

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2019

N° 2019-117

EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA RADIOCHIRURGIE DANS LE
TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES DE PLUS DE 10 CM³

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 24 SEPTEMBRE 2019

PAR

KATIA BUNAUX

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Johann PELTIER

JUGES : Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur Patrick TOUSSAINT

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

DIRECTEUR : Monsieur le Professeur Michel LEFRANC

Monsieur le Professeur Johann PELTIER
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef du Service de Neurochirurgie
(Anatomie)

Je vous remercie d'être mon président de jury de thèse. Pendant mon internat, vous avez fait preuve de pédagogie et m'avez enseigné vos connaissances anatomiques et chirurgicales avec passion. Vous m'avez également accordé votre confiance, bien plus que je ne l'accorde à moi-même. Récemment, j'ai pu compter sur votre soutien, ce qui m'a beaucoup touché. C'est avec un grand plaisir que je vais faire partie de votre équipe neurochirurgicale et continuer à bénéficier de votre enseignement.

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

Je vous remercie d'accepter de juger cette thèse pour lequel votre jugement est nécessaire en tant que neuro-radiologue. Votre enseignement sur la spectroscopie m'a permis de mieux la comprendre et de l'utiliser au sein de ma pratique. Vous m'avez fait part de votre soutien et de votre confiance tout au long de mon internat. Votre présence à nos RCP est bénéfique pour nos patients et mon enseignement. Pour tout cela, je vous remercie.

Monsieur le Professeur Patrick TOUSSAINT

Professeur des Universités-Praticien

Hospitalier

(Neurochirurgie)

Je vous remercie de faire parti de mon jury de thèse. Pendant mon internat, vous avez fait preuve de disponibilité, d'écoute et avez répondu à chacune de mes interrogations. Je regrette de ne pas avoir pu participer davantage à vos interventions sur la base du crâne mais j'espère pouvoir recevoir votre savoir lors de ma pratique futur à vos côtés.

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oncologie médicale
CHU d'AMIENS

Tout d'abord, je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. En tant qu'oncologue et relecteur du dernier référentiel sur les métastases cérébrales, votre jugement est indispensable dans cette étude. Votre collaboration permet à nos patients d'avoir une prise en charge de qualité, je vous en remercie.

Monsieur le Professeur Michel LEFRANC
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Neurochirurgie)

C'est un honneur de vous avoir en tant que directeur de thèse. Dès le début de mon internat, je vous ai fait part de mon souhait de me former en neurochirurgie fonctionnelle. Vous m'avez enseigné cette discipline avec passion et patience. Vos idées innovantes permettent de faire progresser les techniques chirurgicales et la sécurité de nos gestes pour nos patients. Je suis fier d'être votre élève, et pour tout cela, je vous remercie.

Au Professeur Daniel Legars, je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de travailler à vos côtés et de bénéficier de votre enseignement au cours de mon internat. Cependant, auprès des neurochirurgiens que vous avez formé, j'ai pu acquérir le savoir que vous leur avez partagé. Pour cela, je vous remercie.

Au Dr Christine Desenclos, vous m'avez appris qu'avant tout, un médecin doit faire preuve de bon sens, d'écoute et de bienveillance. En tant que femme, vous m'avez apporté votre soutien dans le monde de la chirurgie et m'avez aidé dans les moments où j'en avais besoin, et pour cela, je vous en suis reconnaissante. Vous m'avez accordé votre confiance pendant mon internat. C'est avec joie que je travaillerai à vos côtés et continuerai de recevoir votre savoir et vos qualités humaines.

Au Dr Anthony Fichten, pendant mon internat, vous m'avez enseigné la neurochirurgie avec passion et une grande pédagogie. Vous vous êtes toujours rendu disponible et avez répondu à mes questions avec grande précision. Vous m'avez appris que chaque problème avait sa solution. Pour tout cela, je vous remercie, et c'est avec plaisir que je pratiquerai la neurochirurgie à vos côtés, me permettant de poursuivre ma formation, notamment en chirurgie rachidienne.

Au Dr Cyrille Capel, initialement co-interne puis chef et maintenant ami et confident, tu as été indispensable dans mon internat. Tu as su m'écouter, me rassurer, échanger tes expériences pour me faire progresser. Tu m'as accordé une confiance bien supérieure à celle que je m'accorde, me permettant de révéler mes réelles capacités. Je te dois ma première opération seule, qui restera dans ma mémoire. Tu m'as donné de ton temps et de ta connaissance sans compter. Sans toi, mon internat aurait été bien plus triste et angoissant. Je te suis reconnaissante. J'ai hâte de continuer à travailler avec toi en tant qu'assistante. Pour tout ce que tu m'as apporté, je te remercie.

Au Dr Louis Chenin, tu valorises chaque geste et progression de façon positive au bloc opératoire, ce qui m'a permis d'avoir confiance en moi. Travailler avec toi en tant qu'interne, puis en tant que chef, a été un plaisir qui va pouvoir se poursuivre. Je te remercie de la disponibilité et de la confiance que tu as en moi.

Au Dr Alexandre Coutte, c'est avec plaisir que je vous présente ce travail. Votre retour en sera tout à fait bénéfique. Je vous remercie de votre disponibilité au quotidien, et de votre enseignement. C'est avec plaisir que j'ai eu à travailler à vos côtés, et ainsi que je souhaite poursuivre ces prochaines années.

A Pierre-Henri, ton arrivée dans le service a été un soulagement pour moi. Plus qu'un co-interne, j'ai également trouvé un ami sur qui je peux compter. Partager notre formation ensemble a été un réel plaisir et c'est avec hâte que j'ai envie de pouvoir t'apporter la connaissance que l'on m'a donnée.

A Meshal et Albéric, travailler à vos côtés en tant qu'interne a été un plaisir avec un bel esprit d'équipe. Je vous remercie de l'effort que vous avez fait afin que je puisse mener à bien ce travail.

A toute l'équipe paramédicale de neurochirurgie et du bloc opératoire, merci de m'avoir accueillie avec bienveillance dès le début de mon internat. Malgré mon manque de diplomatie et de mon parler parfois trop vigoureux, vous avez su comprendre quelle personne j'étais réellement. Vous m'avez souvent fait part de votre satisfaction de mon travail, je vous en remercie. A moi maintenant de vous remercier du travail que vous faites auprès des patients et de votre vigilance quotidienne.

A Florence Bartier et Justine Maroote, je vous remercie de votre aide pour cette thèse. Vous avez été disponible et d'une très grande gentillesse, me permettant de mener à bien ce travail. Je vous en remercie.

A ma mère, je ne pourrai jamais te remercier suffisamment pour le soutien que tu m'as apporté pendant toutes ces années de médecine. Tu as su trouver les mots et me reconforter à chaque moment difficile de ma vie. Ta seule présence me remplit de joie. Te rendre fier est ma plus belle récompense.

A mon frère et ma soeur, vous voir grandir et vous épanouir dans la vie est un réel bonheur. Le partage des passions communes est un plaisir permettant de nous évader pendant les vacances. Pour le bonheur que vous m'apportez, je vous remercie.

A Vincent, depuis notre rencontre, je ne vis que dans le bonheur. Tu sais m'apaiser et m'apporter l'amour dont j'ai besoin. Au quotidien, tu m'apportes ton aide qui m'a été plus que précieuse ces derniers mois. Sans toi, ma vie serait sans objectif et sans sens. Notre nouvelle vie va commencer, je vois se profiler le bonheur avec toi. Pour tout ton soutien, je te suis reconnaissante.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	p. 2
INTRODUCTION	p. 11
A) GENERALITES.....	p. 11
B) CANCERS PRIMITIFS.....	p. 12
1) Le cancer pulmonaire.....	p. 12
2) Le cancer du sein.....	p. 13
3) Le Mélanome.....	p. 14
4) Le cancer du rein et colo-rectal.....	p. 15
C) TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES.....	p. 16
1) Indication de la chirurgie.....	p. 16
2) Indication de la radiothérapie encéphalique en totalité.....	p. 17
3) Radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique.....	p. 17
D) PROBLEMATIQUE.....	p. 21
E) HYPOTHESE ET OBJECTIF.....	p. 22
MATERIEL ET METHODES	p. 23
A) COHORTE ETUDIEE.....	p. 23
B) PROTOCOLE DE TRAITEMENT.....	p. 23
C) ANALYSES DES DONNEES.....	p. 24
RESULTATS	p. 26
A) PATIENTS.....	p. 26
B) METASTASES	p. 29
C) SURVIE ET CONTROLE LOCAL.....	p. 30
D) RADIOCHIRURGIE.....	p. 33
E) SUIVI EN POST IRRADIATION IMMEDIAT.....	p. 34
F) SUIVI A 3 MOIS DE LA RADIOCHIRURGIE FRACTIONNEE.....	p. 35

G) SUIVI A 6 MOIS DE LA RADIOCHIRURGIE FRACTIONNEE	p. 38
H) SUIVI A 9 MOIS DE LA RADIOCHIRURGIE FRACTIONNEE.....	p. 39
I) SUIVI A 1 AN ET 2 AN DE LA RADIOCHIRURGIE FRACTIONNEE.....	p. 39
DISCUSSION	p. 40
A) TAUX DE CONTROLE LOCAL ET TAUX DE RADIONECROSE.....	p. 40
B) SURVIE ET QUALITE DE VIE.....	p. 45
C) COMPARAISON ENTRE LA RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE FRACTIONNEE ASSOCIEE A LA CHIRURGIE ET LA RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE FRACTIONNEE SEULE.....	p. 48
D) LIMITES DE L'ETUDE.....	p. 51
CONCLUSION	p. 52
REFERENCES	p. 53

I) INTRODUCTION

A) GENERALITES

Les métastases cérébrales représentent la majorité des tumeurs intracrâniennes. Leur incidence est en augmentation, du fait de l'allongement de la durée de vie lié aux nouvelles thérapies, et également, aux imageries plus performantes pour les diagnostiquer.

Le cancer primitif responsable de métastases cérébrales est dans 40 à 50% des cas d'origine pulmonaire, dans 10 à 20% des cas originaire d'un cancer du sein, dans 10 à 20% des cas secondaire à un mélanome, dans 6% des cas d'origine rénale et enfin dans 2 à 3% des cas d'origine colo rectale [1].

Dans 2 à 14% des cas, le cancer primitif n'est pas connu lors de la découverte de la métastase cérébrale, nécessitant alors de réaliser le bilan d'extension.

Les facteurs pronostics impliqués dans la survie, à partir du diagnostic des métastases, sont l'indice de Karnosky, l'extension des métastases extra crânienne, l'âge, la nature histologique du cancer, le nombre de métastases cérébrales.

L'âge est un facteur pronostic important pour le cancer pulmonaire, contrairement aux autres cancers.

Le nombre de métastases cérébrales est un facteur pronostic pour le cancer bronchique, le mélanome, et le cancer du rein.

La présence de métastases extra-cérébrales active est de mauvais pronostic, particulièrement pour le cancer pulmonaire.

Le score DS-GPA (diagnosis specific graded prognostic assessment) est un score pronostic, pour les patients atteints de métastases cérébrales. Ce score permet d'estimer la survie médiane selon le type histologique et d'argumenter le choix thérapeutique [2].

La durée médiane de survie selon le sous type histologique de cancer est de 7 mois (3,02-14,78 mois) pour le cancer non à petite cellule, 4,9 mois (2,79-17,05) pour le cancer pulmonaire à petite cellule, de 13,80 mois (3,35 -25,3) pour le cancer du sein, de 6,74 mois (3,38-13,32) pour le mélanome, 9,63 mois (3,27-14,77) pour le cancer du rein et de 5,36 mois (3,13 – 13,54 mois) pour les cancers digestifs.

Le score SIR (Index de score pour la radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales) est un score permettant d'estimer la survie des patients atteint d'une métastase cérébrale et qui

recevront une radiothérapie stéréotaxique. Contrairement au score DS-GPA, le score SIR ne prend pas en compte le type histologique du cancer, mais le nombre et le volume des métastases cérébrales. Il existe une différence significative de survie médiane selon le score SIR : 2,91 mois pour un score de 0 à 3 ; 7 mois pour un score de 4 à 7 et 31,38 mois pour un score de 8 à 10 ($p = 0,0001$) [3] .

B) LES CANCERS PRIMITIFS

1) LE CANCER PULMONAIRE

Le cancer pulmonaire représente le 2^{ème} cancer en incidence chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, avec 49000 nouveaux cas diagnostiqués par an en France. Il est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer en France.

Ses principaux facteurs de risque sont le tabac, notamment sa précocité d'exposition et sa durée, ainsi que les carcinogènes professionnels tels que l'amiante.

Le cancer pulmonaire comprend les cancers non à petites cellules (CBNPC) qui représentent plus de 80% des cas et le cancer à petite cellule qui représente 15% des cancers pulmonaires. Les CBNPC comprennent 3 types histologiques : l'adénocarcinome qui est le plus fréquent, le carcinome épidermoïde et le carcinome indifférencié.

Les facteurs de risque de survenue de métastases cérébrales sont l'étendue de la maladie selon le stade TNM [4], l'âge inférieur à 60 ans [5] et le type histologique à petite cellule [1].

Le taux d'incidence cumulé des métastases cérébrales à 5 ans est de 16,4%, tous types histologiques confondus. Ce taux d'incidence cumulé à 5 ans est plus important pour les cancers à petite cellule (29,6%) que pour les CBNPC (12,6%) [6].

Les facteurs de mauvais pronostic sont repris dans le score de DS GPA. Ces facteurs pronostics sont l'âge, le score de Karnofsky, le nombre de métastases cérébrales, et la présence de métastases extracrâniennes évolutives [2].

Les facteurs de pronostic défavorable, lors du diagnostic de cancer du poumon associé à des métastases cérébrales, sont le sous-type histologique à petite cellule et non adénocarcinomateux, l'absence de contrôle de la tumeur primitive, le sexe masculin, un score OMS supérieur ou égal à 2, l'âge supérieur à 60 ans, le nombre de métastase supérieur à 3,

l'absence d'altération moléculaire EGFR/ALK [7] , un taux de sodium inférieur à 132mmol/l et une concentration sérique de NSE (Neuron Specific Enolase) supérieure à 12,5ng/ml [8].

La durée moyenne de survie est de 6 mois pour le cancer à petite cellule et les adénocarcinomes atteints de métastases cérébrales [9]. En cas d'altération moléculaire sur EGFR ou ALK, la survie médiane est supérieure à 18 mois [10] voire 48 mois [7].

2) LE CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Une femme sur 8 présentera un cancer du sein au cours de sa vie. Son incidence est de 48 800 cas par an et 11 900 décès. C'est la première cause de décès chez la femme. Dans 99% des cas, le cancer du sein concerne la femme, mais l'homme peut également être atteint. Le taux de survie à 5 ans est de 90%.

Les facteurs de risque de survenue du cancer du sein sont l'âge, les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein, les mastopathies à risques histologiques, la prédisposition génétique au cancer du sein, l'exposition aux hormones, la consommation de tabac et d'alcool, l'irradiation ainsi que le surpoids [11].

Il existe 4 groupes histologiques de cancer du sein :

- les tumeurs lumineuses A qui sont HER2 négatif (human epidermal growth factor receptor 2) Récepteur des Estrogène (RE) et/ou Récepteur de la Progestérone (RP) positif
- les tumeurs lumineuses B qui sont HER 2 positif, RE ou RP positif
- les tumeurs triples négatives (RE, RP et HER2 négative)
- les tumeurs HER 2 positives avec RE et RP négatif.

Le taux d'incidence des métastases cérébrales varie de 30% sur les études autopsiques [12] à 5% sur les études cliniques [6,13].

Le taux d'incidence cumulé de survenue de métastases cérébrales dans le cancer du sein est de 1% à 1 an et de 5% à 5 ans.

L'incidence des métastases cérébrales varie selon le sous-type histologique [14]. Le taux d'incidence de métastases cérébrales est plus important pour les tumeurs triples négatives, 46 %, [15] que pour les tumeurs lumineuses A, avec un taux d'incidence cumulée sur 15 ans de 2,2% [14]. Concernant les cancers du sein HER2 positif, l'incidence des métastases cérébrales est de 35% [16].

Le stade TNM de la maladie est corrélé à une augmentation d'incidence de métastases cérébrales, avec 3,1% d'incidence pour le stade I et 12,6% pour le stade 4 [6].

