



HAL
open science

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement radiochirurgical post opératoire par Gamma Knife des métastases cérébrales réséquées

Marie Cantaloube

► **To cite this version:**

Marie Cantaloube. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement radiochirurgical post opératoire par Gamma Knife des métastases cérébrales réséquées. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02978736

HAL Id: dumas-02978736

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978736v1>

Submitted on 26 Oct 2020

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

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



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Evaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement radiochirurgical
post opératoire par Gamma Knife des métastases cérébrales réséquées**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 17 Janvier 2020

Par Madame Marie CANTALOUBE

Née le 7 février 1990 à Montpellier (34)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COWEN Didier
Monsieur le Professeur REGIS Jean
Monsieur le Professeur CHINOT Olivier
Madame le Docteur PADOVANI Laetitia

Président
Assesseur
Assesseur
Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Didier COWEN.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Vous et votre équipe m'avez fait découvrir au cours de ces années avec passion la radiothérapie dans toute sa complexité et sa richesse. Le travail dans votre service au côté de votre équipe dynamique et soudée a été passionnant. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Olivier CHINOT.

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury et je vous en remercie. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand et profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Marie REGIS.

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée d'effectuer ce travail au sein de votre service. Veuillez recevoir ici le témoignage de mon admiration et de ma sincère reconnaissance.

A Madame le docteur Laetitia PADOVANI.

Tu m'as fait l'honneur de me proposer et de diriger ce travail de thèse. Merci pour tes conseils, ton soutien, ta disponibilité et ton investissement au cours de ces années. Tu m'as appris beaucoup, tu es passionnée par ton travail et me l'a fait partager. Reçois ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A ma famille : à Nicolas, mes parents, mes grands-parents, Michel, Paul...

A mes amis...

Merci à l'ensemble des services qui ont participé à ma formation

Le service d'hôpital de jour de l'Institut Paoli Calmettes du Dr Jacques CAMERLO, mon premier stage en tant qu'interne...

Le service de radiothérapie de Sainte Catherine du Dr POUREL à Avignon, où j'ai pu effectuer mes premiers pas en radiothérapie...

Le service d'oncologie médicale du Pr DUFFAUT à la Timone, une expérience enrichissante tant sur le plan professionnel que personnel.

Le service de radiothérapie du Pr COWEN à la Timone et Nord, qui m'a permis l'acquisition de connaissances solides et un épanouissement quotidien au sein d'une équipe soudée.

Le service de radiothérapie de l'Institut Paoli Calmettes du dr TALLET, dans lequel j'ai pu acquérir et approfondir mes connaissances au sein d'une équipe pédagogue.

Le service d'oncologie médicale 1 du Pr VIENS, dans lequel j'ai pu acquérir et approfondir mes pratiques en oncologie médicale.

Le service de radiothérapie du Pr AZRIA sur l'Institut du Cancer à Montpellier, une expérience enrichissante sur le plan professionnel.

Le service de radiothérapie la Croix Rouge du Dr GUERDER à Toulon, dans lequel j'ai pu m'autonomiser et acquérir des connaissances essentielles en fin d'internat au sein d'une équipe pédagogue.

Table des matières

1. Résumé	2
2. Introduction	3
3. Matériels et Méthodes	6
1) <i>Population</i>	6
2) <i>Planification et délivrance du traitement</i>	6
3) <i>Suivi des patients</i>	7
4) <i>Critères d'évaluation</i>	7
5) <i>Analyse statistique</i>	8
4. Résultats	9
1) <i>Caractéristiques des patients</i>	9
2) <i>Traitement</i>	9
3) <i>Contrôle local</i>	12
4) <i>Tolérance du traitement</i>	13
5) <i>Données de survie</i>	13
6) <i>Analyse des facteurs pronostiques</i>	16
5. Discussion	20
1) <i>Résultats et comparaison avec les données de la littérature</i>	20
2) <i>Limites et biais</i>	22
3) <i>Diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence locale</i>	23
4) <i>Intérêt d'un hypofractionnement</i>	23
5) <i>Application de marges autour de la cavité</i>	24
6) <i>Délai entre la chirurgie et la radiochirurgie stéréotaxique</i>	24
7) <i>Perspectives</i>	25
6. Conclusion	26
7. Abréviations	27
8. Bibliographie	28
9. Annexes	34

1. Résumé

Contexte : La chirurgie associée à la radiothérapie pan cérébrale (RPC) est restée pendant longtemps le traitement standard pour la prise en charge des métastases cérébrales. Toutefois elle est associée à une toxicité neurocognitive importante. Afin de minimiser cette dernière, la radiochirurgie stéréotaxique (RC) post opératoire est de plus en plus pratiquée.

Objectif : Dans notre étude rétrospective, nous évaluons l'efficacité et la tolérance de la RC post opératoire par Gamma Knife (GK) sur les lits opératoires de métastases cérébrales réséquées.

Matériels et Méthodes: Entre février 2011 et décembre 2016, après résection chirurgicale macroscopiquement complète, 64 patients et 65 cavités opératoires ont été traités par GK à l'hôpital de la Timone à Marseille. L'indication de la radiochirurgie adjuvante a été prise de manière collégiale. Les critères d'évaluation principaux considérés dans cette étude étaient le contrôle local, la survie sans métastase intra cérébrale (SSMIC), la survie globale et la toxicité.

Résultats : Le suivi médian était de 11.1 mois. Le délai médian entre la chirurgie et la radiochirurgie était de 35 jours. La dose de prescription médiane était de 20 Gy sur l'isodose 50%, pour un volume médian de traitement de 5.6 cc. Quatre patients (7%) ont eu une récurrence locale. La survie sans récurrence locale, intra cérébrale et la survie globale à 1 an étaient de 97.5%, 57.6% et de 62.4% respectivement. Au total, 23 patients (41%) ont présenté une récurrence intra cérébrale hors lit tumoral.

En analyse univariée, le traitement de lésions en place en plus du lit tumoral au moment du GK était associé à une diminution de la SSMIC (HR=1.16 [1.005-1.34] p=0.04). En analyse multivariée, un primitif « autres » comparé au poumon était significativement associé à une diminution de la SSMIC (HR=8.04 [1.82-35.4] p=0.006).

Concernant la survie globale, en analyse multivariée, l'augmentation du PS (performans status) et du nombre de métastases cérébrales initiales diminuaient la survie globale (HR=5.4 [1.11-26.3] p=0.037, HR=2.7 [1.004-7.36] p=0.049, respectivement), la mutation KRAS étaient associée à une meilleure survie globale (HR=0.066 [0.007-0.66] p=0.021) par rapport à l'absence de mutation sur la biologie moléculaire.

Un cas de radionécrose a été prouvé histologiquement. Aucun décès toxique n'a été observé.

Conclusion: Notre étude confirme que le traitement post opératoire par Gamma Knife des métastases cérébrales réséquées est une technique efficace et bien tolérée, pour des volumes de traitement de toutes tailles (0.8 à 40 cc). Un seul cas de radionécrose a été observé. Un traitement de rattrapage par traitement focal ou par radiothérapie pancérébrale peut être réalisé au moment de la récurrence intra cérébrale, permettant de retarder la survenue d'éventuels effets secondaires. L'analyse de la littérature souligne la nécessité de standardiser les pratiques de traitement par radiochirurgie.

Mots clés :

Métastase cérébrale, radiochirurgie, Gamma Knife, résection, lit opératoire

2. Introduction

Les métastases cérébrales sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte^{1,2}. Elles surviennent chez 20 à 40% des patients ayant un diagnostic de cancer, avec en France environ 30 000 nouveaux cas/an. A l'avenir, l'incidence des métastases cérébrales devrait être en augmentation en raison d'un meilleur contrôle de la maladie systémique permettant une amélioration de la survie des patients. Elles sont la cause de morbidité et mortalité en oncologie, en effet, la survenue de métastases cérébrales est liée à un pronostic péjoratif en l'absence de traitement³.

L'évolution naturelle des cancers primitifs vers les métastases cérébrales varie en fonction du site tumoral primaire.

Les cancers primitifs avec un tropisme important pour le cerveau sont le poumon, le sein, le mélanome et le colorectal, représentant respectivement environ 45%, 15%, 10% et 5% des métastases cérébrales^{1,4}.

Le cancer du poumon est le plus grand pourvoyeur de métastases cérébrales avec généralement l'absence d'autres manifestations métastatiques extra cérébrales.

Le cancer primitif n'est pas mis en évidence dans 10 % des cas.

La prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales et le choix des modalités thérapeutiques reposent essentiellement sur l'évaluation du pronostic chez chaque patient.

Les paramètres clés impliqués dans la survie après diagnostic de métastases cérébrales sont l'indice de performance, l'extension métastatique extra cérébrale, l'âge et la nature histologique.

Depuis 1997, des scores pronostiques ont été publiés afin de guider la prise en charge thérapeutique chez les patients atteints de métastases cérébrales (**annexe 1**).

Le premier score publié par le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) est le RPA (Recursive Partitioning Analysis)⁵ qui tient compte de l'âge, indice de Karnosky (IK), du contrôle tumoral primitif et de la présence d'une métastase intra cérébrale. Ce score a été revisité au fil des années, il est divisé en 3 classes : I, II et III⁶. En 2000, le Score index for Surgery (SIR) a intégré le volume et le nombre de lésions cérébrales traitées par radiochirurgie⁷. Le Basic score for Brain Metastases (BSBM) est utilisé chez les patients traités par radiochirurgie et tient compte de l'IK, du contrôle du primitif et de la localisation des métastases extra cérébrales⁸.

Depuis quelques années les scores GPA (Graded Prognostic Assesment) et DS-GPA (Diagnostic Specific) font partie intégrante des classifications et échelles pronostiques utilisées chez les patients atteints de métastases cérébrales. Ils permettent d'estimer la durée médiane de survie attendue des patients afin d'orienter le choix thérapeutique⁹.

