOUARD Raphaëlle