La durée médiane de survenue des métastases cérébrales à partir du début du diagnostic du cancer du sein dépend du type histologique. Ce délai est de 27,5 mois pour les tumeurs triples négatives, de 35,8 mois pour les tumeurs sur exprimant HER2, 47,4 mois pour les tumeurs luminale B, et 54,4 mois pour les tumeurs luminale A.

Les facteurs de risque de métastases cérébrales dans le cadre du cancer du sein sont : un âge inférieur à 40 ans, l'absence d'expression des récepteurs à œstrogène [16], la surexpression des récepteurs HER2 [17], le statut triple négatif [18], un taux de LDH élevé en pré thérapeutique [19], la présence de métastases extra cérébrale, notamment le nombre de site métastatique et la localisation des métastases extra-cérébrale [18].

Les facteurs de pronostic favorable au moment du diagnostic de la métastase cérébrale sont un bon état général, un âge inférieur à 60 ans, le sous-type histologique : les récepteurs hormonaux des œstrogènes positifs et/ou HER2 surexprimé [17,20,21], la présence d'une métastase cérébrale unique [21], et une maladie extracrânienne contrôlée [22].

Le délai médian de survie à partir du diagnostic des métastases cérébrales dépend également du sous-type histologique. Ce délai est de 7,3 mois pour les tumeurs triple négative, de 17,9 mois pour les tumeurs avec HER2 surexprimé, 22,9 mois pour les tumeurs luminales B et 10 mois pour les tumeurs luminales A [20].

3) LE MELANOME

Les mélanomes sont des tumeurs malignes développées à partir de mélanocytes. Leur incidence est de 11000 nouveaux cas par an. Ils sont responsables de 1600 décès par an. Leurs facteurs de risque sont l'exposition solaire notamment les brûlures survenues dans l'enfance, le phototype de la peau, le nombre, la taille et l'aspect des naevus, les antécédents familiaux et personnels de mélanome.

L'incidence des métastases cérébrales dans le mélanome est variable, comprise entre 7,4 à 50% [23–25]. Les séries autopsiques retrouvent une incidence plus élevée de 70 à 90%.

Les facteurs de risque de développer des métastases cérébrales sont : un taux élevé de LDH, la localisation du mélanome primitif : tête, cou et muqueuse orale [26], un indice de Breslow

élevé [27], la présence de plus de 2 sites viscéraux métastatique, la mutation BRAF [28] ou NRAS [29], le caractère ulcéré du mélanome primitif [30], et le sexe masculin.

Le délai médian de survenue des métastases cérébrales varie de 2 à 4 ans [24,26,31].

Les facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic sont : la présence de symptômes neurologiques, la présence d'une maladie extra-crânienne [30], nombre de métastases supérieur à 3 [25], le mauvais état général, le taux élevé de LDH, l'âge supérieur à 65 ans [32].

La survie des patients atteints de mélanomes a augmenté grâce aux thérapies ciblées et aux immunothérapies. Elle était initialement aux alentours de 4 mois [23,25,28] contre 4 à 24 mois actuellement.

4) LE CANCER DU REIN ET COLO-RECTAL

L'incidence du cancer du rein et du cancer gastro-intestinal sont en augmentation [33]. L'incidence des métastases cérébrales dans le cancer du rein est de 2 à 17% [34]. L'incidence cumulée à 5 ans est de 9,8% [6]. Les métastases du cancer du rein surviennent majoritairement en cas de progression de la maladie et peuvent être tardives dans l'évolution de la maladie. Quatre-vingt-dix pour cent des patients présentant des métastases cérébrales issues d'un carcinome rénal à cellule claire ont également des métastases extra-cérébrales.

Parmi les différentes histologies du cancer du rein, le carcinome à cellule claire est le plus pourvoyeur de métastases cérébrales.

La survie médiane à partir du diagnostic de métastases cérébrale issues du cancer du rein est de 10,6 mois et le taux de survie à un an est de 48% [34].

Les facteurs de mauvais pronostic, au moment du diagnostic de la métastase cérébrale, sont un mauvais état général [2], un mauvais score selon le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), le nombre de métastases cérébrales [34,35] et la présence d'un traitement systémique. L'introduction d'un traitement systémique et le traitement local permet améliorer la survie globale. La survenue d'une métastase cérébrale lors d'un traitement systémique ne modifie pas la survie globale de façon significative [36].

En ce qui concerne les cancers colorectaux, l'incidence des métastases cérébrales est environ de 2% [37]. Les métastases cérébrales surviennent de façon métachrone aux métastases extra-cérébrales. Le délai médian de survenue de la métastase cérébrale est de 25 mois [37], avec une survie médiane à partir du diagnostic de la métastase cérébrale de 4 mois [38].

L'administration d'un traitement systémique chez les patients avec des métastases cérébrales permet d'améliorer leur survie médiane à 18,6 mois [38,39]. Le traitement par chirurgie associé à une radiothérapie permet également d'améliorer significativement la survie médiane à 21 mois. La présence d'une mutation RAS serait un facteur de risque de développer des métastases cérébrales [40].

C) TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES

En France, l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) a récemment réactualisé les indications de traitement des métastases cérébrales survenant dans le cadre des cancers pulmonaire, du sein et du mélanome. Par rapport au dernier référentiel de 2014, la place de la biologie moléculaire est importante dans la décision du traitement. La Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) a également édité des recommandations sur la réalisation de la radiothérapie chez les patients atteints de métastases cérébrales [41,42].

Les décisions thérapeutiques doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les facteurs à prendre en compte dans la décision du traitement sont l'âge et l'état général du patient, le type, sous-type histologique et la biologie moléculaire du cancer, le nombre, l'aspect, le volume et la localisation des métastases cérébrales, l'évolution de la maladie extra-cérébrale, les traitements antérieurement reçus, sans oublier, enfin, le souhait du patient.

Les patients doivent bénéficier d'une évaluation clinique et radiologique par une IRM cérébrale injectée tous les 3 mois, pendant au minimum 1 an après la réalisation du traitement.

1) INDICATION DE LA CHIRURGIE

La chirurgie de la métastase cérébrale doit être évoquée en cas de métastase unique ou oligo-métastatique, notamment lorsque la métastase cérébrale a un diamètre supérieur à 3 cm ou un volume de plus de 10 cm³. La chirurgie a montré un intérêt en termes de survie globale et de contrôle local [43]. Cependant, si l'exérèse de la métastase nécessite de porter atteinte à une fonction cérébrale essentielle, alors la chirurgie doit être refusée afin de garantir une bonne qualité de vie au patient. Lorsque la chirurgie est retenue, il est préférable de réaliser une exérèse en monobloc afin d'éviter la dissémination des cellules tumorales aux espaces lepto-méningés et d'améliorer le contrôle local [44].

En l'absence de cancer primitif connu après un bilan d'extension, ou si la biologie moléculaire est ancienne ou non connue, la chirurgie est alors recommandée.

Enfin, en situation palliative, il existe quelques indications chirurgicales notamment lorsque la métastase est symptomatique, menaçante pour le pronostic vital, à proximité d'une zone fonctionnelle dont l'évolution pourrait être responsable d'un déficit neurologique, ou enfin, si la métastase compromet la réalisation d'autres traitements, par son volume, sa localisation ou sa structure.

Une radiothérapie stéréotaxique devra être réalisée sur le lit opératoire afin d'améliorer le contrôle local.

Afin d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale, il est préconisé de réaliser une IRM cérébrale injectée dans les 48 heures post-opératoire.

2) INDICATION DE LA RADIOTHERAPIE ENCEPHALIQUE EN TOTALITE

L'irradiation encéphalique curative in toto doit dorénavant être proposée le plus tardivement possible dans la prise en charge des patients, afin de préserver les fonctions cognitives [45,46].

Cependant, du fait de l'importance de l'incidence des métastases cérébrales dans les cancers pulmonaires à petite cellule, il est recommandé de réaliser une irradiation encéphalique in toto prophylactique chez les patients dont la maladie est contrôlée et localisée.

La radiothérapie encéphalique en totalité garde une place, lorsque le nombre de métastases cérébrales est supérieur à 10 ou bien lorsque le patient a une espérance de vie inférieure à 3 mois.

3) LA RADIOCHIRURGIE ET RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE

La radiochirurgie a été définie par L.Leksell comme « la délivrance en une fraction, d'une forte dose d'irradiation à un volume intracrânien de petite taille et délimité sans ouverture crânienne » [47].

Lorsqu'un fractionnement de la dose est nécessaire, nous employons alors le terme de radiothérapie stéréotaxique fractionnée.

La radiochirurgie a pour but de détruire les cellules tumorales en une seule dose, en évitant une irradiation du parenchyme cérébrale sain grâce à la multiplicité, l'étroitesse, et la précision des faisceaux d'irradiation.

La radiochirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique fractionnée peut être délivrée par des accélérateurs linéaires produisant des photons X, comme le Cyberknife® ou le Novalis® ou bien par le Gamma-knife® qui délivre de multiples faisceaux de photon gamma.

Afin de faciliter la compréhension des données analysées dans l'étude, je définis ici quelques termes du traitement par radiochirurgie. Les définitions sont illustrées dans la figure 1 et 2.

-Volume tumoral (TV) : volume tumoral comprenant la prise de contraste de la tumeur sans marge autour, et qui sera la cible du traitement. Ce volume tumoral est délimité pour réaliser, par la suite, la dosimétrie.

-Isodose de prescription : dose minimale prescrite et reçue par la tumeur. Cette isodose sera située à la périphérie de la tumeur, correspondant idéalement au contourage de la tumeur. On applique une dose et un pourcentage sur cette isodose.

Exemple de prescription : une prescription de 25Gy à l'isodose de 50% signifie que la périphérie de la tumeur recevra au minimum 25Gy et qu'elle recevra au maximum une dose de 50 Gy à l'intérieur de la tumeur.

-PIV : Volume de l'Isodose de Prescription

-TVPIV : Volume Tumoral recevant l'Isodose de Prescription

-L'index de sélectivité : $TVPIV/PIV$. La sélectivité permet de s'assurer que le volume prescrit s'applique bien à la tumeur et non au tissu sain. Il permet d'évaluer le volume de tissu cérébrale sain épargné.

-L'index de conformité : PIV/TV . La conformité permet de vérifier que le volume tumoral est bien couvert par la prescription.

-Le gradient : volume de la demi prescription de l'isodose / volume de prescription de l'isodose. Le gradient doit être compris entre 2-3 pour avoir une bonne diminution de la dose irradiant le cerveau sain. Une augmentation de ce gradient est un facteur de risque de radionécrose.

Exemple : sur une isodose de prescription de 50%, le gradient correspond au volume de l'isodose à 25% / volume de l'isodose à 50%.

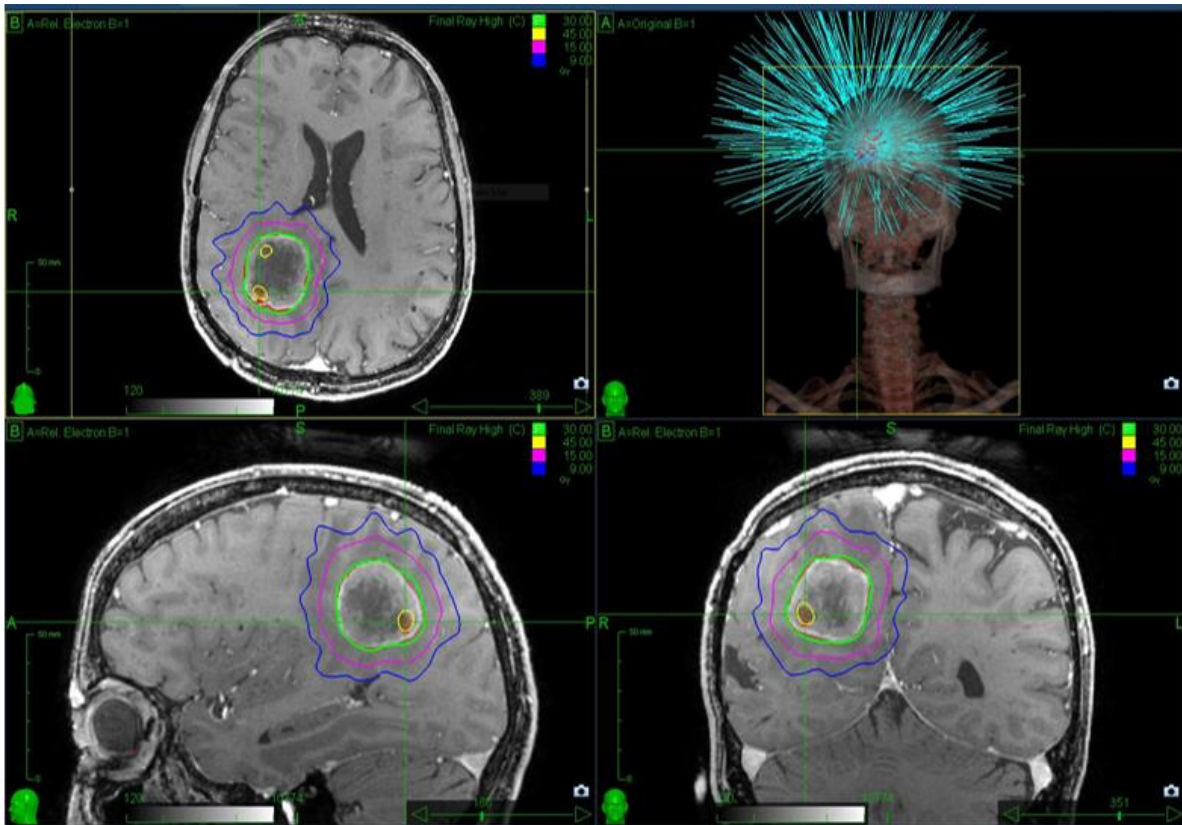


Figure 1 : Dosimétrie réalisée avec le logiciel Precision d'Accuray®. En rouge : Volume tumoral. En vert: Isodose de prescription de 30 Gy à 60%. En rose: Demi-prescription de l'isodose, soit 15 Gy. En bleu : Volume cérébral recevant 30% de la dose prescrite. En jaune: Dose maximale reçue au sein de la tumeur (45Gy).

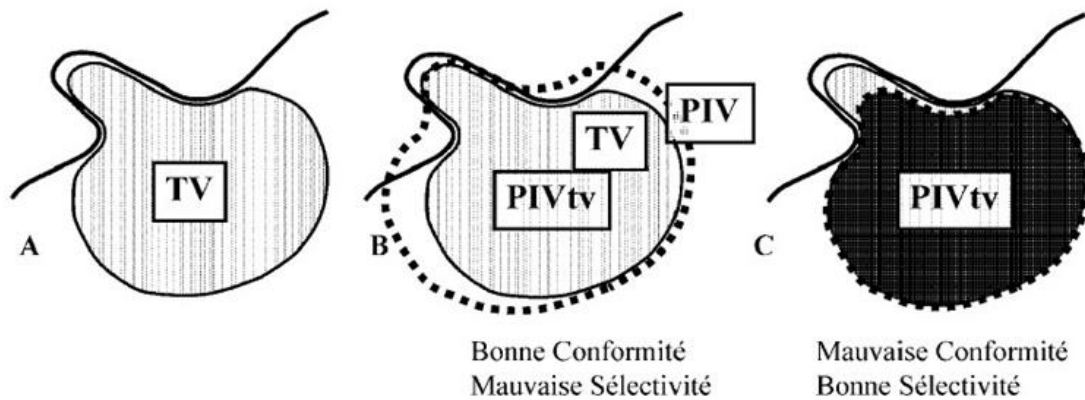


Figure 2: Schéma illustrant les notions de sélectivité et de conformité.
Selon Regis and al. Radiobiologie de la neurochirurgie. Neurochirurgie 2004 ; 50 : 257-264.

Concernant la radiochirurgie, elle est le premier traitement de choix en cas de métastases cérébrales multiples, jusqu'à 10 métastases cérébrales, avec un volume total ne dépassant pas 30 cm³ chez des patients en bon état général. Le fractionnement de la dose est indiqué lorsqu'une métastase mesure plus de 3 cm au plus grand de son diamètre, qu'elle est à proximité d'un organe à risque, en cas d'irradiation antérieure, d'impossibilité de respecter les contraintes de traitement du mono-fractionné (c'est à dire un bon index de gradient entre 2 - 3, afin d'épargner le parenchyme cérébral sain), ou si le patient a un terrain particulier, notamment vasculaire.