Les modalités thérapeutiques actuelles comprennent la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique (Radiochirurgie et radiothérapie externe hypofractionnée), la radiothérapie pancrébrale et les thérapies systémiques, utilisées seules ou en association.

Le choix de la stratégie thérapeutique tient compte de plusieurs facteurs relatifs aux données liées aux métastases, à la situation du patient, et à la nature de la tumeur primitive. Les scores pronostiques disponibles aident au choix thérapeutique.

La chirurgie est la stratégie de traitement primaire efficace recommandée pour les lésions

uniques, accessibles, avec la présence de symptômes neurologiques dus à un effet de masse, œdème cérébral ou hydrocéphalie obstructive (surtout pour les lésions de grandes tailles > 3 cm). Elle permet également d'obtenir un diagnostic histologique de la lésion primitive. Déjà en 1990, *Patchell et al* avaient montré sa supériorité en terme de survie globale comparée à la radiothérapie pan cérébrale seule, qui était le seul traitement des métastases cérébrales avant les années 1990 ¹⁰.

Toutefois la chirurgie seule n'est souvent pas suffisante avec des taux de récurrence locale élevés. En effet il existe entre 46 à 59 % de récurrence locale avec une chirurgie seule ¹¹, probablement en lien avec la présence de résidu microscopique laissé en place au moment de la chirurgie. De nombreuses études ont démontré que la radiothérapie pancérébrale (RPC) après résection chirurgicale diminue le taux de décès de causes neurologiques (entre 14 et 28% versus 44% quand chirurgie seule), en prévenant les récurrences locales (10 à 28% vs 46 %) et intra cérébrale hors du lit tumoral (14% vs 37%).

Pour autant, l'adjonction de la RPC en post opératoire n'avait pas d'impact sur la survie globale. ^{11,12}

L'irradiation pancérébrale après chirurgie de métastases cérébrales est restée le traitement de référence et de pratique courante pendant de nombreuses années.

Malgré le succès de cette stratégie en termes de contrôle local et intra cérébral, la RPC n'est pas dénuée d'effets secondaires ¹³. En effet, elle entraîne une neurotoxicité importante avec notamment un déclin cognitif, survenant au plus tôt à partir de 4 mois après la fin de la radiothérapie, et altérant à terme la qualité de vie du patient ¹⁴.

Depuis l'amélioration des thérapies systémiques permettant un meilleur contrôle du primitif, les patients ont une survie prolongée et sont ainsi exposés à la survenue des symptômes neurologiques radio induits à plus long terme. Ils sont notamment plus exposés aux conséquences de micro angiopathies radio induites. Ainsi il paraît judicieux de retarder le plus possible la réalisation d'une radiothérapie pan cérébrale.

Les pratiques évoluent en ce sens avec la réalisation d'un traitement focal intéressant le lit opératoire uniquement.

La radiothérapie stéréotaxique peut être réalisée par technique de radiochirurgie (RC) ou par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée.

A l'origine, la RC est une technique utilisée sur des métastases cérébrales en place avec une bonne efficacité ¹⁵. Depuis quelques années la question de son efficacité sur les cavités opératoires se posent.

Mahajan et al ¹⁶ ont montré dans leur étude de phase III que la RC (12 à 16 Gy en une fraction selon le volume de la cavité opératoire prescrit sur l'isodose 50 %) améliorait le contrôle local comparée à l'observation seule après chirurgie de métastase cérébrale. Deux études ont comparé la radiochirurgie adjuvante versus la radiothérapie pancérébrale chez des patients opérés d'une métastase unique cérébrale ^{17, 18}.

Kepka et al n'ont pas montré de non infériorité de la radiothérapie stéréotaxique (15 à 24 Gy en une fraction prescrit sur l'isodose 90% ou 25Gy en 5 fractions pour les cavités supérieures à 5 cm en VMAT) comparée à la RPC (30 Gy en 10 fractions) sur les défaillances cognitive et neurologique.

Au contraire, dans son essai randomisé de phase III multicentrique, *Brown et al* ont montré que le déclin de la fonction cognitive était plus fréquent dans le groupe RPC (30 Gy en 10 fractions ou 37.5 Gy en 15 fractions) que RC (12 à 20Gy en une fraction selon le volume de la

cavité opératoire) et il n'y avait pas de différence dans la survie globale entre les groupes de traitement. Ils considèrent que chez les patients opérés de métastases cérébrales, l'utilisation en adjuvant de la RC pourrait être un standard de traitement avec moins de toxicité, et donc une alternative à la RPC.

Cette stratégie est de plus en plus réalisée en pratique courante ¹⁹, malgré un faible nombre d'essais randomisés comparant les deux techniques.

En effet, de nombreuses études rétrospectives ²⁰⁻³⁸ et une prospective de phase II ³⁹ sont retrouvées dans la littérature et montrent la faisabilité et l'efficacité en terme de contrôle local **(annexe 2)**.

La RC est une procédure neurochirurgicale en conditions stéréotaxiques, avec la pose d'un cadre de stéréotaxie sous anesthésie locale. Des faisceaux étroits de rayonnements ionisants sont délivrés en séance unique et à dose élevée permettent d'induire un effet radiobiologique sur un volume cible prédéterminé, sans ouverture de la boîte crânienne, et en minimisant le risque de dommages aux structures cérébrales adjacentes. En théorie, le RC évite la neurotoxicité potentielle en délivrant un rayonnement focalisé au lit de la tumeur sans affecter les tissus sains environnants (tissu nerveux adjacent).

Les appareils dédiés à la RC sont le cyclotron (particules lourdes chargées, protons), un accélérateur linéaire d'électrons : rayonnements X d'énergie entre 4 et 18 MV (Cyber Knife) et le "Gamma-Knife" : rayonnements gamma issus de multiples sources de Cobalt 60 radioactif.

Il faut savoir que cette technique de RC n'est pas dénuée de risque, notamment avec la survenue d'effets secondaires de type radionécrose, c'est-à-dire un phénomène nécrotique et inflammatoire, apparaissant en moyenne 1 an après la radiothérapie. Dans la littérature, les taux de radionécrose peuvent atteindre 20% des patients, après une RC du lit opératoire **(annexe 2)**.

Nous rapportons ici l'expérience de l'APHM au sujet du traitement adjuvant de métastases intracrâniennes.

L'objectif de notre étude est d'évaluer de manière rétrospective l'efficacité de la RC par « gamma knife » après résection chirurgicale macroscopiquement complète de métastases cérébrales en termes de contrôle local et intra cérébral, et de tolérance.

3. Matériels et Méthodes

1) Population

Entre février 2011 et décembre 2016, 64 patients et 65 cavités opératoires ont été traités par Gamma Knife (GK) après résection chirurgicale. Les patients ont été inclus de manière rétrospective, au sein du centre de radiochirurgie à l'hôpital de la Timone à Marseille.

L'indication chirurgicale était posée en fonction de la taille de la lésion, de sa localisation, de la présence de symptômes neurologiques avec un effet de masse sur l'imagerie, ou de la nécessité d'une preuve histologique, ainsi que de caractère oligométastatique de la maladie. Le diagnostic de métastase cérébrale pouvait être inaugural de la maladie.

La chirurgie était réalisée en technique monobloc lorsque cela était possible. Seuls les patients avec exérèse complète prouvée sur le compte rendu anatomopathologie ou sur l'imagerie post opératoire (scanner ou IRM cérébrale) de la lésion étaient inclus dans l'étude. Toutes les histologies et localisations du primitif étaient éligibles. Les analyses de biologie moléculaire étaient réalisées sur le primitif ou sur la métastase cérébrale réséquée.

Les patients pouvaient avoir été traités antérieurement au niveau cérébral, par traitement radiochirurgical, radiothérapie stéréotaxique ou irradiation pan cérébrale.

Un traitement systémique pour la prise en charge du primitif ne les excluait pas de l'analyse. Lorsqu'il existait des lésions cérébrales en place au moment du traitement du lit opératoire, celles-ci étaient traitées dans le même temps au GK.

La décision d'un traitement radiochirurgical par GK était prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), avec la présence d'un neurochirurgien, radiothérapeute et oncologue. Tous les patients ont signé un formulaire d'information et de consentement.

2) Planification et délivrance du traitement

Le traitement par RC était réalisé le plus précocement par rapport à la chirurgie, selon l'état général du patient et l'absence de complications post chirurgicale.

Tous les patients étaient vus en consultation au préalable avec un radiochirurgien.

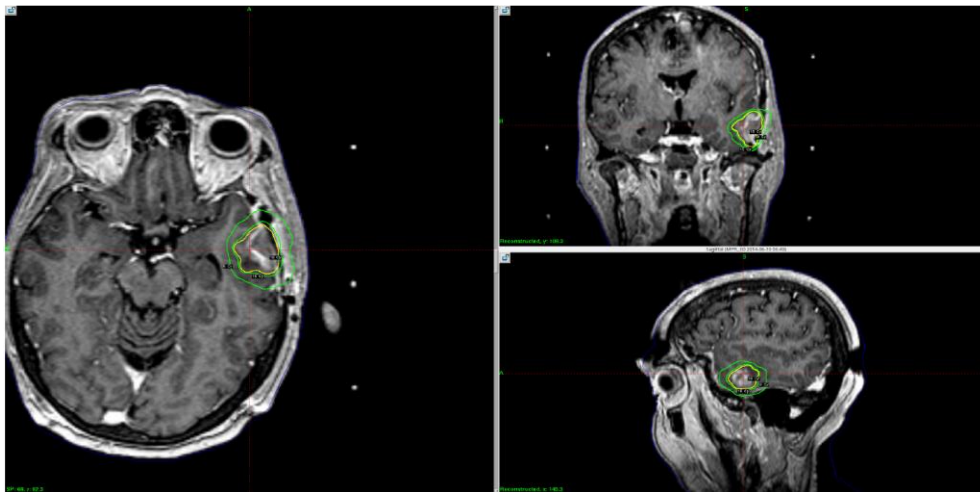
Le Gamma Knife est constitué de 192 sources de rayonnement indépendantes de cobalt 60 dont la géométrie permet une irradiation hautement focalisée à une cible intracrânienne en une seule session. Tous les patients ont eu la pose d'un cadre stéréotaxique sous anesthésie locale le jour de leur traitement. En l'absence de contre-indication, une IRM cérébrale avec injection de gadolinium et un scanner cérébral étaient réalisés après la pose du cadre. Ceci afin de vérifier l'absence de récurrence dans le lit opératoire mais aussi de rechercher des lésions cérébrales distantes, non visibles avant la chirurgie. Ces dernières pouvaient alors être traitées dans le même temps.