La SFRO a établi des recommandations sur la dose de prescription de la métastase cérébrale et du fractionnement [42]. Lors de la réalisation d'une radiothérapie stéréotaxique fractionnée, il est préconisé de prescrire avec une isodose de 70%, avec 3 fractions de 11 Gy. Lors de la réalisation d'une radiochirurgie avec un accélérateur linéaire, il est préconisé une dose de prescription entre 20 et 24 Gy avec une isodose de 70 à 90%. La radiochirurgie réalisée avec un gamma-knife[®] doit être prescrite à une isodose de 50%.

Cette différence de prescription, en terme d'isodose, vient du fait que la dosimétrie réalisée avec un gamma-knife[®] se fait avec plusieurs isocentres au sein de la tumeur, dont l'énergie va s'entrechoquer, nécessitant d'avoir une isodose de prescription entre 40% et 65% et d'avoir un index de gradient correct, ce qui va, par conséquent, épargner le tissu sain. Lors de la réalisation d'une dosimétrie avec un accélérateur linéaire, il est le plus souvent utilisé un seul isocentre au sein de la tumeur, pour lequel une isodose de prescription comprise entre 80% et 40% permettra une diminution importante du gradient, et donc, moins de parenchyme cérébral irradié. Mais dans cette différence de prescription, la dose est hétérogène au sein de la tumeur pour une isodose de 50%, et homogène pour une isodose de 70%. Il y a donc une moindre dose maximale administrée au centre de la tumeur avec une isodose à 70% qu'avec une isodose à 50%, et conséquemment une moindre probabilité de détruire le maximum de cellules tumorales, car la charge tumorale est plus importante au centre de la tumeur.

L'homogénéité de prescription avec les accélérateurs linéaires, dérive également de la méthode de prescription de la radiothérapie conformationnelle, où les faisceaux étaient larges, peu nombreux, avec les mêmes pénétrations du parenchyme cérébral, délivrant de l'irradiation au tissu sain et où les pics de doses étaient délétères, puisqu'à risque d'augmenter fortement l'irradiation du tissu sain. Le principe de la radiochirurgie est de multiplier les faisceaux de petits diamètres, dont chacun comporte une faible énergie, avec une pénétration du parenchyme cérébral sain différente pour chaque faisceau, et où ces faisceaux vont se concentrer à la cible pré-définie. Par conséquent, le parenchyme cérébral sain, traversé par un faisceau en un seul endroit et avec peu d'énergie, recevra alors très peu d'irradiation, mais la

tumeur recevra, elle, l'ensemble des faisceaux, l'ensemble de l'énergie de chaque faisceau, et donc, l'ensemble de la dose prescrite. L'hétérogénéité de la dose n'entraîne pas, avec cette méthode, de pic de dose au sein du parenchyme cérébral sain, et par conséquent, n'est pas à risque pour celui-ci, apportant un bénéfice au traitement de la tumeur.

D) PROBLEMATIQUE

Nous avons vu que les métastases cérébrales de plus de 10 cm³ relèvent, en première intention, d'une chirurgie. En effet, plusieurs études de radiochirurgie ont montré que les métastases de grand volume ont un moins bon contrôle local que les métastases de plus petit volume (p=0,007 et p= 0,043) [48,49], un risque plus élevé de radionécrose [50] et une différence de survie (p=0.013) [51].

Cependant, toutes les métastases cérébrales de gros diamètre ne peuvent pas relever d'une chirurgie, notamment lorsqu'elles sont situées dans une zone cérébrale éloquente dont l'exérèse serait responsable d'un déficit neurologique et d'une altération de la qualité de vie des patients. Dans les cas où l'opération n'est pas réalisable, il est possible de les traiter en pratiquant une radiothérapie stéréotaxique fractionnée. Il a été démontré que le fractionnement de la dose va permettre un meilleur contrôle local de la métastase de grand volume et, diminuer le risque de radionécrose [52].

A l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandation formelle sur la dose et l'isodose de prescription idéale pour ces métastases dont le volume est large.

Dans la littérature, la plupart des études prescrivent à une isodose allant de 70 à 90%, lors de la réalisation d'une radiothérapie stéréotaxique fractionnée. Zhao and al. [53] ont montré que l'isodose de prescription devait varier avec le volume de la tumeur afin de garder un bon index de gradient. Dans leur étude, le planning idéal pour les tumeurs de plus de 7 cm³ étaient aux alentours de 69%, permettant d'avoir un bon index de gradient et une bonne hétérogénéité au sein de la tumeur. Il n'y avait aucune indication à prescrire une isodose à plus de 75%. Dans leur planning idéal, il n'y avait pas d'augmentation de l'index du gradient si l'on diminuait l'isodose de prescription, alors que l'augmentation de cette isodose augmentait l'index de gradient et diminuait l'hétérogénéité de la dose reçue en intra tumoral.

Nous avons vu précédemment que l'hétérogénéité de la dose au sein de la tumeur est essentielle pour augmenter la dose maximale au sein de la tumeur, et par conséquent d'augmenter la mort des cellules tumorales, tout en préservant le parenchyme cérébral sain. Il

y a donc un intérêt à garder cette hétérogénéité dans la réalisation d'une radiothérapie stéréotaxique fractionnée.

De plus, il a été démontré que plus le volume tumoral est grand, meilleur sera l'index du gradient [53,54]. Cela serait en faveur de l'essai du traitement des volumineuses métastases cérébrales par radiothérapie stéréotaxique fractionnée, puisque l'optimisation du gradient peut se faire. L'augmentation de la couverture de la tumeur va permettre également d'améliorer ce gradient, mais diminue en contrepartie l'index de sélectivité de la tumeur. Ce dernier est aussi capital que le gradient pour ne pas irradier le parenchyme cérébral sain autour de la métastase.

La dose délivrée à la tumeur joue un rôle sur le contrôle local et le risque de radionécrose. Il a été démontré qu'une dose inférieure à 31Gy [55] est responsable d'une majoration du risque de récurrence locale, alors que d'autres études ont montré qu'une dose de plus de 30Gy en 3 fractions augmenterait significativement le risque de radionécrose [56].

E) HYPOTHESE ET OBJECTIF

Devant le manque de connaissance sur la dose totale et de l'isodose de prescription idéale pour les métastases de grand volume, qui permettraient un compromis entre le contrôle local de la tumeur et la toxicité sur le parenchyme cérébral, nous avons souhaité répondre à la question suivante : Une radiochirurgie fractionnée avec une dose avoisinant les 30 Gy, afin d'obtenir le meilleur contrôle local, prescrit à une isodose aux alentours de 50% pour assurer l'hétérogénéité de la dose et l'optimisation de l'index du gradient, permettrait-elle d'assurer un bon contrôle local des métastases cérébrales de grand volume, avec une toxicité acceptable sur les tissus sains irradiés ?

Nous avons évalué également la survie globale et l'évolution des symptômes neurologiques afin de s'assurer que la qualité de vie était préservée.

Afin d'optimiser le gradient et la sélectivité de la tumeur, nous avons choisi de ne pas garder une isodose fixe, comme cela est habituellement réalisé dans les études, ce qui permet de délivrer un traitement personnalisé à chaque tumeur suivant son volume et sa localisation.

Bien que nous ayons réalisé notre traitement des métastases cérébrales de façon fractionnée, nous qualifions notre étude de radiochirurgie fractionnée, et non pas de radiothérapie stéréotaxique fractionnée, puisque nous prescrivons à l'isodose de 50%, avec un objectif d'index de gradient entre 2 – 3 afin de garder l'essence même de la radiochirurgie, qui

consiste en l'hétérogénéité de la dose tout en diminuant l'irradiation du parenchyme cérébral sain.

II) MATERIEL ET METHODES

A) COHORTE ETUDIEE

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, de septembre 2016, date du commencement de la radiochirurgie stéréotaxique au CHU d'Amiens, à juin 2018. Nous avons inclus les patients majeurs présentant au moins une métastase cérébrale de plus de 10 cm³ pour lesquels la réunion de concertation pluridisciplinaire avait validé un traitement par radiochirurgie. Les patients présentant des métastases cérébrales multiples de volumes inférieurs ou supérieurs à 10 cm³ ont été inclus dans l'étude, mais seul la ou les métastases cérébrales de plus de 10 cm³ ont été analysées. La réalisation préalable d'une irradiation encéphalique in toto prophylactique ou curative n'était pas un critère d'exclusion, de même que la réalisation préalable d'une radiochirurgie.

B) PROTOCOLE DE TRAITEMENT

Le traitement par radiochirurgie a été effectué par le Cyberknife[®], qui est un accélérateur linéaire délivrant des photons X de 6 MV (Mega electron Volt) par des collimateurs circulaires, grâce à un bras robotisé et une table comportant 6 degrés de liberté.

Pour réaliser cette radiochirurgie, tous les patients ont bénéficié le même jour, d'une IRM cérébrale en coupe fine (0,5*0,5*1 mm) avec des séquences T1, FLAIR et T1 avec injection de gadolinium ainsi que d'un scanner cérébral en coupe fine (0,5*0,5*0,625mm).

Ensuite, ces 2 imageries étaient fusionnées entre elles, via le logiciel Precision d'ACCURAY[®]. La délimitation de la métastase, permettant d'obtenir le volume tumoral, était par la suite, effectuée par un neurochirurgien et un radiothérapeute, à partir des séquences IRM et scanographique. Les organes à risques tels que les nerfs optiques, le chiasma, le tronc cérébral et le parenchyme cérébral étaient également délimités.

La dosimétrie était ensuite réalisée selon le fractionnement, la dose et l'isodose de prescription, de sorte à avoir une sélectivité d'au moins 90%, un objectif de gradient entre 2 et 3, une couverture de 98% et un index de conformité supérieur à 1. Le traitement par radiochirurgie fractionnée était délivré en 3 fractions, avec une dose de prescription variable selon l'histologie du cancer, le volume et la localisation de la métastase cérébrale. L'isodose de prescription était de 50%, mais cette isodose était réajustée en fonction de la sélectivité, de la couverture de la métastase et du gradient, afin d'épargner le tissu sain et les organes à risques présents à proximité de la métastase cérébrale.

Nous avons utilisé l'algorithme « Ray – Tracing » pour réaliser la dosimétrie selon les objectifs décrits ci-dessus.

La délivrance de la radiochirurgie s'est effectuée la semaine suivant la réalisation de l'imagerie, en 3 jours consécutifs ou non. Les patients étaient immobilisés au moyen d'un masque thermo-moulé, qui était réalisé juste avant l'acquisition du scanner cérébral. Lors de la délivrance de la radiochirurgie, le masque thermo moulé est mis sur la tête du patient et fixé à la table, ce qui permet de reproduire la position de la tête du patient lors de l'acquisition scanographique. Afin de vérifier le bon positionnement du patient pendant la procédure de radiochirurgie, 2 clichés orthogonaux de 45° du patient sont réalisés toute les 10 secondes et fusionnés avec l'acquisition scanographique. En cas de mouvement du patient, le traitement est stoppé. La position du patient est corrigée via la table sur laquelle il est allongé. Cette table contient 6 degrés de liberté afin de repositionner le patient dans la position d'acquisition du scanner cérébral.

C) ANALYSES DES DONNEES

Les patients ont bénéficié d'une consultation à la fin du traitement, dans un délai de quelques jours à un mois après avoir reçu la radiochirurgie fractionnée. Le suivi consistait en une surveillance tous les 3 mois, avec une IRM cérébrale et une évaluation clinique.

Nous avons étudié le volume tumoral en contournant la métastase cérébrale, selon ses prises de contrastes sur les séquences T1 avec injection de gadolinium des IRM de contrôle. La délimitation de la métastase a été effectuée avec le même logiciel utilisé pour la dosimétrie. C'est un contournage semi-automatique, où la métastase est délimitée à chaque coupe millimétrique de l'IRM (figure3). Nous avons déterminé le contrôle local à partir de ce volume tumoral.

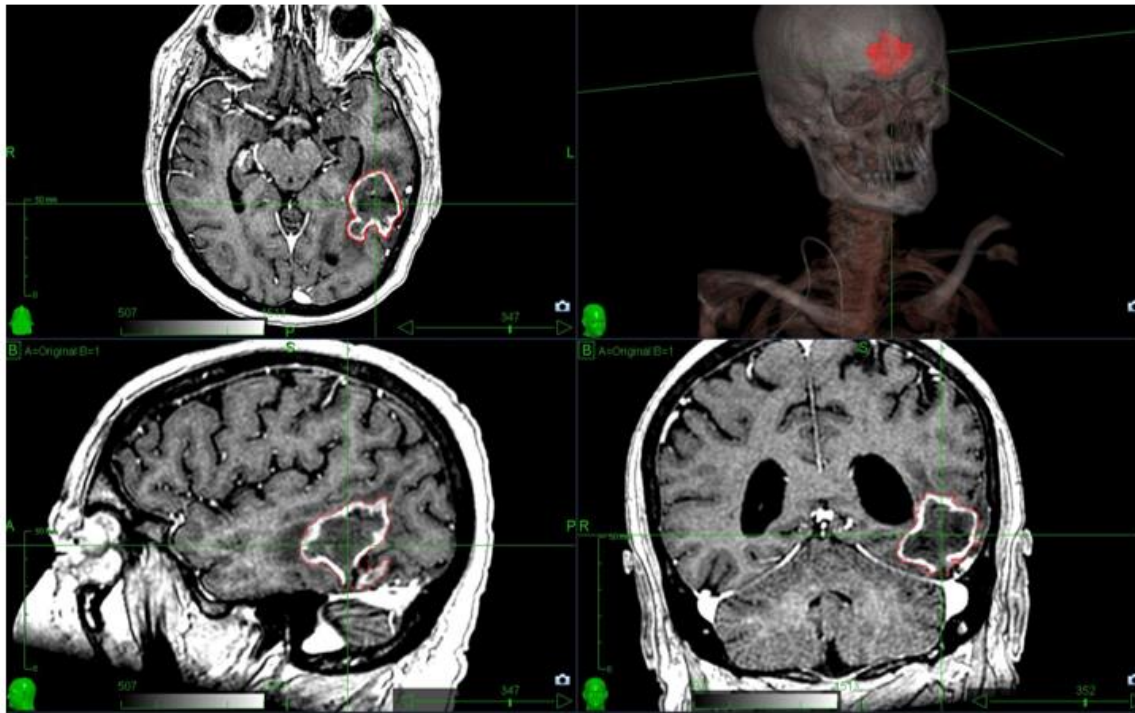


Figure 3 : Exemple de contourage d'une métastase cérébrale située dans le carrefour gauche, 3 mois après la radiochirurgie. La délimitation correspond au trait rouge. Cette patiente a présenté une diminution de 79% du volume de sa métastase cérébrale (volume initial présenté en figure 1).

Nous nous sommes basés sur l'étude de Follwell MJ and al. [49] pour évaluer le critère de réponse à partir du volume tumoral tridimensionnel de la métastase. Cette étude a montré une corrélation significative entre le pourcentage de variation de volume et les critères RECIST habituellement utilisés pour caractériser la réponse tumorale selon une réponse complète (CR), une réponse partielle (PR) ou stable (SD), ou en progression (PD) (corrélation kappa 0,85, $p < 0,0001$).

Dans notre étude, certains patients présentaient également des métastases cérébrales avec un volume inférieur à 10 cm^3 . Dans ce cas, seules les données de volume et de dosimétrie de la métastase de plus de 10 cm^3 ont été prises en compte dans le suivi et l'analyse des données.

Le délai de survie a été calculé à partir du diagnostic de la métastase cérébrale de plus de 10 cm^3 jusqu'au décès ou à la date du dernier suivi. La survie des patients a été comparé au score pronostic du DS GPA et du score SIR selon le test de T apparié après avoir vérifié que les valeurs suivaient une loi normale (test de Shapiro Wilk, $p=0,07$).

Nous avons comparé l'âge, les scores KPS, DS-GPA et SIR, le statut de la maladie extra cérébrale, le nombre de métastases cérébrales et le volume des métastases cérébrales de plus de 10 cm³, entre deux groupes, les patients vivants à la fin de l'étude et les patients décédés.

Nous avons recherché si le volume tumoral élevé était associé à la survenue d'une radionécrose.