Tous les traitements ont été effectués sur l'appareil Gamma Knife, modèle C ou Perfexion (Elekta AB). La planification du traitement a été réalisée à l'aide du logiciel GammaPlan (Elekta

AB). L'isodose de prescription la plus utilisée était 50%. La dose radiochirurgicale a été prescrite en fonction du volume global de la tumeur, défini comme le rehaussement autour de la cavité de résection ainsi que de sa localisation. Aucune marge n'a été appliquée dans cette étude (**figure 1**).

En effet, le schéma de traitement a été défini de manière à inclure la cavité de résection dans l'isodose de prescription. Les structures à risque au pourtour de la lésion ont été contourées. Dans les cas où plusieurs tumeurs étaient présentes (35 cas, 55 %), des matrices multidoses ont été utilisées. La planification radiochirurgicale a été réalisée pour respecter le principe de la limitation de la dose thérapeutique dans la cible et d'assurer un gradient de dose aussi prononcé que possible. Pour atteindre cet objectif, plusieurs isocentres ont souvent été utilisés.

Figure 1 : Plan de traitement en coupe axiale, sagittale et coronale d'une radiochirurgie pour le lit opératoire temporal gauche d'une lésion unique réséquée, Dose de 18 Gy sur l'isodose de prescription (en jaune) 45%.



3) Suivi des patients

Après la réalisation du traitement, les patients étaient revus en consultation à 6 semaines, 3 mois, puis tous les 3 mois.

Un examen clinique était réalisé ainsi qu'une imagerie cérébrale par IRM ou par scanner en cas de contre-indication.

4) Critères d'évaluation

La récurrence locale était définie en RCP, sur une IRM cérébrale devant une augmentation de volume de la lésion traitée mesuré sur la séquence T1 gadolinium et sur 2 examens consécutifs. Le diagnostic de radionécrose ou de pseudoprogression était étayé si besoin à l'aide d'un faisceau d'arguments de type IRM multimodale, TEP scanner au 18FDG ou à la dopamine en cas de doute persistant voire exérèse chirurgicale si besoin.

La survie sans récurrence locale (SSRL) était définie comme le délai entre la date de radiochirurgie et la date de la récurrence locale (dans le territoire irradié). Les patients sans récurrence locale sont censurés à la date des dernières nouvelles ou de décès.

La survie sans métastase intracérébrale (SSMIC) était définie comme le délai entre la date de la radiochirurgie et la date de la récurrence intra cérébrale extra-cible. Les patients sans récurrence intra cérébrale sont censurés à la date des dernières nouvelles ou de décès.

La survie globale (SG) était définie comme le délai entre la date de la RC et la date de décès toutes causes confondues. Les patients vivants sont censurés à la date des dernières nouvelles.

La survie sans maladie (SSM) correspondait à la survie sans progression, définie comme le délai entre la date de la RC et la date du premier événement (récurrence locale, apparition d'une métastase intra cérébrale hors lit tumoral, d'une métastase extra cérébrale ou d'une poursuite évolutive du primitif). Les patients vivants sans événement sont censurés à la date des dernières nouvelles ou de décès.

La tolérance clinico-radiologique était évaluée par le médecin à chaque consultation de suivi et sur les imageries réalisées.

5) Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par le nombre d'observation (N), la médiane, le minimum et le maximum. L'analyse de variance ANOVA ou le test de Kruskal-Wallis (en fonction des hypothèses statistiques d'application) a été utilisé pour la comparaison des distributions des variables quantitatives lorsque plus de 2 groupes étaient comparés, et le test-t ou de Mann-Whitney si seulement 2 groupes étaient comparés.

Les variables qualitatives ont été décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%) de chacune des modalités. Les catégories manquantes étaient dénombrées. Le test du Chi-2 ou exact de Fisher a été utilisé pour la comparaison des proportions (en fonction des hypothèses statistiques d'application).

Le suivi médian était estimé en utilisant la méthode inverse de Kaplan-Meier.

La durée du suivi était définie par l'intervalle de temps entre le traitement par RC et la date de dernière nouvelle, le décès étant censuré.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse des données de survie et pour estimer les taux et les temps médians de survie. Dans ce cas, les courbes de survie associées étaient présentées.

Le modèle de Cox à risque proportionnel a été utilisé pour comparer les distributions de survie après ajustement des éventuels facteurs pronostiques, calcul des Hazard Ratios (HR) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95%. Les variables ayant un $p < 0.2$ en analyse univariée ont été intégrées dans l'analyse multivariée. Etant donné l'effectif disponible, des méthodes de sélection automatique (ascendante et descendante) ont été appliquées pour maintenir un nombre de variable raisonnable vis-à-vis de l'effectif.

L'apport de chaque variable dans le modèle sera testé avec le test de Wald. L'ensemble des tests étaient réalisés au seuil de significativité 5%. Les analyses étaient réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS v20.

4. Résultats

1) Caractéristiques des patients

Dans notre étude, 64 patients et 65 cavités opératoires ont été analysés. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le **tableau 1**.

Le suivi médian des patients était de 11.1 mois [range 0-79.15]. Huit patients ont été perdus de vue dans les suites du traitement de radiochirurgie. Les patients inclus avaient un âge médian de 62,5 ans au moment de la prise en charge de la métastase cérébrale et étaient des femmes dans 51% des cas. Ils avaient un état général conservé avec un PS majoritairement inférieur à 1 (56% des cas).

Le primitif le plus fréquemment retrouvé était le cancer bronchique non à petite cellules chez 40 patients (62.5%), avec en majorité une histologie d'adénocarcinome (37 patients, 57.8%), puis le cancer du rein (carcinome à cellules claires) chez 6 patients (9.4%), puis le cancer du sein (3 patients, 4.7%) et le cancer recto colique chez 3 patients (4.7%). Dans le cas des cancers bronchiques, 13 patients avaient une mutation KRAS, 3 patients EGFR et 1 patient avait une translocation de ALK, retrouvée soit sur la biopsie du primitif ou sur l'analyse histologique de la métastase cérébrale. Les 2 patients dont le primitif était un adénocarcinome du recto sigmoïde avaient une mutation KRAS. Une amplification de HER2 était retrouvée chez deux patientes avec un carcinome mammaire (**tableau 2**). Les analyses de biologie moléculaire étaient majoritairement réalisées sur la métastase cérébrale (78.4%).

La métastase cérébrale était inaugurale de la maladie cancéreuse chez 38 % des patients, et 44,6 % des patients présentaient des métastases extra cérébrales au moment de la prise en charge de la métastase cérébrale.

Les patients étaient divisés selon le score pronostique RPA avec 16.4% classe I, 78.2% classe II et 5.4% classe III, selon le score GPA, majoritairement inférieur ou égal à 2.5 (72.7%) et le score BSBM (inférieur ou égal à 1 chez 51% des patients).

Peu d'entre eux avaient bénéficié d'un traitement antérieur à la prise en charge actuelle au niveau cérébral: 3 patients avaient eu une RPC et 4 patients de la RC par Gamma Knife pour une autre lésion.

2) Traitement

Tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie en marge macroscopiquement saine. La technique monobloc avait été réalisée chez seulement 11.3% des patients. Ils conservaient un bon état général avant leur traitement par GK (**tableau 3**).

La lésion sur l'imagerie pré opératoire mesurait en médiane 24 mm [7-70] et la localisation était en majorité sus tentorielle. Le délai médian entre la chirurgie et le traitement par GK était de 35 jours [6-181] (**tableau 4**).

Seul un patient avait deux lits opératoires traités au même moment. Le nombre médian de lésions en place traitées au même moment que le lit opératoire était de 1 [0-11].

Le volume médian du lit tumoral était de 5.6 cc [0.8-40]. Un cadre était posé chez tous les patients, la dose médiane délivrée était de 20 Gy [16-26] pour une isodose de prescription

médiane de 50% [40-55].

Tableau 1 : caractéristiques des patients

	N	%	Médiane	Min – Max
Sexe				
Femme	33	51.6		
Homme	31	48.4		
Age (années)				
			62.5	[21 - 82]
< 65 ans	39	60.9		
≥65 ans	25	39.1		
PS initial				
0	31	56.4		
1	21	38.2		
≥2	3	5.4		
<i>manquant</i>	9			
Primitif				
CBNPC	40	62.5		
CPC	2	3.1		
SEIN	3	4.7		
REIN	6	9.4		
Inconnu	2	3.1		
Recto colique	3	4.7		
Autres*	8	12.9		
Métastase extra cérébrale				
Oui	25	44.6		
Non	31	55.4		
<i>manquant</i>	8			
Métastase cérébrale inaugurale				
Oui	24	38.1		
Non	39	61.9		
<i>manquant</i>	1			
Classe RPA				
			2	[1-3]
1	9	16.4		
2	43	78.2		
3	3	5.4		
<i>manquant</i>	9			
Score GPA				
			2.5	[0-4]
[0-1.5]	17	30.9		
[2- 2.5]	23	41.8		
[3-4]	15	27.3		
<i>manquant</i>	9			
Score BSBM				
			1	[0-3]
0	9	16.4		
1	19	34.6		
2	16	29		
3	11	20		
<i>manquant</i>	9			

*autres = jéjunum (1), œsophage (1), endomètre (1), ovaire (1), Sarcome (1), pancréas (1), prostate (1), thyroïde (1)
 CBNPC=carcinome bronchique non à petites cellules, CPC=carcinome bronchique petites cellules, PS=performans status

Tableau 2 : Détails biologiques moléculaires

	N	%
Adénocarcinome pulmonaire	37	100
Mutation KRAS	13	40.6
Mutations EGFR	3	9.4
Mutation HER2	1	3.1
Translocation ALK	1	3.1
Pas de mutations	14	43.8
Manquants	5	
Adénocarcinome colo recto sigmoïdien	3	100
Mutation KRAS	2	66.6
Pas de mutation	1	33.4
Adénocarcinome jéjunum	1	100
Mutation KRAS	1	100
Carcinome mammaire	3	100
Mutation HER2	2	66.6
Pas de mutation	1	33.4
Recherche de la mutation		
sur primitif	8/37	21.6
sur métastase cérébrale	29/37	78.4

Tableau 3 : Traitements antérieurs et caractéristiques de la lésion cérébrale : 65 lésions.

	N	%	Médiane	Min – Max
RT pancrébrale antérieure				
Oui	3	4.7		
Non	61	95.3		
radiochirurgie antérieure				
Oui	4	6.2		
Non	60	93.8		
Taille de la lésion (pré opératoire)			24	[7-70]
< 30 mm	32	76.2		
≥ 30 mm	11	23.8		
manquant	22			
localisation				
sus tentorielle	40	60.9		
sous tentorielle	25	39.1		
Technique de chirurgie				
Monobloc	6	11.3		
Non monobloc *	47	88.7		
manquant	12			
Qualité de la résection				
totale	65	100		
PS post chirurgie				
0	14	26.4		
1	37	69.8		
≥2	2	3.8		
manquant	11			

RT=radiothérapie

Tableau 4 : Caractéristiques du traitement de radiochirurgie

	N	%	Médiane	Min – Max
Délai Chirurgie-GK (jours)			35	[6-181]
Volume lésion 1 traitée (cc)			5.6	[0.8-40]
Volume lésion 2 traitée (cc)			11.4	11.4
Dose (Gy)			20	[16-26]
Isodose de prescription (%)			50	[40-55]
Nombre de lésions en place traitée (Au moment du GK)			1	[0-11]
Contention				
cadre	64	100		

3) Contrôle local

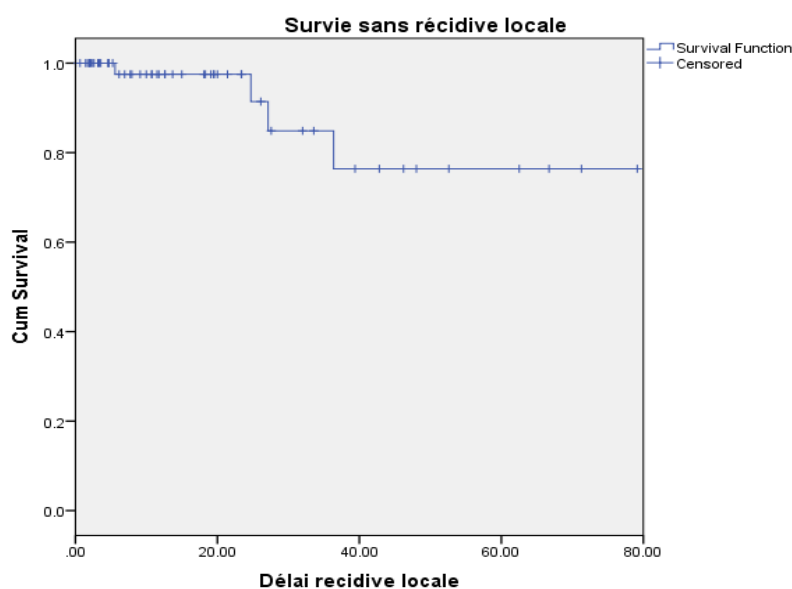
Au total, parmi les 56 patients suivis, 4 patients ont présenté une récurrence locale en territoire irradié. La récurrence a été diagnostiquée sur une imagerie cérébrale par IRM et 3 des 4 patients ayant récidivé ont bénéficié d'un traitement local de rattrapage, soit par GK, Cyber Knife ou chirurgie, efficace.

Le taux de contrôle local de la population était de 93%.

Le délai médian de survenue de la récurrence locale était de 25.9 mois [5.6-36.3].

La survie sans récurrence locale à 6 mois, 12 mois et 24 mois était de 97.5% [83.2-99.7] respectivement. La médiane n'ayant pas été atteinte. La courbe de survie sans récurrence locale est représentée dans la **figure 2**.

Figure 2 : Courbe de survie sans récurrence locale - Kaplan Meier



4) Tolérance du traitement

Aucune toxicité de grade 5 n'a été observée.

Un patient a présenté une radionécrose, révélée par un épisode de confusion associé à une hémiparésie. L'analyse histologique de la pièce opératoire a permis de retenir le diagnostic de radionécrose. La taille de la lésion initiale était de 30 mm, une dose de 20 Gy sur l'isodose 45% a été délivrée sur le lit tumoral, le volume de la cavité était de 14.5 cc. La radionécrose a été diagnostiquée 11 mois après le traitement de radiochirurgie.

Un patient a présenté un panhypopituitarisme pour une lésion traitée au niveau de la selle turcique. Un autre a présenté une épilepsie au moment du retraitement local par Gamma Knife d'une récurrence locale. Enfin un patient a présenté un scotome (lésion occipitale droite initiale). La tolérance était par ailleurs correcte, aucun patient n'a présenté d'œdème cérébral supérieur ou égal à un grade 2 ou d'hémorragie cérébrale.

5) Données de survie

Les données de survie sont présentées dans le **tableau 5 et la figure 3**.

Le taux de survie sans métastase intra cérébrale (SSMIC) en dehors du lit tumoral était de 87% [73.1-94] et 57.6% [41.2-71] à 6 et 12 mois respectivement. La médiane de SSMIC était de 25.6 mois.

Au total 23 patients (41%) ont récidivé, 20 sous forme de lésions parenchymateuses et 3 sous forme de méningite carcinomateuse. Parmi eux, 5 patients ont récidivé 2 fois et un patient 4 fois. Le délai médian de la 1^{ère} récurrence intra cérébrale était de 7.2 mois.

Les traitements de sauvetage administrés étaient pour la majorité une RC par Gamma Knife sur les nouvelles lésions (12 patients, dont 1 avec chirurgie associée), 2 patients ont une RC par Cyber Knife et 1 patient de la chirurgie seule.

Seuls 3 patients ont eu une RPC (dont un patient avec une chirurgie associée).

Le taux de survie globale était de 79.6% [65.3-88.5] et 62.4% [47.2-74.4] respectivement à 6 et 12 mois. La médiane de survie globale était de 21.4 mois [14.1-28.6]

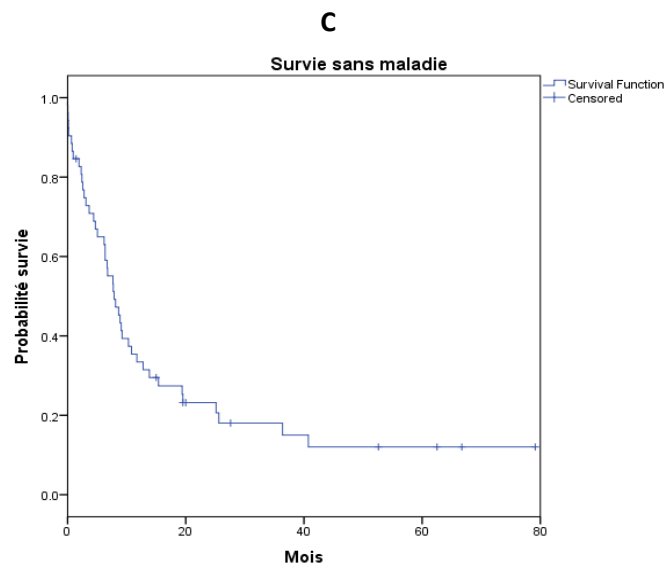
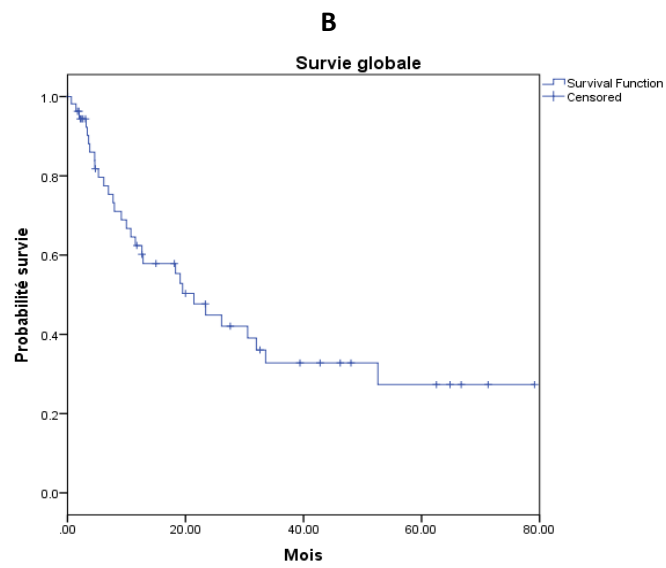
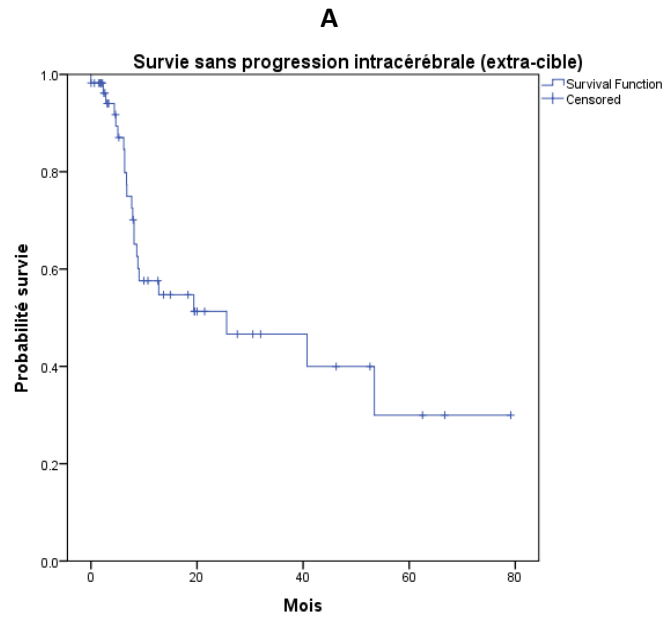
Au total, 30 patients sont décédés (53.5%)