Nous avons recherché un lien entre une dose totale inférieure à 31 Gy et la survenue d'une progression locale cérébrale, et le lien entre une dose totale supérieure à 30 Gy avec la survenue d'une radionécrose.

L'analyse statistique a été réalisée par un test de Mann-Whitney. Les taux de survie et de contrôle local ont été estimés grâce à la méthode de Kaplan Meier.

Nous avons considéré qu'il existait une radionécrose lorsqu'il existait conjointement une augmentation de la prise de contraste sur la séquence T1 après injection de gadolinium, une augmentation de l'œdème péritumoral, et une prise de contraste stable ou diminuée lors des IRM de contrôle à 3 mois. Nous nous sommes également aidés du « T1/T2 mismatch » [57] pour définir des arguments en faveur d'une radionécrose. Enfin, lorsque l'examen était réalisé, nous nous sommes appuyés sur la spectroscopie IRM et la perfusion de la métastase pour argumenter la présence d'une radionécrose ou la progression cérébrale.

Le taux de radionécrose a été calculé par rapport au nombre de patients pour lesquels des IRM de contrôle étaient disponibles, et la toxicité a été évaluée selon les critères RTOG [58]. Nous avons relevé la V12 Gy et la V18 Gy qui correspondent au volume de cerveau sain recevant une dose de 12 ou 18 Gy. Ces volumes sont connus dans la littérature pour être corrélés de façon significative à un risque augmenté de survenue de radionécrose si la V12 Gy est supérieure au voisinage de 10 cm³ (p= 0,001) et également, lorsque la V18 Gy est supérieure à 30,2 cm³ (p= 0,04) [52,59–61].

L'évolution clinique des patients a été également analysée tout au long de leur suivi.

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir de logiciel R® (R Project for Statistical Computing).

III) RESULTATS

A) PATIENTS

Trente et un patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 64,6 ans. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1. La majorité des patients était atteinte d'un cancer pulmonaire (74,2%) et était en bon état général (67,7%).

Avant le traitement par radiochirurgie, 38,7% des patients présentaient un déficit moteur. Seuls 3 patients sur les 31 étaient asymptomatique (9,7%). La figure 4 montre la répartition des symptômes lors de la découverte de la métastase cérébrale.

Une patiente était porteuse d'un pace maker non compatible IRM et n'a, en conséquence, pas eu d'IRM initial pour réaliser le traitement, ni eu d'IRM au cours de son suivi. Une patiente avait eu préalablement une irradiation encéphalique in toto curative, devant la présence d'une lésion frontale droite, lors de la planification, initialement, d'une irradiation prophylactique dans le cadre de son cancer pulmonaire à petite cellule. Suite à cette irradiation, elle a présenté des troubles cognitifs et une progression cérébrale de la métastase irradiée en encéphale in toto, mais elle a également vu l'apparition de 7 nouvelles métastases 11 mois après l'irradiation. Cette progression cérébrale a été traitée par radiochirurgie suite à la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Tableau 1 : Caractéristiques de la cohorte

	n	%
Patients	31	
Âge moyen en années (+/- écart-type)	64,6 (+/-7,8)	
Homme	18	58
Femme	13	42
Cancer primitif		
• pulmonaire	23	74,2
• sein	2	6,5
• mélanome	1	3,2
• rein	3	9,7
• gastro-intestinal	2	6,5
Index de Karnofsky		
• KPS 90 - 100%	21	67,7
• KPS 70 - 80%	9	29
• KPS < 70%	1	3,2
DS-GPA		
• 0-1	5	16,1
• 1,5-2	15	48,4
• 2,5-3	10	32,3
• 3,5-4	1	3,2
Score SIR		
• 1-3	13	42
• 4-7	18	58
Maladie extracrânienne		
• contrôlée	12	38,7%
• non contrôlée	19	61,3%
Métastases extracrâniennes		
• présentes	20	64,5%
• absentes	11	35,5%
Mode de découverte de la métastase cérébrale		
• manifestation neurologique	23	74,2
• bilan extension	8	25,8
Nombre de métastases	79	
Nombre de métastases > 10cm ³	36	
Médiane du nombre de métastases par patient (min -max)	2 (1-10)	
Médiane du nombre de métastases > 10 cm ³ par patient (min -max)	1 (1-4)	
Délai médian de survenue de la métastase cérébrale à partir du diagnostic du primitif (en mois)	6	
Irradiation encéphalique in toto avant radiochirurgie		
• prophylactique	2	6,5
• curative	1	3

Répartition des symptômes neurologiques objectifs lors de la découverte de la métastase cérébrale

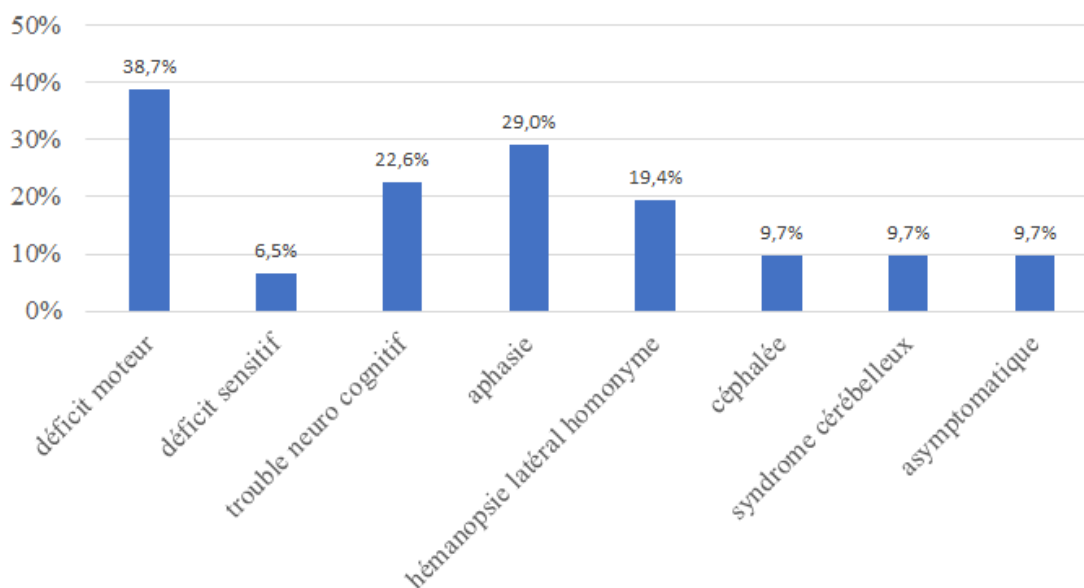


Figure 4: Répartition des symptômes neurologiques objectifs lors de la découverte de la métastase cérébrale, exprimée en pourcentage.

B) METASTASES

Au total, 79 métastases ont été traitées dont 36 métastases ayant un volume supérieur à 10 cm³. Le volume médian des métastases cérébrales était de 18,21 cm³. Vingt-huit patients présentaient 1 seule métastase de plus de 10 cm³. Trois patients présentaient plus d'une métastase cérébrale de plus de 10 cm³ dont 1 patient qui était atteint de 4 métastases cérébrales de plus de 10 cm³. Un patient présentait 4 lésions cérébrales métastatiques dont une pariéto-occipitale droite de 92 cm³.

La majorité des métastases cérébrales était située en zone sus tentoriel, et dans 52,8% des cas, dans l'hémisphère gauche. Le tableau 2 résume la répartition des localisations des métastases cérébrales de plus 10 cm³. Elles étaient situées en zone pré et post centrale dans respectivement 16,7 et 13,9 % des cas. Dix-huit métastases cérébrales de plus de 10 cm³ étaient situées en zone éloquente.

Tableau 2 : Localisation des métastases cérébrales de plus de 10cm³		
Localisation	Effectif	Pourcentage
Aire motrice supplémentaire	1	2,8%
Pré central	6	16,7%
Post central	5	13,9%
Carrefour gauche	3	8,3%
Carrefour droit	1	2,8%
Sylvienne	1	2,8%
Noyaux gris centraux et diencephalique	3	5,6%
Base du crâne	1	2,8%
Frontale	4	11,1%
Temporale	3	8,3%
Occipitale	7	19,4%
Cérébelleuse	4	11,1%
Sus tentoriel	31	86,1%
Sous tentoriel	4	11,1%
Hémisphère gauche	19	52,8%
Hémisphère droit	17	47,2%

Le délai médian entre le diagnostic du cancer primitif et le délai d'apparition de la métastase cérébrale était de 6 mois. Chez 11 patients, le diagnostic de la métastase cérébrale était synchrone du diagnostic du cancer primitif, et chez 8 patients (26%), la métastase cérébrale a révélé le cancer primitif. Chez un patient, (que l'on nommera patient « A ») la métastase cérébrale de plus de 10 cm³ a été découverte lors des IRM de contrôle, réalisées tous les 3 mois, dans le cas d'une surveillance d'une radiochirurgie réalisée 1 an auparavant, pour une métastase cérébelleuse de faible volume.

C) SURVIE ET CONTROLE LOCAL

La médiane de survie à partir de la réalisation du traitement par radiochirurgie était de 11 mois. Il existe une différence significative entre la survie de nos patients et la survie selon le score pronostic du DS-GPA et du score SIR. Par rapport au score pronostic DS-GPA et SIR, on retrouve une différence en moyenne supérieure, respectivement de 4,2 et 5,8 mois (respectivement $p= 0.001$ et $p= 0.000056$). La figure 5 montre la courbe de survie globale

selon la méthode Kaplan-Meier. A la fin des 24 mois de suivi, 64,5% des patients étaient décédés. A 24 mois de suivi, 20 patients étaient décédés dont sept patients (35%) secondairement à leur maladie cérébrale. Le délai médian de suivi est de 9 mois.

L'analyse des caractéristiques des patients vivants et décédés sont résumés dans le tableau 3. Sept patients sur les 11 vivants avaient une maladie extra-cérébrale contrôlée contre 5 patients sur les 20 décédés. Cette différence est significative ($p=0,0155$). Nous avons retrouvé un score du DS-GPA et SIR moins bon dans le groupe des patients décédés par rapport aux patients vivants, avec une différence significative ($p = 0,00953$ et $p= 0,00258$ respectivement). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre l'âge, le volume de la métastase cérébrale de plus de 10 cm^3 et le nombre de métastases cérébrales, bien que ces trois caractéristiques soient supérieures dans le groupe des décès par rapport aux patients vivants. Enfin, le score de karnofsky était similaire entre les 2 groupes.

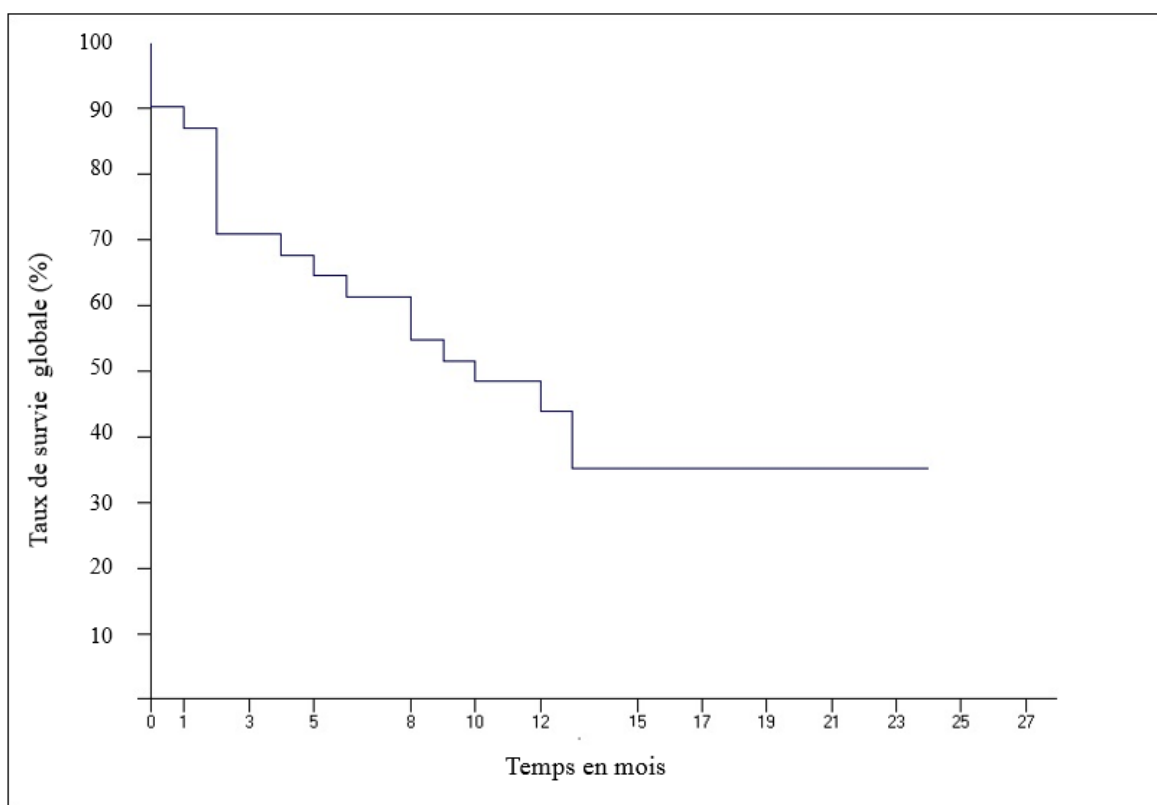


Figure 5: Taux de survie globale, estimé selon la méthode Kaplan-Meier.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients décédés et vivants		
	Vivant	Décédés
Âge moyen (écart-type)	63,5 (+/-9,5)	65,8 (+/-6,5)
Score KPS		
•KPS \geq 70%	19	11
•KPS < 70%	1	0
Maladie extracrânienne		
•contrôlée	7	5
•non contrôlée	4	15
Volume tumoral moyen de la métastase > 10 cm ³ (écart-type)	17,3 (+/-7,9)	23,4 (+/-19,4)
Nombre moyen de métastases cérébrales	1,9 (+/-1)	2,9 (+/-2,5)
Score moyen DS-GPA	2,5 (+/-0,8)	1,8 (+/-0,8)
Score moyen SIR	4,7 (+/-1,6)	3,2 (+/-1,5)

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre une prescription d'une dose de 31 Gy et la survenue d'une progression cérébrale locale.

Sur les 36 métastases traitées, le taux de contrôle local à 1 an est de 86.1 %. La figure 6 montre le taux de contrôle local selon la méthode Kaplan-Meier.

Six patients sur les 25 analysables ont présenté de nouvelles métastases à distance du champ d'irradiation cérébrale.

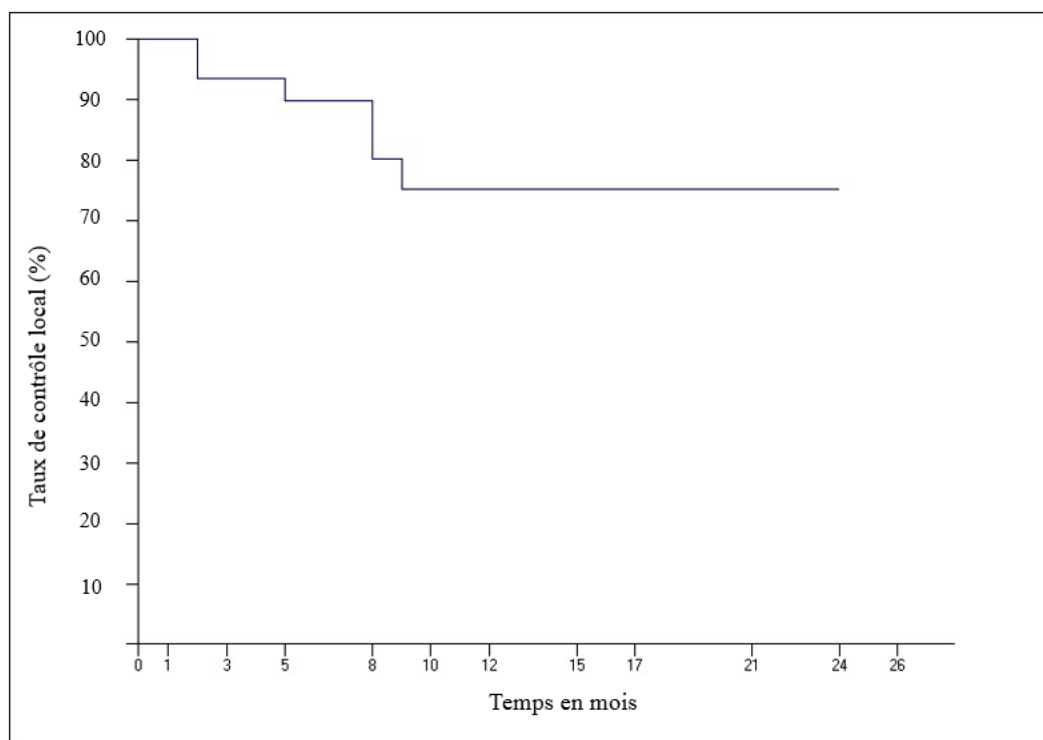


Figure 6 : Taux de contrôle local, estimé selon la méthode Kaplan-Meier.