Le taux de survie sans maladie était de 64.9% [50.1-76.3] et 33.5% [21.1-46.4] respectivement à 6 et 12 mois. La médiane de survie sans maladie était de 7.8 mois [5.4-10.3].

Tableau 5 : Données de survie

	Taux de survie	IC 95%
Survie sans récurrence locale		
6 mois	97.5	[83.2-99.7]
12 mois	97.5	[83.2-99.7]
24 mois	97.5	[83.2-99.7]
Médiane [IC95%]	-	-
Survie sans métastase intracérébrale (SSMIC) extra-cible		
6 mois	87.0	[73.1-94]
12 mois	57.6	[41.2-71]
24 mois	51.3	[34.8-65.6]
Médiane [IC95%]	25.6	[0-55.7]
Survie sans maladie (survie sans progression)		
6 mois	64.9	[50.1-76.3]
12 mois	33.5	[21.1-46.4]
24 mois	23.2	[12.7-35.6]
Médiane [IC95%]	7.8	[5.4-10.3]
Survie globale		
6 mois	79.6	[65.3-88.5]
12 mois	62.4	[47.2-74.4]
24 mois	44.9	[29.8-58.9]
Médiane [IC95%]	21.4	[14.1-28.6]

Figure 3 : Courbes de survie sans récurrence intra cérébrale extra cible (A), survie globale (B) et survie sans maladie (C) – Kaplan Meier



6) Analyse des facteurs pronostiques

Le traitement de lésions en place en plus du lit tumoral au moment du GK était associé à une diminution de la survie sans récurrence intra cérébrale extra cible en analyse univariée (HR=1.16 [1.005-1.34] p=0.04). Le score GPA était proche de la significativité (HR = 0.59 p=0.06). En analyse multivariée, la localisation « autres » comparé au primitif pulmonaire était associée à un risque de récurrence intra cérébrale plus important (« autres » = origine digestive, gynécologique, thyroïde, prostate, sarcome, (HR=8.04 [1.82-35.4] p=0.006)) (**tableau 6**).

Concernant la survie globale, en analyse univariée, une élévation des scores BSBM et GPA étaient associée à une meilleure survie globale (HR=0.48 [0.31-0.73] p=0.001 et HR=0.47 [0.28-0.78] p=0.004 respectivement). L'augmentation de la taille de la lésion pré opératoire, la présence de métastases extra-cérébrales au moment du diagnostic de la métastase cérébrale et un primitif « autres » (un patient pour chacune des localisations suivantes : endomètre, ovaire, prostate, thyroïde, sarcome), jéjunum, œsophage et pancréas) apparaissaient également comme facteur pronostique (HR=2.55 [1.02-6.4] p=0.046 et HR=2.3 [1.06-4.96] p=0.03, HR=3.68 [1.01-13.35] p=0.047 respectivement), s'associant à une diminution de la survie globale.

En analyse multivariée, l'augmentation du PS initial et du nombre de métastases cérébrales initiales étaient associés à une diminution de la survie globale (HR=5.4 [1.11-26.3] p=0.037, HR=2.7 [1.004-7.36] p=0.049, respectivement). Le fait d'être muté KRAS (par rapport à un patient non muté) apparaissait comme facteurs pronostique améliorant la survie globale (HR=0.066 [0.007-0.66] p=0.021). (**Tableau 7**).

La mutation KRAS étant présente majoritairement dans les adénocarcinomes bronchiques (13/16 dans le poumon, 2/16 pour le recto sigmoïde et 1/16 pour le jéjunum), nous avons réalisé une analyse multivariée dans la population de poumon seulement. Dans ce groupe de patients, la mutation KRAS comparée à l'absence de mutation était associée à une meilleure survie globale en analyse univariée (HR=0.21 [0.05-0.78] p=0.02) et multivariée (HR=0.15 [0.03-0.81] p=0.028).

Pour le contrôle local, l'analyse des facteurs pronostiques n'a pas été réalisée en raison du faible nombre d'évènements.

Tableau 6 : Analyse uni et multivariée concernant la SSMIC :

	HR	IC 95%	P value*
Analyse univariée			
PS initial	0.86	0.37-1.97	0.72
Primitif			
Rein vs poumon			
Autres* vs poumon			
Métastase extra cérébrale au diagnostique			0.54
Non	1		
Oui	1.31	0.54-3.19	
Métastase cérébrale inaugurale du diagnostique			0.37
Non	1		
oui	1.44	0.63-3.29	
Nombre métastases cérébrales initiales	1.44	0.93-2.23	0.09
Traitement GK antérieur	1.13	0.26-4.94	0.86
Traitement RPC antérieur	0.53	0.07-4.05	0.54
BSBM	0.78	0.50-1.22	0.28
GPA	0.59	0.34-1.03	0.06
RPA	0.99	0.37-2.62	0.98
Age au moment du traitement	0.99	0.94-1.03	0.73
Localisation sus tentorielle	1		0.23
Localisation sous tentorielle	1.76	0.69-4.48	
Taille lésion pré opératoire	1.63	0.51-5.14	0.4
Délai chirurgie-GK	0.99	0.97-1.00	0.32
Volume lésion traitée au GK	0.91	0.83-1.01	0.09
Dose traitement GK	1.12	0.94-1.33	0.19
Autres lésions en place traitées au moment du GK	1.16	1.005-1.34	0.04
Analyse multivariée en prenant les variables ayant un p<0.2 en univariée + utilisation de technique sélection automatique Ascendante			
Lésions primitives			
Rein vs poumon	1.04	0.23-4.69	0.95
Autres* vs poumon	8.04	1.82-35.4	0.006
Autres lésions en place traitées au moment du GK	1.17	1.00-1.37	0.05

PS=performans status, GK=gamma knife, RPC=radiothérapie pancrébrale

Autres = Colon (1), jéjunum (1), recto sigmoïde (2), œsophage (1), endomètre (1), ovaire (1), Sarcome (1), pancréas (1), prostate (1), thyroïde (1)

Tableau 7 : Analyse uni et multivariée concernant la survie globale

	HR	IC 95%	P value
Analyse univariée			
PS initial	1.53	0.93-2.50	0.08
Primitif			
Rein vs poumon	1.11	0.38-3.27	0.84
Autres* vs poumon	3.68	1.01-13.35	0.047
Colo rectal** vs poumon	8.28	0.80-84.95	0.075
Mutations sur biomol			
KRAS vs pas de mutation	0.22	0.06-0.80	0.02
EGFR vs pas de mutation	0.5	0.10-2.53	0.40
HER2 vs pas de mutation	0.27	0.03-2.32	0.23
Métastase extra cérébrale au diagnostique			0.03
Non	1		
Oui	2.3	1.06-4.96	
Métastase cérébrale inaugurale du diagnostique			0.80
Non	0.91	0.44-1.88	
Oui			
Nombre métastases cérébrales initiales	1.41	0.94-2.14	0.096
Traitement GK antérieur	0.44	0.06-3.31	0.43
Traitement RPC antérieur	0.76	0.17-3.21	0.70
BSBM	0.48	0.31-0.73	0.001
GPA	0.47	0.28-0.78	0.004
RPA	2.05	0.86-4.87	0.10
Age au moment du traitement	0.97	0.93-1.02	0.31
Localisation sus tentorielle	1		0.39
Localisation sous tentorielle	1.44	0.61-3.37	
Taille lésion pré opératoire	2.55	1.02-6.40	0.046
Délai chirurgie-GK	0.98	0.96-1.00	0.06
Volume lésion traitée au GK	0.98	0.93-1.04	0.68
Dose traitement GK	1.03	0.88-1.21	0.67
Autres lésions en place traitées au moment du GK	1.15	0.87-1.50	0.30

Analyse multivariée en prenant les variables ayant un p<0.2 en univariée			
PS initial	5.4	1.11-26.31	0.037
Nb méta cérébrale initiale	2.72	1.004-7.36	0.049
Mutation Kras vs pas de mutation	0.066	0.007-0.66	0.021
Mutation EGFR vs pas de mutation	6.99	0.52-93.18	0.14
Mutation HER2 vs pas de mutation	1.88	0.11-31.56	0.65
BSBM	0.53	0.79-3.59	0.51
GPA	1.52	0.16-13.78	0.7
Délai chirurgie-GK	0.97	0.93-1.01	0.23
Métastase extra cérébrale au diagnostique	0.6	0.1-3.62	0.58

PS=performans status, GK=gamma knife, RPC=radiothérapie pancrébrale

*Autres = jéjunum (1), œsophage (1), endomètre (1), ovaire (1), Sarcome (1), pancréas (1), prostate (1), thyroïde (1)

**Colo rectal = recto sigmoïde (2) et colon (1)

5. Discussion

1) Résultats et comparaison avec les données de la littérature

Notre étude confirme l'efficacité en termes de contrôle local et de bonne tolérance d'un traitement par Gamma Knife dans la prise en charge adjuvante des lits tumoraux des métastases cérébrales.

La dose de prescription la plus fréquente était de 20 Gy sur l'isodose 50%, pour un volume médian de traitement de 5.6 cc.

Nous observons un excellent taux de contrôle local atteignant 93%. Seuls 4 patients ont présenté une récurrence locale dont 3 d'entre eux ont été retraités localement.

Le taux de contrôle est similaire voir meilleure que ceux retrouvés dans la littérature. En effet, les nombreuses études rétrospectives²⁰⁻³⁸ et une étude prospective de phase II³⁹ ont rapporté des taux de contrôles locaux à 1 an entre 70 et 90% et des survies médianes de 10 à 20 mois suggérant la RC comme traitement efficace en comparaison à la RPC (**annexe 2**). Dans la méta analyse de *Gans et al*⁴⁰, regroupant 14 études et 629 patients, le taux de contrôle local à 1 an était de 85%.

La différence entre nos résultats et ceux de certaines études rétrospectives retrouvant des taux de contrôles locaux diminués pourraient dans certains cas s'expliquer par le manque de distinction entre la radionécrose et la récurrence locale. Notre diagnostic de récurrence locale était posée en RCP avec un faisceau d'arguments et l'accès au TEP scanner au 18 FDG ou à la dopamine en cas de doute, ce qui n'était pas le cas dans certaines études où seule l'IRM était réalisée^{20,28}. De plus, la dose de traitement était également différente. En effet, nous avons utilisé une dose médiane de 20 Gy sur l'isodose 50%. Or dans les études de *Jensen et al*, *Iwai*²⁶ et *al* et *Choi et al*, dont les contrôles locaux étaient respectivement de 62.3%, 76% et 76%, la dose de traitement était respectivement de 17 Gy, 17 Gy et 15 Gy prescrit sur l'isodose 50%. Différents facteurs pronostiques sont retrouvés dans plusieurs études : un diamètre de lésion cérébrale supérieur à 3 cm était prédictif de récurrence locale²⁸. Une taille tumorale élevée était associée à un délai de récurrence locale rapproché²³. A contrario, *Minitti et al*³⁵ ont montré de bons résultats en terme de contrôle local malgré des lésions préopératoires supérieures à 3 cm. Dans la méta analyse, le volume médian traité au moment de la radiochirurgie et le taux de résection totale étaient associés au contrôle local. Dans notre étude, il n'y avait pas de limite de tailles (de 7 à 70 mm) et de volumes traités (de 0.8 à 40 cc). Pour autant nos taux de contrôles locaux sont excellents, et parmi les patients qui ont récidivé, les volumes traités étaient de 4.5 cc maximum.

L'histologie de carcinome bronchique non à petite cellules était associée à un meilleur contrôle local³⁹ et le caractère superficiel de la lésion était associé à la récurrence locale (par probable contact méningé).

Un délai chirurgie-radiochirurgie inférieur à 3 semaines²⁵ était retrouvé comme facteur pronostique de diminution de récurrence locale. Notre délai était de 35 jours en médiane, ce qui peut expliquer le bon contrôle local de notre étude.

Devant le faible nombre d'événements, l'analyse des facteurs pronostiques n'a pu être réalisée concernant le contrôle local.

Dans notre étude, 41% des patients ont présenté une récurrence intra cérébrale, avec un délai de survenue médian de 7.2 mois. 3 patients ont récidivé sous forme de méningite carcinomateuse, 20 sous forme de lésion parenchymateuse. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature avec des taux de récurrence locale de 35 à 63 % selon les études (*annexe 2*).

En analyse multivariée, le primitif « autres » comparé au carcinome bronchique était associé à un risque de récurrence intra cérébrale plus élevé. Or ce résultat est discutable devant des effectifs différents (42 patients dans le groupe poumon et 11 dans le groupe « autres »). Le groupe « autres » contient un faible effectif de plusieurs localisations et n'est pas forcément un groupe représentatif, avec des primitifs ayant un tropisme au niveau cérébral moins important que les carcinomes bronchiques. Nous n'avons pas retrouvé d'impact de la taille tumorale ou de la localisation cérébrale comme rapporté dans la littérature^{39,25}. Ceci pourrait s'expliquer par une majorité de patients ayant une localisation sus tentoriale⁴¹ dans notre étude (61%) et par des données manquantes concernant les tailles des lésions préopératoires. La plupart des patients ayant récidivé ont bénéficié d'un traitement de rattrapage, seuls trois ont eu une radiothérapie pancérébrale, la plupart ont eu du gamma knife. Ceci souligne les possibilités de poursuivre un traitement focal à plusieurs reprises sur des lésions de localisations différentes, et permet ainsi de différer d'autant plus la RPC. Dans notre cohorte, un patient a présenté 4 récurrences intra cérébrales et a bénéficié à chaque fois d'un traitement par GK, avec une bonne tolérance.

La survie globale médiane était de 21.4 mois, apparaissant comme supérieure par rapport aux séries rétrospectives. De manière surprenante, en analyse multivariée, en plus du PS et du nombre de lésion initiale cérébrale (qui font partie des scores pronostiques), la présence d'une mutation KRAS était associée à un meilleur pronostic. Or cette mutation est connue pour être associée à un mauvais pronostic, notamment pour les adénocarcinomes bronchiques⁴². Afin de vérifier qu'il n'y a pas de biais du fait que cette mutation soit retrouvée dans plus de 80 % des cas dans l'adénocarcinome pulmonaire, nous avons réalisé une analyse uni et multivariée dans le sous-groupe de patient avec localisation pulmonaire et retrouvons également une association significative entre la mutation KRAS et un meilleur pronostic en terme de survie globale. Dans la littérature, malgré des populations dont le primitif est principalement pulmonaire, l'analyse des résultats de biologie moléculaire comme facteur de risque n'a jamais été recherchée dans le cadre du traitement par RC des cavités opératoires.

Cependant, quelques études se sont intéressées à l'impact de statut mutationnel chez des patients porteurs d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec irradiation de métastases cérébrales en place et rapportent le plus souvent un impact négatif de la mutation KRAS sur la récurrence locale, intracérébrale et globale^{43,44}. A contrario les mutations EGFR et ALK sont rapportées comme facteur de meilleure survie globale et dans ce contexte Wang et al⁴⁴ ont montré que ce résultat s'expliquait par l'administration d'une thérapie ciblée. Dans notre étude les patients atteints d'un CBNPC porteurs de mutation KRAS présentaient une survie globale meilleure que les patients sans mutation. Par analogie nous sommes intéressés au traitement systémique reçu par les patients KRAS muté. Cette population reçoit pour 33% d'entre eux une immunothérapie (33% non renseignés, 33 % pas d'immunothérapie). Pour la population non mutée, 1 patient (7%) seulement a reçu de l'immunothérapie. Cette différence de prise en charge systémique pourrait en partie expliquer ce résultat inattendu, soit par l'impact seul de l'immunothérapie, soit par la combinaison immunothérapie/radiothérapie à forte dose⁴⁵, en tenant compte d'un effet abscopal^{46,47}. Nos

résultats méritent de futures investigations afin de s'affranchir de ce facteur sur la prédiction de la survie globale chez ces patients.

La tolérance du traitement était bonne. En effet le taux de radionécrose était bas puisque seul un patient a eu une radionécrose histologiquement prouvée, révélée par une hémiparésie et un syndrome confusionnel, apparaissant 11 mois après la RC. Le volume de traitement du lit opératoire chez ce patient était de 14 cc et la lésion préopératoire mesurait 3cm.

L'incidence de la radionécrose dans les suites de la radiochirurgie stéréotaxique hypofractionnée ou non est très variable et controversée, avec des écarts importants d'une étude à l'autre. En effet les taux varient entre 0 et 20% dans la littérature (**Annexe 2**). Les facteurs pronostiques associés à la survenue de la radionécrose retrouvés dans la littérature sont le volume de la cavité opératoire, la taille de la lésion préopératoire, la dose ainsi que le fractionnement.

Il n'existe pas de traitement à ce jour efficace dans la radionécrose. Un essai est actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare dans cette indication (NCT02714465).

L'utilisation de la RC en situation post opératoire semble être une bonne alternative à la RPC, avec des taux de contrôles locaux paraissant au moins comparables (73% de contrôle local à 2 ans avec la RPC)¹², malgré l'absence d'essais randomisés comparant directement les deux techniques de traitement sur le contrôle local. Même si les taux de récurrence cérébrale en dehors de la lésion cible sont plus élevés avec la RC, les taux de survie globale ne sont pas meilleurs en cas de RPC¹⁸. Cette dernière sera par contre une arme thérapeutique de sauvetage au moment de la rechute intra crânienne, permettant également de différer les effets secondaires neurocognitif à long terme chez des patients conservant un pronostic correct.

Ces effets secondaires à long terme sont effectivement à prendre en compte devant un profil de patient vivant plus longtemps malgré une maladie d'emblée de stade 4, comme en témoigne la survie médiane de notre étude, qui atteint quasiment les 2 ans.