D) RADIOCHIRURGIE

Le délai médian, respectivement moyen, entre la découverte de la métastase cérébrale et la réalisation de la radiochirurgie était de 1 mois, respectivement 1,4 mois (+/-0,9).

Concernant la planification du traitement, l'isodose médiane et moyenne de prescription était de 57 % (+/-5,8), avec une dose médiane et moyenne totale de 30 Gy (+/-2,3) en 3 fractions. La médiane et moyenne de l'index de sélectivité était respectivement de 92,5 % et 92,3 % (+/-2,7) avec un gradient médian et moyen de respectivement 3 et 2,6 (+/-0,3). Le taux de couverture médian et moyen est de 97,9% et 97,6 (+/-0,8). L'index de conformité médian et moyen était de 1 (+/-0). Le nombre médian et moyen de métastases traitées était respectivement de 2 et 2,5 (+/-2,1) (tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques des données de planification du traitement par radiochirurgie

	Médiane (min -max)	Moyenne (+/-écart-type)
Nombre de GTV	2 (1- 10)	2,5 (+/-2,1)
Volume tumoral	18,21 (10,12 - 92,2)	22,6 (+/-16,6)
Dose en Gy par fraction	10 (6-11)	9,8 (+/-1,1)
Nombre de fraction	3 (3-5)	3,1 (+/- 0,5)
Dose totale en Gy	30 (27 -35)	30,2 (+/-2,3)
Isodose de prescription	57 (48-61)	57,1 (+/- 5,8)
Couverture	97,9 % (95,3- 98,6%)	97,6 % (+/- 0,8)
Index de conformité	1 (1,01-1,13)	1,1 (+/-0)
Index de sélectivité	92,5 (86,7 - 1)	92,3% (+/-2,7)
Gradient	3 (2,3- 3,2)	2,6 (+/-0,3)
Temps par séance en minute	73 (46- 132)	79,1 (+/-21,6)

Le taux de radionécrose cumulé à 1 an est de 40% (10 sur 25 patients analysables), dont 6 patients étaient symptomatiques. Les radionécroses symptomatiques ont tous vu une amélioration de leurs symptômes sous corticothérapie.

Les patients présentant une radionécrose asymptomatique avaient un volume lésionnel inférieur au volume initial de la métastase cérébrale. Les radionécroses, ayant un volume supérieur à la tumeur initiale, étaient responsables de l'apparition de symptômes neurologiques. Lors du suivi, sur les 10 radionécroses survenues, 5 patients ont présenté une diminution de leur volume de radionécrose et de la métastase cérébrale, une patiente a présenté une progression cérébrale associée à de la radionécrose, un patient n'a pas diminué

son volume tumoral ce qui a nécessité un traitement par Bevacizumab, 3 patients sont décédés dont 2 de causes cérébrales, l'un par une progression et l'autre par un saignement intratumoral, tandis que le troisième décès est secondaire à la maladie primitive, et enfin, un patient n'a pas eu assez de suivi pour déterminer l'évolution de sa radionécrose.

Le volume moyen des patients ayant présenté une radionécrose et le volume moyen des patients sans radionécrose était respectivement de 19 (+/-7,7) et 20 (+/-14 ,3). Il n'y a pas de différence significative entre ces 2 volumes.

Le volume moyen du V12 Gy, respectivement du V18 Gy, était de 53,4 cm³ (+/- 41,6), respectivement de 21,3cm³ (+/- 17,8). Il n'y avait pas de différence significative entre la survenue de la radionécrose et le V12 Gy ou V18 Gy. Le délai médian de survenue de la radionécrose était de 6 mois.

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre la prescription d'une dose de plus de 30 Gy et la survenue d'une radionécrose.

E) SUIVI EN POST IRRADIATION IMMEDIAT

La consultation de fin de traitement était réalisée dans le mois suivant l'irradiation.

Trois patients sur les 31 n'ont pas eu de consultation de fin de traitement. La moitié des patients n'avait pas d'aggravation de ses symptômes en post irradiation immédiate (figure 7).

Quatre patients ont présenté une aggravation de leur symptôme en post irradiation immédiate.

Selon la classification RTOG sur les critères de toxicité cérébrale, 2 patients avaient une toxicité classée en grade 1, un patient en grade 3 et un patient en grade 4.

Evaluation clinique suite au traitement par radiochirurgie fractionnée

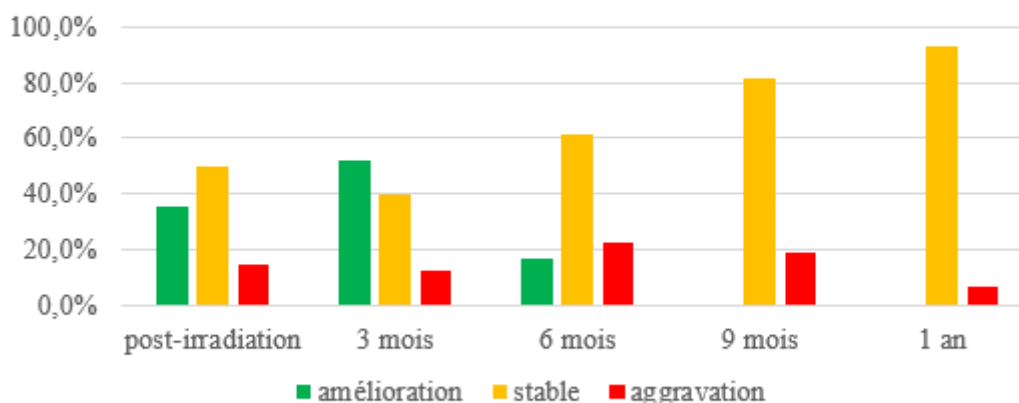


Figure 7 : Répartition des patients selon leur évolution clinique au cours du suivi.

F) SUIVI A 3 MOIS DE LA RADIOCHIRURGIE FRACTIONNEE

Lors du suivi à 3 mois, 4 patients sur les 31 initiaux étaient décédés avant les 3 mois de la consultation de contrôle. Cinq patients n'avaient pas d'IRM exploitable pour réaliser le volume tumoral tridimensionnel de contrôle. Parmi ces 5 patients, 2 ne sont pas venus à la consultation de contrôle. Ces 2 patients sont décédés à 4 mois de la radiochirurgie. Sur les 3 autres imageries manquantes, il était noté en consultation, une stabilité du volume lésionnel pour le premier patient, une diminution du volume lésionnel pour le deuxième patient, et une disparition de la lésion cérébrale sur le pet scanner pour la troisième patiente, qui elle, avait une contre-indication à l'IRM.

A 3 mois, 59,1% des patients étaient en réponse partielle selon les critères RECIST adaptés au volume 3[61]D (figure 8). Le taux de contrôle local à 3 mois est de 94,4%. Deux patients ont vu une augmentation du volume de leur métastase, secondaire à une progression cérébrale, avec la survenue d'un décès à 4 mois après la radiochirurgie.

Deux autres patients avaient développé de nouvelles métastases cérébrales situées en dehors de la zone d'irradiation. Le patient « A » avait 2 nouvelles métastases. Ce dernier a bénéficié d'un nouveau traitement par radiochirurgie. Le deuxième patient a vu également une progression de sa métastase cérébrale traitée, ainsi que l'apparition de 5 nouvelles métastases cérébrales, mais aussi osseuses, avec une progression générale de son cancer, responsable d'un décès avant la fin de la radiothérapie rachidienne et cérébrale.

Evolution de la réponse tumorale (RECIST adaptés au volume 3D)

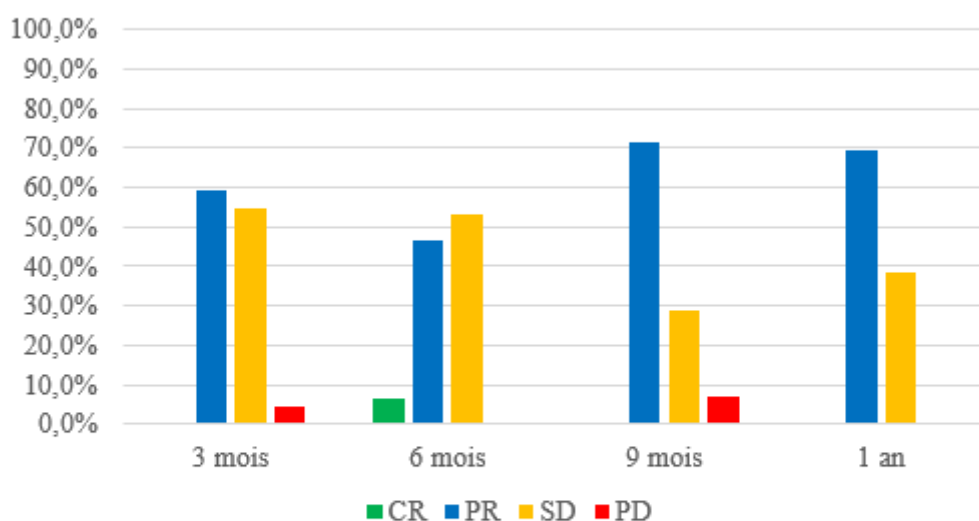


Figure 8: Evolution de la réponse tumorale à 3, 6, 9 et 12 mois de la radiochirurgie fractionnée, selon les critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides (RECIST) adaptés au Volume 3D.
CR: réponse complète; PR: réponse partielle; SD: stabilité de la maladie; PD: progression de la maladie.

D'un point de vue clinique, 48% des patients étaient asymptomatiques de leurs métastases cérébrales (figure 9). Trois patients sur les 25 ont présenté une aggravation de leurs symptômes (figure 7). Le premier patient présentait une radionécrose au niveau de la métastase occipitale responsable d'une quadranopsie, le 2^{ème} patient présentait une progression cérébrale avec saignement intra tumoral au niveau de la métastase de plus de 10 cm³, située au niveau du gyrus pré et post central. Le 3^{ème} patient présentait des troubles sensitifs du membre supérieur droit sans augmentation du volume de sa métastase cérébrale.

Le taux de radionécrose a été calculé chez 25 patients. Un seul patient a présenté une radionécrose à 3 mois se manifestant par une quadranopsie s'améliorant dans le suivi.

La tableau 5 résume l'analyse des données en termes de taux de radionécrose, de contrôle local, de volume tumoral à 3, 6, 9 et 12 mois.

Répartition des symptômes neurologiques objectivés lors du suivi des patients

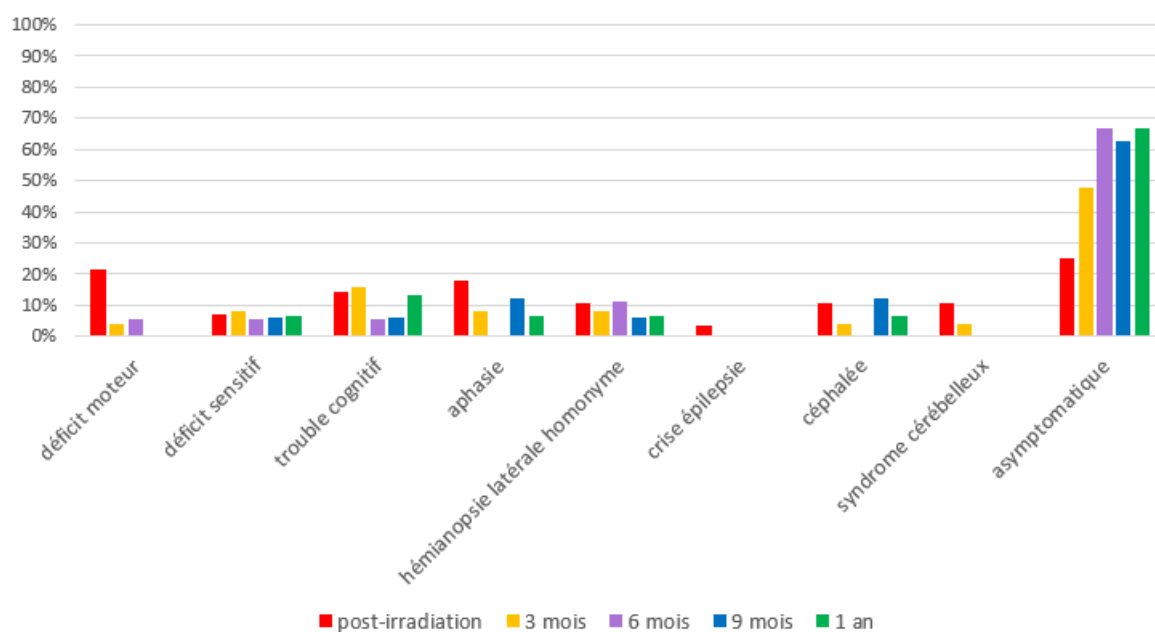


Figure 9 : Répartition des symptômes neurologiques objectivés lors du suivi des patients.

	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Volume en cm ³ (médiane)	8,05	8,02	5,8	5,7
Taux de radionécrose (nombre de patients)	4% (1)	29,4% (5)	14,3% (2)	15,4% (2)
Taux de majoration d'œdème	24,0%	41,2%	21,4%	30,8%
Taux de contrôle local	94,4%	91,7%	86,1%	86,1%
Taux de nouvelles métastases (nombre de patients)	8% (2)	11,8% (2)	7,1% (1)	7,7% (1)

G) SUIVI A 6 MOIS DE LA RADIOCHIRURGIE FRACTIONNEE

A 6 mois, 18 patients ont eu un suivi clinique, et 17 patients ont eu un suivi radiologique. Au total, 11 patients étaient décédés lors de l'analyse des données à 6 mois, soit un taux de décès de 35,5 %. Sur les 20 patients vivants à 6 mois, 5 n'avaient pas d'IRM exploitable pour réaliser le volume de la métastase cérébrale. Cependant, il était mentionné qu'un de ces patients avait une augmentation du volume de sa métastase cérébrale, et qu'un autre avait un volume stable. Deux patients n'ont pas eu de consultation de contrôle, dont l'un est décédé 8 mois après la radiochirurgie.

Huit patients (53,3%) avaient une stabilité de leur maladie cérébrale. Le taux de contrôle local est de 91,7%. Un patient a présenté une progression de son volume métastatique associé à une nouvelle métastase cérébrale en dehors du champ d'irradiation cérébrale. Il est décédé à 9 mois de la radiochirurgie. Le patient « A » a présenté des nouvelles métastases cérébrales épendymaire. Il est décédé à 9 mois de la radiochirurgie. Le taux de métastases cérébrales à distance était de 11.8%.

D'un point de vue clinique, 61,1% des patients étaient stables cliniquement, et 66,7 % étaient asymptomatiques. Quatre patients ont présenté une aggravation clinique, dont 3 secondaires à une radionécrose, et le quatrième ayant une progression cérébrale de sa métastase cérébrale. Ce dernier s'est dégradé sur sa motricité et sa vigilance, secondaire à une progression de la maladie cérébrale.

Cinq patients ont présenté une radionécrose. Le premier d'entre eux avait des troubles de l'élocution et de la marche, secondaire à une radionécrose. Ses symptômes ont rapidement régressé sous corticothérapie. Un second patient avait une aggravation de son aphasie, et un troisième avait une aggravation de son aphasie à 4 mois, mais qui fût résolutif lors de la consultation des 6 mois. Un quatrième patient avait des troubles cognitifs, mais résolutifs, et le cinquième patient était asymptomatique. Les patients avec une radionécrose symptomatique ont vu une amélioration de leur symptôme sous corticothérapie.