De plus la RPC est réalisée sur plusieurs semaines (2 ou 3 semaines selon le schéma de fractionnement prescrit), ce qui peut différer le début d'un traitement systémique, contrairement à un traitement réalisé monofractionné ou hypofractionné.

Même si cette stratégie n'est pas clairement établie dans les différents consensus, elle est de plus en plus pratiquée dans le monde, et nécessite la réalisation d'autres essais randomisés afin d'être intégrée dans les guidelines de prise en charge, comme l'affirme l'European Association of Neuro-Oncology (EANO)⁴⁸.

A notre connaissance, actuellement seule une étude Allemande de phase II est en cours (NCT03285932) afin de comparer la radiochirurgie stéréotaxique à la RPC en situation post opératoire, sur la survie sans progression cérébrale.

2) Limites et biais

Notre étude présente des limites, du fait du caractère rétrospectif et monocentrique de notre recueil avec des données manquantes chez certains patients. En effet le compte rendu chirurgical avec la méthode de résection n'était pas accessible chez tous les patients. Certains d'entre eux ont été perdus de vue (8 au total) réduisant notre taux de suivi médian à 11.1

mois, légèrement inférieur au suivi des études de la littérature en moyenne à 14 mois. Le recueil des effets secondaires cliniques ainsi que les traitements systémiques reçus après la radiochirurgie étaient manquants chez les patients qui n'étaient plus suivis sur Marseille. Notre population d'analyse était hétérogène avec des tumeurs primitives différentes malgré une majorité d'adénocarcinome pulmonaire, pouvant induire des profils de radiosensibilité différents, même si tous les types tumoraux semblent avoir bien répondu au traitement. Cette caractéristique peut influencer les récives intra cérébrales ultérieures. Le début de notre inclusion datait de 2011, il peut exister une hétérogénéité dans la prise en charge systémique qui a évolué ces dernières années avec l'émergence des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, qui pourrait influencer les taux de survie globale. Enfin, l'évaluation de la réponse radiologique mais surtout l'interprétation diagnostique de l'apparition d'une prise de contraste dans la cavité opératoire pouvait parfois être difficile.

3) Diagnostic différentiel entre radionécrose et récive locale

Une suspicion de reprise évolutive ou de poursuite évolutive ne doit pas être confondue avec une augmentation passagère de la lésion ou une radionécrose (« fausse progression »). Une des difficultés rencontrée au cours du suivi des patients est l'apparition d'une prise de contraste au sein de la cavité opératoire. En effet il est essentiel de distinguer une récive locale d'une complication qu'est la radionécrose. La connaissance du dossier est un élément essentiel avec une évaluation des imageries antérieures et le timing de la survenue de la prise de contraste. L'IRM cérébrale est l'examen de référence permettant l'évaluation de la croissance volumique, une analyse de la perfusion et la spectroscopie. Une analyse en séquence IRM T1/T2 peut aider au diagnostic avec un aspect « T1/T2 mismatch » en cas de radionécrose et « T1/T2 match » en cas de lésion tumorale^{49,50}. Le TEP scanner au 18 FDG peut aider au diagnostic mais la forte consommation en glucose du cerveau peut en limiter l'utilisation⁵¹. En cas de doute persistant, un PET scanner au F-dopa peut être réalisé⁵². Plus récemment, la valeur diagnostique dynamique du 18F-FET PET (O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine) a été évaluée⁵³ au cours d'une étude pilote qui a donné des résultats prometteurs mais dont la validité doit être confirmée par des études prospectives. Enfin, en cas de symptomatologie ou de nécessité de preuve histologique si le doute persiste, une chirurgie peut être réalisée.

4) Intérêt d'un hypofractionnement

Parmi les facteurs de risque de survenue de la radionécrose, la taille de la lésion préopératoire et le volume de la cavité irradiée sont souvent mis en cause dans les différentes études, avec une taille souvent limitée à 3 cm pour la réalisation d'un schéma en une fraction. *Eaton et al.*⁵⁴ ont comparé la RC post opératoire en 1 fraction et en 3 fractions sur des lésions cérébrales ≥ 3 cm de diamètre et ont montré que le schéma monofractionné était associé à un risque majoré de radionécrose (HR=3.81 p=0.043). La RC hypofractionnée est généralement utilisée comme alternative à la RC à dose unique pour des volumes cibles supérieurs à 3 cm ou à proximité de zones hautement sensibles du cerveau. *Steinmann et al.*⁵⁵ ont étudié 33 patients présentant une métastase cérébrale unique (volume

médian, 25,6 cc) qui ont subi une intervention chirurgicale suivie d'une RC hypofractionnée. Le taux de contrôle local était de 71% à 1 an et la toxicité minimale. De même, *Wang et al*⁵⁶ ont rapporté un contrôle local de 80% à 6 mois avec de la RC hypofractionnée par Cyber Knife pour des métastases cérébrales initiales ≥ 3 cm de diamètre, un patient a développé une radionécrose. Les auteurs ont conclu à un profil d'efficacité et de toxicité favorable de la RC hypofractionnée pour les tumeurs de gros volume après résection. Pendant ce temps, *Keller et al.*³¹ a publié une série de 181 patients traités avec un schéma de 33Gy en 3 fractions dans la cavité réséquée. Le taux de contrôle local à 1 an était de 88% mais contrairement aux études précédentes, il existait un taux élevé de radionécrose de 19%.

En conséquence, la RC ou la radiothérapie stéréotaxique externe hypofractionnée semble être une alternative raisonnable à la RC en fraction unique pour préserver le contrôle des tumeurs, mais mériterait d'être mieux documentée en raison de résultats contradictoires concernant la radionécrose.

Un essai de phase III randomisé a débuté récemment (NCT04114981), afin d'évaluer entre autre le contrôle local et les effets secondaires de la RC en monofractionnée versus la RC en 3 ou 5 fractions, post opératoire, sur des lésions préopératoires ≥ 2 cm et une cavité de résection < 5 cm.

5) Application de marges autour de la cavité

Bien que plusieurs études rétrospectives ont montré que l'utilisation de marges de 2 mm ou plus était associée à un meilleur contrôle local^{38,57}, les taux de complications parenchymateuses étaient également augmentés⁵⁸. De plus la méta analyse ne retrouvait pas d'amélioration du contrôle local ou de la survie globale avec l'application de marges⁴⁰. Dans notre étude, aucune marge n'a été appliquée, et pourtant nous observons des taux de contrôles locaux élevés. L'application d'une marge autour de la cavité d'exérèse reste donc pour le moment controversée. Dans les années à venir, il sera nécessaire de standardiser les pratiques de délimitation du traitement. En ce sens des équipes ont commencé à publier des guidelines de contourage des cavités opératoires cérébrales⁵⁹.

6) Délai entre la chirurgie et la radiochirurgie stéréotaxique

La RC est généralement délivrée 2 à 4 semaines après la chirurgie, mais le timing optimal pour le traitement post opératoire reste incertain. Dans notre étude, le délai médian était de 35 jours.

Différer le traitement de RC permettrait la cicatrisation et une diminution du volume du lit tumoral réséqué ainsi qu'une diminution des volumes de traitement permettant d'épargner plus de tissu sain cérébral. Une étude rétrospective a examiné la dynamique des changements de volume de la cavité après résection chirurgicale dans 68 cavités (63 patients)⁶⁰. Aucune association significative entre le changement de volume et les jours après la résection n'a été trouvée. Les plus grandes modifications volumétriques se produiraient immédiatement après la chirurgie (dans les trois premiers jours post-opératoire), sans aucun changement jusqu'à 33 jours après la résection. Sur la base de ces résultats, il n'existerait aucun avantage à retarder la RC post opératoire pour diminuer le volume de la cavité chirurgicale.

Une autre analyse rétrospective ayant examiné la dynamique des cavités post opératoires et la progression tumorale au cours de la période entre la résection et le traitement de RC indiquait que le fait de retarder le traitement après la chirurgie risquait de provoquer une progression intracrânienne sans pour autant obtenir des volumes cibles plus petits dans la plupart des cas⁶¹.

*Iorio-Morin et al.*²⁵ ont constaté qu'un délai entre la chirurgie et la RC supérieur à 3 semaines était un facteur de risque de récurrence locale en analyse multivariée. La réalisation d'une RC dans les 2 à 3 semaines après la chirurgie pourrait être l'équilibre idéal pour permettre au patient de récupérer de la chirurgie, sans retarder le traitement post opératoire. Il serait nécessaire d'identifier des facteurs spécifiques au patient qui pourrait guider davantage le moment optimal du traitement.

7) Perspectives

Récemment, une nouvelle stratégie de traitement pour les métastases cérébrales a été décrite, la RC néo-adjuvante. Le rationnel étant la facilité de délimitation de la lésion en place, ainsi que la réduction de dissémination tumorale intra opératoire, permettant de réduire le risque de dissémination leptoméningée (DLM) notamment⁶². Dans une analyse rétrospective, sur 51 lésions avec une taille tumorale médiane de 3 cm (taille maximale de 5 cm), le contrôle local à 1 an était de 86%. Cette approche néo-adjuvante a entraîné une baisse des taux de récurrence au niveau leptoméningée (3% contre 17%) et de la toxicité des radiations symptomatiques (1,5% contre 14,6%) par rapport à une cohorte comparative de lésions traitées par boost en RC de la cavité post opératoire⁶³.

*Patel et al.*⁶⁴ ont publié les résultats d'une étude multi-institutionnelle rétrospective comparant la RC préopératoire et post opératoire (66 et 114 patients, respectivement). Avec un suivi médian de 24,6 mois et des volumes médian de traitement de 8.3 et 9.2 cc, aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes pour la survie globale, la récurrence locale ou la récurrence intra cérébrale distante. Cependant, les taux de DLM et de radionécrose symptomatique étaient augmentés dans le groupe RC post opératoire.