H) SUIVI A 9 MOIS DE LA RADIOCHIRURGIE FRACTIONNEE

Au total, 14 patients étaient décédés 9 mois après le traitement de la radiochirurgie. Trois patients n'avaient pas d'IRM pour réaliser le volume des métastases cérébrales, dont un patient qui n'a pas réalisé d'IRM puisqu'il était en soin palliatif. Un seul patient n'a pas de consultation de suivi parmi les 17 patients à 9 mois.

Dix patients étaient en réponse partielle de leur maladie cérébrale. Le volume médian des métastases cérébrales était de 5,8 cm³. Le taux de contrôle local était de 86,1%. Deux patients ont présenté une progression cérébrale responsable d'un décès 10 et 11 mois après le traitement par radiochirurgie. Un patient a présenté une nouvelle métastase cérébrale située en région post centrale droite. Il a bénéficié d'une nouvelle radiochirurgie permettant actuellement un contrôle local avec un suivi actuel sur 24 mois.

Deux patients ont présenté une radionécrose dont une symptomatique sous la forme de crises d'épilepsie. Ce patient aura dans son suivi la nécessité d'un traitement par Bevacizumab du fait de la persistance d'une épilepsie lors de l'arrêt des corticoïdes.

A 9 mois, 81,3 % des patients avaient une stabilité de leurs symptômes neurologiques et 62,5 % étaient asymptomatiques. Aucun patient ne présentait de déficit moteur. Trois patients avaient une aggravation clinique, dont 2 secondaires à une progression cérébrale. Le 3^{ème} patient a présenté une crise d'épilepsie sur une métastase cérébrale qui avait évolué en radionécrose.

I) SUIVI A 1 et 2 ANS DE LA RADIOCHIRURGIE FRACTIONNEE

Au total, Seize patients étaient décédés 1 an après la radiochirurgie. Treize patients avaient une imagerie de contrôle sur les 15 patients, le seizième n'ayant pas réalisé son imagerie de contrôle en raison d'une altération de l'état général. Le taux de survie globale à 1 an était de 48,4%.

A 1 an, 69,2 % des patients étaient en réponse partielle et 93,3% des patients étaient stables cliniquement. Le taux de contrôle local était de 86,1 %. Un premier patient a présenté une aggravation neurologique se manifestant par des céphalées et un ralentissement psycho moteur suite à une méningite carcinomateuse. Un second patient est décédé 13 mois après la radiochirurgie. Deux autres patients ont présenté une radionécrose asymptomatique. Cependant, un patient présentera des symptômes de sa radionécrose à 15 mois de son suivi.

A 1 an, la majorité des patients était exempt de symptôme neurologique.

A 2 ans, 20 patients étaient décédés. Trois patients ont un suivi actuel sur 24 mois. Parmi ces trois patients, 2 avaient présenté une radionécrose symptomatique à 6 mois après la radiochirurgie. Actuellement, le premier de ces patients présente une quadranopsie secondaire à sa métastase occipitale. Le 2^{ème} patient présente de discrets troubles du langage et troubles mnésique sans retentissement sur sa qualité de vie, de sorte que ses symptômes sont finalement revenus à l'identique de ceux qu'il présentait avant le traitement par radiochirurgie fractionnée. Quant au troisième patient, il avait 2 métastases cérébrales, une de volume inférieur à 10 cm³ et une métastase rolandique droite de 16,83 cm³ révélée par une hémiparésie gauche. Actuellement, sa métastase mesure 0,03cm³ et il ne présente aucun symptôme.

IV) DISCUSSION

A) TAUX DE CONTROLE LOCAL ET TAUX DE RADIONECROSE

Notre taux de contrôle local était de 86,1% à un an, situant notre étude dans la limite supérieure de la littérature, dont le taux varie de 60 à 96 % [62]. Cependant, le volume des métastases, l'isodose de prescription et la dose totale délivrée varient au sein des études, expliquant cette différence de taux de contrôle local. Il existe aussi, selon les études, une variation de la méthode de calcul du taux de contrôle local, en se rapportant soit sur le nombre de métastases traitées, soit sur le nombre de patients avec un suivi radiologique. Parmi les études réalisées au moyen d'une radiothérapie stéréotaxique fractionnée à une isodose habituelle de plus 70% avec des doses totales de prescriptions généralement inférieures à 30 Gy, on retrouve des taux de contrôle local de 69% [48], 73% [52], 75% [63] et 86,8% [55]. Concernant les études qui prescrivent avec une isodose de 50 % en une seule fraction, leur taux de contrôle local était de 80% avec des doses médianes de 15 Gy [64], et de 84,6% [51] avec des doses totales entre 16 et 10 Gy selon le volume tumoral traité. Les études qui prescrivent à une isodose de 50 % en 3 fractions avaient un taux de contrôle local de 75% avec une dose totale de 23,1 Gy, de 75 % avec une dose totale de 30 Gy, et de 90% avec une dose totale de 24 Gy majoritaire [56,65]. Les 2 études de Inoue and al. [66,67] retrouvaient un taux de contrôle local à 92,9% avec une dose totale de 31 Gy en 5 fractions et une isodose

médiane de 58%, et un taux de contrôle local de 95.8% avec une dose médiane de 27 Gy en 3 fractions et une isodose médiane de 60%. Les études d'Inoue and al. sont les 2 études les plus proches de la nôtre en termes de prescription, mais l'étude en 3 fractions comportait également des métastases cérébrales de petit volume.

Nous avons donc obtenu un taux de contrôle local satisfaisant, situé à la limite supérieure des taux de contrôle local des études réalisées au moyen d'une radiothérapie stéréotaxique fractionnée et aux études réalisées au moyen d'une radiochirurgie. Notre taux de contrôle local s'explique, en partie, par le schéma en 3 fractions, pour lequel des études ont montré une supériorité sur le contrôle local par rapport à une fraction en cas de métastases cérébrales de grand volume [52,62]. Le fractionnement de la dose permettrait de causer davantage de dommages cellulaires par l'augmentation de proportion de cellules oxygénées irradiées. Ces cellules oxygénées produisent des radicaux libres lorsqu'elles reçoivent l'irradiation, ce qui occasionne des dommages au niveau de l'ADN de type cassures simple ou double brin. Notre taux de contrôle local s'explique également par notre dose élevée, en moyenne de 30 Gy avec une isodose de prescription moyenne de 57 %, ce qui autorise une dose hétérogène et permet d'augmenter la dose reçue au sein de la tumeur, afin de détruire davantage de cellules tumorales.

Notre taux de contrôle local est inférieur au taux des études de Inoue and al. du fait que leur volume médian tumoral était inférieur au notre. Leur volume tumoral médian était de 12,6 cm³ pour le schéma en 5 fractions, et de 6,9cm³ pour le schéma en 3 fractions. Il a été démontré dans la littérature que les volumes tumoraux de grand volume étaient corrélés à un contrôle local moins bon que les petits volumes tumoraux.

Jeong and al. [55] avaient montré qu'une dose totale inférieure à 31 Gy était associée de façon significative à une récurrence locale ($p < 0,001$). Chez nos patients, parmi les 5 ayant présenté une progression locale, 4 avaient une dose inférieure à 31 Gy. Cependant, dans notre étude, il n'y a pas de différence significative entre la dose prescrite et la survenue d'une progression. Cela s'explique notamment par une différence d'isodose de prescription entre nos 2 études, 80% pour celle de Jeong and al. et 57% en moyenne dans notre étude. Notre isodose permet d'avoir un meilleur contrôle local, lors d'un traitement à une dose inférieure à 31Gy, puisque la dose à l'intérieur de la tumeur sera supérieure à 31Gy grâce à l'hétérogénéité de la dose, ce qui n'est pas le cas avec une isodose à 80% qui donne une homogénéité de la dose au sein de la tumeur.

Notre taux de radionécrose, à 1 an, était de 40 % (10 sur 25 patients). Ce résultat est élevé par rapport aux données de la littérature, avec un taux variant de 2 à 38,8 % [51,68]. Cette différence de taux entre les études s'explique par leurs différences de prescription de la dosimétrie, de l'absence de définition uniforme pour déterminer la présence de radionécrose, et de la différence dans le calcul du taux de la radionécrose, se rapportant soit sur le nombre de métastases traitées, soit sur le nombre de patients avec un suivi radiologique. Toutes ces différences rendent difficile la comparaison entre les études. Aucune imagerie ne permet avec certitude de conclure à une radionécrose, et certaines études concluent donc à la présence d'une radionécrose après analyse histologique [66]. D'autres études ne font mention que de la toxicité radio-induite sans parler du taux de radionécrose [63].

Les facteurs corrélés à l'apparition d'une radionécrose sont le volume tumoral, la dose de prescription et le volume de cerveau sain irradié [50,52,56,60].

Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé une différence significative de volume tumoral entre les patients ayant présenté une radionécrose et ceux n'en ayant pas présenté. Dans les 2 groupes, la moyenne est de 19 cm³. Des études de la littérature ont cependant retrouvé que le risque de radionécrose augmentait avec l'augmentation du volume tumoral [50,69].

Concernant notre dose de prescription, elle était en moyenne de 30 Gy. Nous avons choisi cette dose afin d'avoir un bon contrôle local de la tumeur. Cependant, Kim and al. [56] avaient retrouvé une majoration du risque de radionécrose en administrant une dose totale de 30 Gy en 3 fractions de 10 Gy, à une isodose de 50%. Dans notre étude, parmi les 10 patients ayant présenté une radionécrose, 7 avaient une dose supérieure ou égale à 30 Gy. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre la dose totale supérieure à 30 Gy et la survenue d'une radionécrose. Cependant, une des explications possible est le fait que notre isodose n'est pas fixe contrairement à l'étude de Kim and al. ce qui permet d'optimiser les paramètres de conformité, de sélectivité et l'index de gradient en fonction du volume de la tumeur et de sa localisation.

Il a été démontré que le volume de cerveau sain recevant 18 Gy (V18 Gy), en cas de fractionnement de la dose, est corrélé à la survenue d'une radionécrose. [52] Minniti and al. rapportent que le taux de radionécrose peut être prédit à un taux de 0% lorsque le V18 Gy est inférieur à 22,8 cm³ et à un taux de 6% si le V18 Gy est compris entre 22,8 et 30,2 cm³ et à un taux de 14 % lorsque la V18 Gy est supérieure à 30,2 cm³. Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre le V18 Gy et la survenue

d'une radionécrose. Cela s'explique par le fait que notre moyenne de V18 Gy est de 21,3 cm³ (+/-17,8) avec une médiane de 15,24 cm³. Un seul patient ayant présenté une radionécrose avait un V18 Gy supérieur à 30,2 cm³, tandis que deux autres patients ayant également un V18 Gy supérieur à 30,2 cm³ n'avaient, eux, pas présenté de radionécrose. Cette moyenne de 21,3 cm³ de tissu sain irradié montre que notre prescription d'une dose et d'une isodose moyenne de 30Gy et de 57%, a permis d'optimiser le gradient et de diminuer la quantité de tissu sain irradié.

Dans la méta-analyse de Lehrer and al. [62], il été rapporté un taux de radionécrose de 6,5 % dans le groupe traité par un schéma fractionné avec des métastases de plus de 14 cm³. L'étude qui avait le taux le plus bas correspondait à une « Staged-radiosurgery », qui consiste à délivrer les fractions avec un délai de 2 semaines entre chaque séance de radiothérapie stéréotaxique [68]. Ce délai permet au tissu cérébral sain de corriger ses dommages cellulaires, expliquant le taux de radionécrose bas.

Han and al. [51] rapportaient un taux de toxicité radio-induite de 38,8%, assez proche de notre taux de 40%, correspondant à une étude réalisée via du Gamma-knife[®], en une seule fraction avec une isodose fixe de 50% et un volume médian tumoral de 22,4 cm³. Dans cette étude, 2 patients sont décédés secondairement à un œdème cérébral, et 6 patients présentaient une radionécrose dont 5 nécessitant une chirurgie. Ce taux élevé de toxicité radio-induite dans cette étude était attendu puisqu'il a été démontré que le traitement en une seule fraction des métastases cérébrales de gros volume augmente le risque de radionécrose [52,62]. Les toxicités radio-induites de cette dernière étude sont bien supérieure à la nôtre, puisqu'aucun patient de notre étude n'est décédé d'une radionécrose, et aucun n'a subi de chirurgie.

Inoue and al. [66] ont réalisé une étude proche de la nôtre, au moyen d'un Cyberknife[®], avec une isodose médiane de 58% et une dose médiane de 31Gy, mais délivrée en 5 fractions. Il rapporte 8 œdèmes radio-induits et 2 radionécroses. Cependant, dans leur étude, les radionécroses étaient déterminées à la suite de l'analyse histologique, après exérèse de la métastase. De plus, aucune description n'est faite sur leurs critères de radionécrose. Notre taux de radionécrose plus élevé que celui d'Inoue and al. pourrait s'expliquer par un volume médian des métastases cérébrales plus élevé dans notre étude (18,21 cm³) que dans la leur (14,3 cm³), ainsi qu'une dose d'équivalence biologique plus importante, et un fractionnement moindre.

Parmi les études réalisées au moyen d'une radiothérapie stéréotaxique fractionnée, avec des isodoses de plus de 80%, les taux de radionécrose étaient de 15,8 % dans l'étude de Jeong and

al. [55], dont l'ensemble de leur radionécrose était symptomatique avec la nécessité d'une chirurgie pour un patient, et de 14% dans l'étude de Minniti and al. [52] avec 4 radionécroses symptomatiques sur 11 et qui ont, elles, nécessité une exérèse chirurgicale. Parmi ces 2 études, les critères de radionécrose ne sont pas les mêmes. Notre taux de radionécrose élevé pourrait être expliqué par un volume tumoral médian de 18,21 cm³ comparé à Jeong and al. et Minniti and al. qui avaient, eux, un volume médian tumoral respectivement de 17,6 cm³ et de 12,5 cm³, ainsi que notre dose de prescription qui était supérieure à celle de Minniti and al. Qui, eux, prescrivait à une dose totale de 27 Gy.

Feuvret and al. [63] ne rapportent aucun taux de radionécrose mais 2 cas de toxicité radio-induite, avec notamment un cas de crise d'épilepsie et un cas de déficit moteur dans le groupe recevant un schéma fractionné. Dans leur étude, la notion de critère de radionécrose n'est pas définie. Leur peu d'effet de toxicité radio induite, malgré leur volume médian tumoral de 29,4 cm³ vient du fait qu'ils ont prescrit à une dose totale de 23,1Gy délivrée en 3 fractions avec une isodose de 70%, ce qui est inférieure à notre dose de prescription en moyenne de 30 Gy. Cependant, en diminuant leur dose de prescription, ils ont un moins bon contrôle local à 75%. La diminution de la dose prescrite permet donc de diminuer le taux de toxicité radio-induite et de radionécrose mais diminue aussi le taux de contrôle local.

Nous avons défini la présence d'une radionécrose dès qu'il existait une augmentation de la prise de contraste de la métastase cérébrale sur la séquence T1 avec injection de gadolinium associé à une majoration de l'œdème cérébrale. Ce sont des critères assez sévères dans la détermination de la radionécrose ce qui explique également notre taux élevé de 40%. De plus, suite à 7 patients non analysables dans le suivi radiologique, secondairement à 4 décès avant les 3 mois et à 2 patients sans IRM à 3 mois et décédés avant la consultation de contrôle à 6 mois, nous avons calculé notre taux de radionécrose sur le nombre de patients analysable (25 patients) et non sur le nombre de métastases traitées (36 métastases). Ce choix augmente également notre taux de radionécrose.

Cependant, sur les 10 radionécroses, 6 étaient symptomatiques et tous ces patients ont eu une amélioration de leurs symptômes sous corticothérapie, sans altération de leur qualité de vie. Aucun de nos patients n'a nécessité d'exérèse chirurgicale pour des symptômes neurologiques déficitaires ou un œdème non contrôlé. Un seul patient a nécessité l'introduction d'un traitement par Bevacizumab secondairement à la réapparition de crises d'épilepsie à la suite de l'arrêt de la corticothérapie. Les patients ayant présenté une radionécrose asymptomatique avaient un volume de leur lésion qui était inférieur au volume initial de la métastase cérébrale. Les radionécroses ayant un volume supérieur à la tumeur initiale étaient responsables de

l'apparition de symptômes neurologiques. Lors du suivi, sur les 10 radionécroses, 5 patients ont présenté une diminution de leur volume de radionécrose et de la métastase cérébrale, ce qui a permis d'améliorer les symptômes chez 3 de ces patients.

Lorsque l'on compare nos résultats de radionécrose avec la littérature, on constate que ce taux est supérieur à ce qui est décrit. Cependant, la survenue d'une radionécrose est de moindre conséquence clinique pour les patients de notre étude, malgré que le volume tumoral et la dose de prescription soient plus élevés dans notre étude que dans la littérature. En effet, aucun de nos patients n'a nécessité une chirurgie ou n'a présenté un décès secondaire à la radionécrose. Les augmentations du volume tumoral ont diminué dans le suivi, permettant d'améliorer les symptômes neurologiques et de conserver une qualité de vie de bonne qualité. Cette différence de sévérité des symptômes peut s'expliquer par une optimisation du gradient permettant de diminuer l'importance de la dose reçue par le parenchyme cérébral et donc, de diminuer la réaction radio-induite. L'absence de différence significative entre notre dose totale de 10 Gy et le V18 Gy avec la survenue d'une radionécrose, nous laisse penser que notre schéma de prescription de 3 fractions en 10 Gy avec une isodose moyenne de 57% est non toxique pour le parenchyme cérébral sain.

Récemment, Lee and al. [70] ont démontré que le volume tumoral des métastases cérébrales se modifiait entre 2 fractions de radiochirurgie, à une isodose de 50%, effectués à une journée d'intervalle. Ils retrouvaient une modification du volume médian de 5,8% avec une différence significative entre le volume tumoral initial et le volume tumoral après une fraction de radiochirurgie ($p=0,001$). L'index de conformité était également significativement différent entre la délivrance des fractions ($p= 0,001$). Ils n'avaient pas retrouvé de différence de modification du volume selon la taille de la métastase, ni selon la dose de prescription. Cette étude pourrait expliquer le risque de survenue de radionécrose par l'irradiation de davantage de tissu sain au cours d'un fractionnement de la dose, du fait des modifications du volume tumoral et par conséquent, la nécessité de réajuster la dosimétrie avant chaque fraction.

B) SURVIE ET QUALITE DE VIE

Dans notre étude, le taux de survie à 3 mois était de 87,1%, de 64,5% à 6 mois et de 48.4% à 1 an. Han and al. [51] retrouvaient un taux de survie plus bas de 39,2% à 1 an. De même que Murai and al. [48] qui rapportaient un taux de 31% à 1 an, ou encore Zimmerman and al. [64] qui présentaient un taux de survie de 22% à 1 an. D'autres études présentaient des taux de

survie plus élevés, de l'ordre de 56% [52] et de 58 % [63]. Notre taux de survie est similaire avec ce qui est décrit dans la littérature.

La durée médiane de survie était de 11 mois. Cette médiane de survie est similaire aux médianes de survie rapportées dans la littérature. Dans la méta-analyse de Lehrer and al. [62], qui analysait les études sur le traitement des métastases cérébrales de grand volume, il était rapporté une survie médiane de 11,8 mois pour le groupe traité par un schéma fractionné avec des survies médianes comprises entre 3 mois [71] à 16,8 mois. Feuvret and al. [63] rapportaient des médianes de survie de 5,5 mois pour le groupe traité en une fraction et de 16,8 mois pour le groupe traité en 3 fractions. Dans cette étude, le taux de survie était significativement différent entre une prescription d'une fraction versus un schéma fractionnée. L'étude de Feuvret and al. a dans sa population, 25% de cancer du sein et 50% de cancer du poumon dont 75% sont des adénocarcinomes. Notre population comporte 6.5% de cancer du sein et 74% de cancer du poumon dont 69% d'adénocarcinome. Cette différence de population peut expliquer cette médiane de survie différente entre son étude et la nôtre, puisque les cancers du sein et les adénocarcinomes pulmonaires ont des survies meilleures que les cancers du poumon non à petite cellule [2].

Les facteurs pronostic impliqués dans la survie à partir du diagnostic des métastases sont l'indice de Karnosky, l'extension des métastases extra crânienne, l'âge, la nature histologique du cancer, le nombre de métastases cérébrales et le volume des métastases cérébrales.

Nous avons retrouvé une différence significative sur la survie selon le contrôle de la maladie extra-cérébrale ($p=0,0155$), le score DS-GPA ($p= 0,00953$) et le score SIR ($p= 0,00258$). Le contrôle de la maladie extra-cérébrale est un facteur pronostic important connu [2,3,48,52,65,72]. Sperduto and al. [2] avaient montré que le score DS-GPA était corrélé à la survie, de même que Weltman and al. [3] pour le score SIR.

Nous n'avons pas retrouvé de différence en termes de survie selon l'âge, le score de Karnofsky, le volume des métastases cérébrales et leur nombre. Jeong and al. [55] n'avaient également pas retrouvé de différence significative de survie selon le volume de la métastase, mais d'autres études avaient montré une différence significative de survie selon le volume de la métastase cérébrale ou leur nombre [3,51]. Nous n'avons également pas retrouvé de corrélation entre le score de Karnofsky et la survie bien que ce paramètre, reflétant l'état général du patient, est connu pour être un facteur pronostic important [2,3,65,73]. Cette absence de différence s'explique par la présence d'un seul patient avec un score de Karnofsky inférieur à 70 %. L'âge est un facteur pronostic important dans le cancer du poumon [7],

malgré le fait que notre population en soit majoritairement composée, nous n'avons pas retrouvé de différence significative de survie selon l'âge.

Malgré le fait que notre étude comporte un des plus gros volumes moyens de métastases cérébrales traitées par radiochirurgie fractionnée, et avec une majorité des patients avec une maladie systémique non contrôlé, nous avons montré une différence significative entre nos de taux de survie et les taux de survie pronostic du score DS-GPA et SIR, avec en moyenne une survie supérieure, respectivement de 4,2 et 5,8 mois. D'autres études avaient retrouvé une différence significative entre leur survie [48,63] et la classe RPA (Recursive Partitioning Analysis) [74] qui définit 3 classes de pronostics différents. À notre connaissance, nous sommes la seule étude montrant une différence significative entre la survie réelle et celle des scores pronostics DS-GPA et SIR.

Ce résultat est extrêmement positif en faveur de l'efficacité de notre traitement par radiochirurgie. Le traitement par radiochirurgie fractionnée de la métastase cérébrale de gros volume permet d'éviter un décès de cause cérébrale, et est donc un traitement intéressant, notamment pour les patients pour lesquels une chirurgie est à risque neurologique ou dont l'état général ne la permet simplement pas. Dans notre étude, la majorité des patients sont décédés de leur maladie extra-cérébrale. Notre étude avait un taux de 35% de décès secondaire à une progression de leur maladie cérébrale. Dans la littérature, on retrouve des taux de 38,8% [51] à 14% [48]. Nous sommes donc dans la limite haute des décès de causes cérébrales. Han and al. [51] ont démontré que le volume tumoral élevé était significativement associé à une moins bonne survie. Notre taux plus bas que Han and al. pourrait s'expliquer par notre volume métastatique de 18,21 cm³, inférieur à celui de Han and al., qui eux, avait un volume métastatique de 22,4 cm³, et pour lequel le taux de décès de cause cérébrale était de 38,8%. Murai and al. [48] avaient une majorité de métastases cérébrales comprise entre 8 et 15 cm³, donc des volumes tumoraux inférieurs aux nôtres, pouvant participer au faible taux de décès d'origine cérébrale de 14%.

Dans notre étude, la moitié des patients avait une métastase cérébrale en zone éloquent, et parmi ces métastases, 30,6 % étaient situées dans le cortex sensorimoteur. L'examen neurologique avant le traitement par radiochirurgie fractionnée, retrouvait un déficit moteur chez 38,7% des patients. C'était le symptôme neurologique le plus représenté, suivi par les troubles phasiques avec un taux de 29%. Avant le traitement par radiochirurgie fractionnée, 90% des patients avaient des symptômes neurologiques. Dans les études, on retrouve un taux variable de patients avec des symptômes neurologiques pouvant être de 21% [65], 45% [55] ou encore, 70% dans l'étude d'Inoue and al. [66]. Cela montre que les métastases cérébrales

de notre étude, situées au niveau de zones éloquentes, étaient symptomatiques tout comme les métastases cérébrales en zone éloquente de l'étude d'Inoue and al.

Dans notre étude, à 3 mois, 52% des patients présentaient une amélioration des symptômes. Cette amélioration clinique est supérieure à la littérature, avec un taux d'amélioration neurologique de 50,9% pour des métastases situées en zone éloquente [66]. Parmi les études qui comportaient peu de patients symptomatiques d'un point de vue neurologique, l'amélioration clinique est meilleure de 66.7% [65] et de 70,6% pour Jeong and al. [55] un an, 5 patients sur 15 (33%) présentaient un déficit neurologique (1 déficit sensitif, 1 avec des troubles phasiques de type paraphasie phonémique, 1 patient avec un ralentissement psychomoteur, 1 patient avec des troubles mnésiques et 1 dernier avec une quadranopsie inférieure droit).

Malgré le fait qu'il a été démontré que les métastases cérébrales d'un diamètre maximum de plus de 3 cm et leur localisation en zone éloquente, avaient une évolution défavorable significative (respectivement $p=0,043$ et $p=0,02$) [72], nous n'avons que 33% des patients avec un déficit neurologique sans déficit moteur à 1 an, une qualité de vie des patients préservée avec 66.7% des patients asymptomatique à 1 an et une meilleur survie globale par rapport au score pronostic DS-GPA et SIR.

C) COMPARAISON ENTRE LA RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE FRACTIONNEE ASSOCIEE A LA CHIRURGIE ET LA RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE FRACTIONNEE SEULE

Le taux de contrôle local n'est pas différent entre les patients opérés et qui bénéficient d'une radiothérapie stéréotaxique en post-opératoire et ceux qui ont une radiothérapie stéréotaxique seule. Churilla and al. [75] retrouvaient un taux de contrôle local similaire entre les 2 groupes, mais un risque plus élevé de récurrence dans les 3 mois post-opératoire. Parmi les études qui comparent ces 2 groupes chez des patients présentant des métastases cérébrales d'un diamètre supérieur à 3 cm, il n'est pas non plus retrouvé de différence significative du taux de contrôle local [64,72].

Cependant, les patients opérés ont davantage de risque de développer des métastases cérébrales à distance. Zimmerman and al. [64] retrouvaient une différence significative avec un taux de progression cérébrale de 52,3% chez les patients opérés contre 27,6% pour les patients recevant uniquement une radiothérapie stéréotaxique. Minniti and al. [72] retrouvaient un risque majoré de dissémination lepto-méningé de façon significative ($p=0,01$).

Ces études, qui montrent l'absence de différence de contrôle local entre les patients opérés ou traités par radiothérapie stéréotaxique fractionnée seule, sont en faveur de réaliser une radiochirurgie fractionnée pour les métastases cérébrales de grand volume et notamment non opérable.

Notre taux de progression à distance était de 24%. Ce taux est bien meilleur que ceux rapportés dans la littérature qui retrouve notamment des taux de 40% [52] ou de 31,5% [48]. De même, notre taux de progression à distance est bien inférieur au taux de progression dans les études de patients opérés. En effet, il a été démontré que le taux de contrôle cérébral et le risque de dissémination lepto-méningé dépendaient de la qualité de l'exérèse de la métastase et notamment de son exérèse en monobloc. Pour les métastases de grand volume, cette exérèse en monobloc n'est pas réalisable, et par conséquent, opérer les patients qui ont des métastases cérébrales de grand volume augmentera le risque de voir apparaître d'autres métastases cérébrales à distance. Il est donc préférable de ne pas opérer ces patients puisqu'il n'y a pas de bénéfice de contrôle local mais un risque de progression cérébrale.

Des études ont comparé les taux de radionécrose entre les patients bénéficiant d'une chirurgie suivie d'une radiothérapie stéréotaxique fractionnée post-opératoire par rapport aux patients bénéficiant d'une radiothérapie stéréotaxique seule. Lehrer and al. [62] retrouvaient un taux de radionécrose de 6,5% pour les patients avec une métastase de plus de 14 cm³, traités par radiothérapie stéréotaxique fractionnée seule, et un taux de 7.5% pour les patients recevant une radiothérapie stéréotaxique fractionnée en post-opératoire. Une autre étude retrouve une différence significative, entre les patients opérés et non opérés, avec un taux de radionécrose de 11% dans les groupes de patients opérés, contre 5% pour les patients ayant reçu une radiothérapie stéréotaxique seule [72]. Ces études confortent l'idée que la radiothérapie stéréotaxique fractionnée sur les métastases de gros volume n'est pas plus toxique voire même moins qu'une radiothérapie stéréotaxique fractionnée faisant suite une exérèse de la métastase.

Plusieurs études ont rapporté leur résultat sur l'exérèse des métastases cérébrales en zone éloquente. Il faut noter que la population de ces études était plus jeune, 58 ans, et avait une maladie extra-cérébrale contrôlée pour la majorité de leurs patients [76]. Dans notre étude, l'âge moyen était de 64,6 ans, avec seulement 38,7% des patients avec une maladie extra-cérébrale contrôlée. Dans l'étude de Tan and al. [76], 13 des 39 patients (33%), qui avait un déficit neurologique pré-opératoire, ont eu une aggravation de leurs symptômes en post-opératoire immédiat. Sanmillan and al. [77] rapportaient un taux de 18,2% d'aggravation neurologique post-opératoire se manifestant par des déficits moteurs et sensitifs. Dans notre étude, le taux d'aggravation post-irradiation immédiate était de 14,3%, ce qui est inférieur aux données de la littérature. Parmi les patients présentant une aggravation, 2 patients ont une accentuation transitoire de leurs céphalées, un patient a présenté une crise d'épilepsie et un patient qui avait 2 métastases cérébrales de plus de 10 cm³ dont une temporale gauche responsable d'une aphasie, a présenté des troubles de la vigilance secondaire à un œdème péri-lésionnel important mais résolutif sous corticothérapie. Cependant, ce dernier patient est décédé 14 mois après la réalisation de la radiochirurgie mais son volume lésionnel avait diminué de 93% à 3 mois de la radiochirurgie permettant d'améliorer ses troubles phasiques. L'irradiation n'entraîne pas de majoration de risque de dégradation neurologique par rapport à une chirurgie.

Les études comparant les traitements par chirurgie associée à une radiothérapie stéréotaxique post-opératoire versus un traitement par radiothérapie stéréotaxique seule, pour des métastases cérébrales de grand volume, n'ont pas retrouvé de différence significative en termes de survie médiane et de taux de survie [64,72]. Minniti and al. [72] trouvaient une survie médiane de 15,2 mois dans le groupe traité par radiothérapie stéréotaxique fractionné et de 13,5 mois dans le groupe traité par chirurgie puis radiothérapie stéréotaxique. Cela conforte l'intérêt de réaliser une radiothérapie stéréotaxique fractionnée chez les patients atteints de métastases cérébrales, d'autant plus celles qui sont en zone éloquente.

Toutes ces études montrent qu'il est intéressant de réaliser une radiochirurgie stéréotaxique dans les métastases cérébrales de gros volume, puisqu'on aura un aussi bon contrôle local et taux de survie, avec moins de progression cérébrale à distance, moins de survenue de radionécrose et moins d'aggravation neurologique après la réalisation du traitement.

D) LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, le recueil des données est rétrospectif, avec des données manquantes, notamment en termes d'IRM ou de consultations cliniques, et le nombre de patient inclus est peu important.

Concernant notre population, 74,2% est atteinte d'un cancer du poumon et seulement 6,5% des patients ont un cancer du sein alors qu'on estime que 10 à 20% des métastases cérébrales ont une origine mammaire et que 40 à 50% ont une origine pulmonaire, contre 74,2% dans notre étude. Cela représente donc un biais dans notre étude, puisque nous avons davantage traité des cancers du poumon du fait que leur fonction respiratoire peut être davantage altérée par rapport aux autres cancers et pourrait alors avoir des complications respiratoires post-opératoire. Au vue de cette population, nous ne pouvons pas réaliser d'analyse des données en fonction du sous type histologique.

La détermination de la radionécrose a été faite sur la base d'une augmentation de la prise de contraste de la métastase cérébrale dans le champ d'irradiation avec une augmentation de l'œdème périlésionnel associé à une IRM de contrôle à 3 mois attestant du caractère stable ou en diminution du volume métastatique. Aucune imagerie ne permet à l'heure actuelle de confirmer le caractère de radionécrose ou de progression de la métastase cérébrale. Cependant, les spectroscopies IRM, les séquences de perfusion en IRM ou le PET à la F-DOPA permettent d'orienter le diagnostic avec notamment une sensibilité de 90% et une spécificité de 92,3% pour le PET à la F-DOPA, et une sensibilité de 86,7% et une spécificité de 68.2 % pour l'IRM avec séquence de perfusion [78]. Seul un patient a bénéficié d'une IRM de contrôle comportant des séquences de spectroscopie et de perfusion, à 3 mois de la suspicion de la radionécrose, retrouvant alors des arguments pour de la radionécrose associée également à une progression locale de sa métastase cérébrale. De plus, aucune radionécrose n'a été confirmé par une analyse histologique.

Notre taux de radionécrose, déterminé sur la simple augmentation de la prise de contraste et de l'œdème périlésionnel, est plus élevé que dans la littérature, mais nous avons vu qu'il est difficile de le comparer aux études de la littérature aux vu des différentes définitions qui lui sont attribuées. Cependant, les conséquences des radionécroses survenues dans notre étude étaient bien moindre que dans celle de la littérature. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative parmi les facteurs de risque connus de radionécrose (volume tumoral élevé, dose totale supérieure à 30 Gy et le V18 Gy supérieur à 30,2cm³). Ce résultat peut s'expliquer par un échantillon trop petit de l'étude, ou bien par notre prescription qui a permis d'éviter l'irradiation au tissu sain comme le suggère le volume faible de tissu sain recevant 18 Gy.

Inoue and al. [66], auteurs d'une étude proche de la nôtre mais avec un nombre de 5 fractions, rapporte moins de radionécrose. Avec notre étude, nous ne pouvons pas conclure quelle serait la meilleure dosimétrie pour ces métastases cérébrales de gros volume, mais il peut se discuter d'augmenter le fractionnement lorsque le volume de la tumeur est de très gros volume. Il serait donc intéressant de réaliser des études randomisées comparant des schémas de fraction selon le volume tumoral, afin de pouvoir évaluer la meilleure dosimétrie pour ces métastases cérébrales de gros volume.

Par notre étude, nous ne pouvons pas conclure à une supériorité d'une prescription par une radiochirurgie fractionnée sur une radiothérapie stéréotaxique fractionnée. Cependant notre taux de contrôle local est dans la limite haute de la littérature, avec une survie meilleure que celle attendue selon les scores pronostic et avec une qualité de vie préservée puisque sur les 15 patients vivants à un an, tous étaient symptomatiques avant la réalisation du traitement, et 66.7% d'entre eux sont devenus asymptomatiques à un an.

V) CONCLUSION

Notre étude montre que l'on peut obtenir un contrôle local élevé, une survie comparable à celle de la littérature et une qualité de vie conservée en traitant par radiochirurgie fractionnée les métastases cérébrales de plus de 10 cm³. Notre optimisation du gradient avec une isodose adaptée au volume de la tumeur et à sa localisation, a permis d'épargner le tissu sain irradié et d'ainsi, probablement diminuer les symptômes secondaires à la radionécrose. Le schéma de prescription reste à définir par des études randomisées comparant les fractionnements pour les métastases cérébrales de grand volume.

REFERENCES

- [1] Taillibert S, Le Rhun É. [Epidemiology of brain metastases]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2015;19:3–9.
- [2] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*.
- [3] Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1155–61.
- [4] Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P, Pernet D, Dalphin JC, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer Amst Neth* 2004;45:317–23.
- [5] Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P, et al. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer* 2002;95:605–12.
- [6] Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698–705.
- [7] Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol* 2017;3:827–31.
- [8] Jacot W, Quantin X, Boher JM, Andre F, Moreau L, Gagnet M, et al. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centric AERIO analysis of prognostic factors. *Br J Cancer* 2001;84:903–9.
- [9] Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-Oncol* 2017;19:1511–21.
- [10] Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:139–62.
- [11] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français - Université médicale virtuelle francophone [en ligne]. Lille: Université médicale virtuelle francophone [consulté le 27 juillet 2019]. Mis à jour le 04 juillet 2016. Disponible sur <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item159/site/html/>
- [12] Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52:2349–54.
- [13] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865–72.
- [14] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271–7.
- [15] Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008;113:2638–45.
- [16] Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY, Burrell HC, Pinder SE, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2004;16:345–9.
- [17] Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Bisagni G, Moretti G, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *The Oncologist* 2007;12:766–73.

- [18] Slimane K, Andre F, Delalogue S, Dunant A, Perez A, Grenier J, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1640–4.
- [19] Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K, Andersen PK, Skovsgaard T, Dombernowsky P. Predictors of central nervous system metastasis in patients with metastatic breast cancer. A competing risk analysis of 579 patients treated with epirubicin-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:217–25.
- [20] Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol* 2013;112:467–72.
- [21] Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau S-W, Broglio K, Hortobagyi GN, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer* 2007;110:2640–7.
- [22] Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:669–73.
- [23] Qian M, Ma MW, Fleming NH, Lackaye DJ, Hernando E, Osman I, et al. Clinicopathological characteristics at primary melanoma diagnosis as risk factors for brain metastasis. *Melanoma Res* 2013;23:461–7.
- [24] Qian M, Ma MW, Fleming NH, Lackaye DJ, Hernando E, Osman I, et al. Clinicopathological characteristics at primary melanoma diagnosis as risk factors for brain metastasis. *Melanoma Res* 2013;23:461–7.
- [25] Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu W-J, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117:1687–96.
- [26] Bedikian AY, Wei C, Detry M, Kim KB, Papadopoulos NE, Hwu W-J, et al. Predictive factors for the development of brain metastasis in advanced unresectable metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 2011;34:603–10.
- [27] Gumusay O, Coskun U, Akman T, Ekinci AS, Kocar M, Erceleb OB, et al. Predictive factors for the development of brain metastases in patients with malignant melanoma: a study by the Anatolian society of medical oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:151–7.
- [28] Frinton E, Tong D, Tan J, Read G, Kumar V, Kennedy S, et al. Metastatic melanoma: prognostic factors and survival in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2017;135:507–12.
- [29] Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012;118:4014–23.
- [30] Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, Christos PJ, Mazumdar M, Polsky D, et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer* 2011;117:1711–20.
- [31] Carlino MS, Fogarty GB, Long GV. Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J Sudbury Mass* 2012;18:208–12.
- [32] Raizer JJ, Hwu W-J, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, et al. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro-Oncol* 2008;10:199–207.
- [33] Nieder C, Pawinski A, Balteskard L. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome. *Oncology* 2009;76:369–74. doi:10.1159/000210026.
- [34] Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, Riggs SB, Liu W, Kabbinnavar FF, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008;113:1641–8.

- [35] Choi SY, Yoo S, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, et al. Prognostic Factors for Survival of Patients With Synchronous or Metachronous Brain Metastasis of Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:717–23.
- [36] Bowman IA, Bent A, Le T, Christie A, Wardak Z, Arriaga Y, et al. Improved Survival Outcomes for Kidney Cancer Patients With Brain Metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:e263–72.
- [37] Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, Zaki BI, Suriawinata AA, Ripple GH, et al. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8:100–5.
- [38] Baek JY, Kang MH, Hong YS, Kim TW, Kim DY, Oh JH, et al. Characteristics and prognosis of patients with colorectal cancer-associated brain metastases in the era of modern systemic chemotherapy. *J Neurooncol* 2011;104:745–53.
- [39] Fountzilas C, Chang K, Hernandez B, Michalek J, Crownover R, Floyd J, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with colorectal cancer who develop brain metastasis: a single institution experience. *J Gastrointest Oncol* 2017;8:55–63.
- [40] Yaeger R, Cowell E, Chou JF, Gewirtz AN, Borsu L, Vakiani E, et al. RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer. *Cancer* 2015;121:1195–203.
- [41] ANOCEF - Association des Neuro-oncologues d'Expression Française. [en ligne]. Nanterre : Santor Edition [consulté le 19/08/2019]. Mis à jour le 26 juin 2019. Disponible sur <https://www.anocef.org/>
- [42] Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. [Radiotherapy for brain metastases]. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S80-87.
- [43] Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494–500.
- [44] Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2010;113:181–9.
- [45] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037–44.
- [46] Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1049–60.
- [47] Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316–9.
- [48] Murai T, Ogino H, Manabe Y, Iwabuchi M, Okumura T, Matsushita Y, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife for the treatment of large brain metastases: a dose escalation study. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2014;26:151–8.
- [49] Follwell MJ, Khu KJ, Cheng L, Xu W, Mikulis DJ, Millar B-A, et al. Volume specific response criteria for brain metastases following salvage stereotactic radiosurgery and associated predictors of response. *Acta Oncol Stockh Swed* 2012;51:629–35.
- [50] Donovan EK, Parpia S, Greenspoon JN. Incidence of radionecrosis in single-fraction radiosurgery compared with fractionated radiotherapy in the treatment of brain metastasis. *Curr Oncol Tor Ont* 2019;26:e328–33.
- [51] Han JH, Kim DG, Chung H-T, Paek SH, Park C-K, Jung H-W. Radiosurgery for Large Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol* 2012;83:113–20.
- [52] Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1142–8.

- [53] Zhao B, Jin J-Y, Wen N, Huang Y, Siddiqui MS, Chetty IJ, et al. Prescription to 50-75% isodose line may be optimum for linear accelerator based radiosurgery of cranial lesions. *J Radiosurgery SBRT* 2014;3:139–47.
- [54] Ohtakara K, Hayashi S, Hoshi H. Dose gradient analyses in Linac-based intracranial stereotactic radiosurgery using Paddick's gradient index: consideration of the optimal method for plan evaluation. *J Radiat Res (Tokyo)* 2011;52:592–9.
- [55] Jeong WJ, Park JH, Lee EJ, Kim JH, Kim CJ, Cho YH. Efficacy and Safety of Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;58:217–24.
- [56] Kim KH, Kong D-S, Cho KR, Lee MH, Choi J-W, Seol HJ, et al. Outcome evaluation of patients treated with fractionated Gamma Knife radiosurgery for large (> 3 cm) brain metastases: a dose-escalation study. *J Neurosurg* 2019:1–10.
- [57] Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger JC, Lunsford LD. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2010;66:486–91; discussion 491-492.
- [58] Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:291–8.
- [59] Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol Lond Engl* 2011;6:48.
- [60] Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2014;117:295–301.
- [61] Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:996–1001.
- [62] Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG, Brown PD, Sahgal A, Chiang VL, et al. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:618–30.
- [63] Feuvret L, Vinchon S, Martin V, Lamproglou I, Halley A, Calugaru V, et al. Stereotactic radiotherapy for large solitary brain metastases. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2014;18:97–106.
- [64] Zimmerman AL, Murphy ES, Suh JH, Vogelbaum MA, Barnett GH, Angelov L, et al. Treatment of Large Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery. *Technol Cancer Res Treat* 2016;15:186–95.
- [65] Kim JW, Park HR, Lee JM, Kim JW, Chung H-T, Kim DG, et al. Fractionated Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Large Brain Metastases: A Retrospective, Single Center Study. *PloS One* 2016;11:e0163304.
- [66] Inoue HK, Sato H, Seto K, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J, et al. Five-fraction CyberKnife radiotherapy for large brain metastases in critical areas: impact on the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalent of 14 Gy (V14) to avoid radiation necrosis. *J Radiat Res (Tokyo)* 2014;55:334–42.
- [67] Inoue HK, Seto K-I, Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J-I, et al. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res (Tokyo)* 2013;54:727–35.
- [68] Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, Matsuda S, Ono J, Sato M, et al. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1543–8.

- [69] Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol* 2015;125:149–56.
- [70] Lee MH, Kim KH, Cho KR, Choi JW, Kong D-S, Seol HJ, et al. Volumetric changes of intracranial metastases during the course of fractionated stereotactic radiosurgery and significance of adaptive planning. *J Neurosurg* 2019:1–6.
- [71] Wegner RE, Leeman JE, Kabolizadeh P, Rwigema J-C, Mintz AH, Burton SA, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for large brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2015;38:135–9.
- [72] Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Anzellini D, Bianciardi F, Tolu B, et al. Comparative effectiveness of multi-fraction stereotactic radiosurgery for surgically resected or intact large brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer Amst Neth* 2019;132:119–25.
- [73] Griffin TW, Pajak TF, Gillespie BW, Davis LW, Brady LW, Rubin P, et al. Predicting the response of head and neck cancers to radiation therapy with a multivariate modelling system: an analysis of the RTOG head and neck registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:481–7.
- [74] Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745–51.
- [75] Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E, Collette L, Collette S, Dong Y, et al. Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:243–7.
- [76] Tan T-C, Black PM. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: techniques and outcomes. *Neurosurgery* 2007;61:349–56.
- [77] Sanmillan JL, Fernández-Coello A, Fernández-Conejero I, Plans G, Gabarrós A. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *J Neurosurg* 2017;126:698–707.
- [78] Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:103–11.

EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA RADIOCHIRURGIE DANS LE TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES DE PLUS DE 10 CM³

Introduction : L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la toxicité de la radiochirurgie fractionnée dans le traitement des métastases cérébrales de plus de 10 cm³.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, au CHU d'Amiens, de septembre 2016 à juin 2018, incluant les patients avec au moins une métastase cérébrale supérieure à 10 cm³ traités par une radiochirurgie fractionnée. La dosimétrie était variable selon les caractéristiques de la métastase cérébrale. Nous avons étudié le taux de contrôle local, le taux de radionécrose, la survie médiane, l'évolution des symptômes neurologiques.

Résultats : 31 patients ont été inclus dans l'étude et 36 métastases de plus de 10 cm³ ont été traitées. L'isodose, la dose et le volume médian de cerveau sain recevant 18Gy (V18Gy) étaient respectivement de 57%, 30Gy, 15,24 cm³. Le taux de contrôle local et de survie à 1 an étaient respectivement de 86,1% et 48,4%. La survie médiane était de 11 mois. Le taux de radionécrose était de 40% dont 60% étaient symptomatiques et tous résolutifs sous corticothérapie. A un an, 66,7% des patients étaient asymptomatiques. Par rapport au score pronostic DS-GPA et SIR, on retrouve une différence en moyenne supérieure, respectivement de 4,2 et 5,8 mois (respectivement p= 0,001 et p= 0,000056). Nous n'avons pas établi de lien significatif entre la survenue de radionécroses et le volume tumoral, la dose, et le V18Gy.

Conclusion : La radiochirurgie fractionnée permet d'avoir un contrôle local élevé avec une survie meilleure par rapport aux prédictions des scores pronostic. Cette prescription permet de diminuer le V18Gy. Des études randomisées sont nécessaires pour déterminer la dosimétrie idéale.

Mot clés : Radiochirurgie fractionnée, Cyberknife®, Dosimétrie, Métastases cérébrales, Large volume

EVALUATION OF RADIOSURGERY EFFICIENCY IN TREATMENT OF BRAIN METASTASES GREATER THAN 10 cm³

Objective : Our aim was to assess the efficiency and toxicity of fractioned radiosurgery in brain metastases greater than 10 cm³.

Materials and methods : We conducted a retrospective and monocentric study in Universitary Hospital Centre of Amiens, from September 2016 to June 2018, on patients with at least one brain metastasis greater than 10 cm³ treated by fractioned radiosurgery. Dosimetry varied according to brain metastasis specifications. We studied local control rate, radionecrosis rate, median survival, neurological symptoms evolution.

Results : 31 patients were included in the study and 36 metastases greater than 10 cm³ were treated. Median isodose, dose and healthy brain volume receiving 18Gy (V18gy) were 57%, 30Gy, 15.24 cm³ respectively. Local control rate and 1-year survival were 86.1% and 48.4% respectively. Median survival was 11 months. Radionecrosis rate was 40% whose 60% were symptomatic and all resolving under corticotherapy. At 1-year, 66.7% of patients were asymptomatic. On the comparison to prognostic score DS-GPA and SIR, we found a higher mean difference, of 4.2 and 5.8 months respectively (p=0.001 and p=0.000056 respectively). We couldn't establish a statistical link between radionecrosis occurrence and tumor volume, dose, V18Gy.

Conclusions : Fractioned radiosurgery allows a high local control with better survival than prognostic scores predictions. This prescription decreases V18Gy. Randomized studies are necessary in order to determine ideal dosimetry.

Keywords : Fractioned radiosurgery, Cyberknife®, Dosimetry, Brain metastases, Large volume