Les futures études prospectives devraient orienter leurs efforts pour déterminer si la RC préopératoire peut être supérieure à la RC postopératoire, et pour évaluer les doses de rayonnement optimales et le délai entre la chirurgie et les traitements par RC.

Quatre essais sont actuellement en cours : un essai de phase II (NCT03368625) et 3 essais de phase III afin de comparer la RC préopératoire versus post opératoire pour des métastases opérables (NCT03750227, NCT04069910, NCT03741673), d'une taille de 2 à 7 cm selon le nombre de fractions prévues.

Toutefois cette option thérapeutique ne peut être envisageable en cas de métastases symptomatiques ou de nécessité de diagnostic histologique.

Parallèlement, les progrès de l'efficacité intracrânienne des thérapies systémiques pourraient être mis à profit en combinaison avec la RC. Les résultats d'études prospectives combinant immunothérapie et RC sont attendus, ce qui pourrait éclairer la synergie entre ces modalités pour améliorer le contrôle tumoral local et distant⁶⁵.

La radiothérapie peropératoire (IORT) est également discutée comme une technique alternative pour améliorer les résultats de la RC postopératoire, et elle peut également s'avérer être une technique très efficace lorsqu'elle est associée à l'immunothérapie⁶⁶.

6. Conclusion

En conclusion, nous avons rapporté notre expérience du traitement par Gamma Knife pour la prise en charge adjuvante des lits opératoires de métastases cérébrales sans limite de taille et de volume de traitement. Nos résultats montrent un excellent contrôle local et une bonne tolérance, avec seulement un cas de radionécrose. Comme rapporté dans la littérature, le taux de récurrence intra cérébrale hors lit opératoire reste élevé mais un traitement de rattrapage par traitement focal ou par radiothérapie pancérébrale peut être réalisé, permettant de retarder la survenue d'éventuels effets secondaires.

Les études actuellement en cours nous permettront très probablement de standardiser les pratiques de traitement, notamment concernant le fractionnement et l'application de marge en fonction de la taille des cavités opératoires, mais également d'établir des consensus de délimitation du lit opératoire.

7. Abréviations

APHM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

BSBM : Basic Score for Brain Metastases

CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules

CK : Cyber Knife

DLM : Dissémination leptoméningée

DS GPA : diagnostic-specific graded pronostic assessment

EANO : European Association of Neuro-Oncology

GK : Gamma Knife

GPA : Graded pronostic assessment

PS : Performans Status

RC : Radiochirurgie

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RPA : recursive partitioning analysis

RPC : Radiothérapie Pan Cérébrale

RT : Radiothérapie

RTOG : Radiation therapy oncology group

SG : Survie Globale

SIR : Score Index for Radiosurgery

SSM : Survie sans maladie

SSMIC : Survie sans métastases intracérébrale

SSRL : Survie sans récurrence locale

VMAT : irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par Arc Thérapie

8. Bibliographie

1. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(6):533-540. doi:10.1016/s0305-7372(03)00105-1
2. Tabouret E, Bauchet L, Carpentier AF. [Brain metastases epidemiology and biology]. *Bull Cancer.* 2013;100(1):57-62. doi:10.1684/bdc.2012.1681
3. Soffietti R, Rudà R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(6):676-684. doi:10.1097/CCO.0b013e32831186fe
4. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48-54. doi:10.1007/s11912-011-0203-y
5. Gaspar L, Scott C, Rotman M, 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(4):745-751. doi:10.1016/s0360-3016(96)00619-0
6. Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002;128(8):417-425. doi:10.1007/s00432-002-0354-1
7. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(5):1155-1161. doi:10.1016/s0360-3016(99)00549-0
8. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):218-224. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.017
9. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, 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.* 2012;30(4):419-425. doi:10.1200/JCO.2011.38.0527
10. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500. doi:10.1056/NEJM199002223220802
11. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280(17):1485-1489.
12. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):134-141. doi:10.1200/JCO.2010.30.1655
13. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, 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(11):1037-1044. doi:10.1016/S1470-2045(09)70263-3

14. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(4):401-409. doi:10.1001/jama.2016.9839
15. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):45-68. doi:10.1007/s11060-009-0073-4
16. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1040-1048. doi:10.1016/S1470-2045(17)30414-X
17. Kępka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2016;121(2):217-224. doi:10.1016/j.radonc.2016.10.005
18. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, 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(8):1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(17)30441-2
19. Roberge D, Parney I, Brown PD. Radiosurgery to the postoperative surgical cavity: who needs evidence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(2):486-493. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.09.032
20. Choi JW, Im Y-S, Kong D-S, Seol HJ, Nam D-H, Lee J-I. Effectiveness of Postoperative Gamma Knife Radiosurgery to the Tumor Bed After Resection of Brain Metastases. *World Neurosurg.* 2015;84(6):1752-1757. doi:10.1016/j.wneu.2015.07.045
21. Doré M, Martin S, Delpon G, Clément K, Campion L, Thillays F. Stereotactic radiotherapy following surgery for brain metastasis: Predictive factors for local control and radionecrosis. *Cancer Radiother.* 2017;21(1):4-9. doi:10.1016/j.canrad.2016.06.010
22. Foreman PM, Jackson BE, Singh KP, et al. Postoperative radiosurgery for the treatment of metastatic brain tumor: Evaluation of local failure and leptomeningeal disease. *J Clin Neurosci.* 2018;49:48-55. doi:10.1016/j.jocn.2017.12.009
23. Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):650-655. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.027

24. Hwang SW, Abozed MM, Hale A, et al. Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study. *J Neurooncol.* 2010;98(1):77-82. doi:10.1007/s11060-009-0051-x
25. Iorio-Morin C, Masson-Côté L, Ezahr Y, Blanchard J, Ebacher A, Mathieu D. Early Gamma Knife stereotactic radiosurgery to the tumor bed of resected brain metastasis for improved local control. *J Neurosurg.* 2014;121 Suppl:69-74. doi:10.3171/2014.7.GKS141488
26. Iwai Y, Yamanaka K, Yasui T. Boost radiosurgery for treatment of brain metastases after surgical resections. *Surg Neurol.* 2008;69(2):181-186; discussion 186. doi:10.1016/j.surneu.2007.07.008
27. Jagannathan J, Yen C-P, Ray DK, et al. Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases. *J Neurosurg.* 2009;111(3):431-438. doi:10.3171/2008.11.JNS08818
28. Jensen CA, Chan MD, McCoy TP, et al. Cavity-directed radiosurgery as adjuvant therapy after resection of a brain metastasis. *J Neurosurg.* 2011;114(6):1585-1591. doi:10.3171/2010.11.JNS10939
29. Kalani MYS, Filippidis AS, Kalani MA, et al. Gamma Knife surgery combined with resection for treatment of a single brain metastasis: preliminary results. *J Neurosurg.* 2010;113 Suppl:90-96. doi:10.3171/2010.8.GKS101067
30. Karlovits BJ, Quigley MR, Karlovits SM, et al. Stereotactic radiosurgery boost to the resection bed for oligometastatic brain disease: challenging the tradition of adjuvant whole-brain radiotherapy. *Neurosurg Focus.* 2009;27(6):E7. doi:10.3171/2009.9.FOCUS09191
31. Keller A, Doré M, Cebula H, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy to the Resection Bed for Intracranial Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(5):1179-1189. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.08.014
32. Kelly PJ, Lin YB, Yu AY, et al. Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):95-101. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.043
33. Limbrick DD, Lusi EA, Chicoine MR, et al. Combined surgical resection and stereotactic radiosurgery for treatment of cerebral metastases. *Surg Neurol.* 2009;71(3):280-288, discussion 288-289. doi:10.1016/j.surneu.2007.12.019
34. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Tumor bed radiosurgery after resection of cerebral metastases. *Neurosurgery.* 2008;62(4):817-823; discussion 823-824. doi:10.1227/01.neu.0000316899.55501.8b
35. Minniti G, Esposito V, Clarke E, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol*

Biol Phys. 2013;86(4):623-629. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.03.037

36. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, et al. Outcome Evaluation of Oligometastatic Patients Treated with Surgical Resection Followed by Hypofractionated Stereotactic Radiosurgery (HSRS) on the Tumor Bed, for Single, Large Brain Metastases. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157869. doi:10.1371/journal.pone.0157869
37. Shi S, Sandhu N, Jin MC, et al. Stereotactic radiosurgery for resected brain metastases: single-institutional experience of over 500 cavities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. November 2019. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.11.022
38. Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):187-193. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.068
39. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(1):130-136. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.09.051
40. Gans JH, Raper DMS, Shah AH, et al. The role of radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases. *Neurosurgery*. 2013;72(3):317-325; discussion 325-326. doi:10.1227/NEU.0b013e31827fcd60
41. Kitaoka K, Abe H, Aida T, Satoh M, Itoh T, Nakagawa Y. Follow-up study on metastatic cerebellar tumor surgery--characteristic problems of surgical treatment. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1990;30(8):591-598. doi:10.2176/nmc.30.591
42. Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005;92(1):131-139. doi:10.1038/sj.bjc.6602258
43. Renaud S, Schaeffer M, Voegeli A-C, et al. Impact of EGFR mutations and KRAS amino acid substitution on the response to radiotherapy for brain metastasis of non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2016;12(1):59-70. doi:10.2217/fon.15.273
44. Wang TJC, Saad S, Qureshi YH, et al. Does lung cancer mutation status and targeted therapy predict for outcomes and local control in the setting of brain metastases treated with radiation? *Neuro-oncology*. 2015;17(7):1022-1028. doi:10.1093/neuonc/nov043
45. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun*. 2017;8:15618. doi:10.1038/ncomms15618
46. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2013;1(6):365-372. doi:10.1158/2326-6066.CIR-13-0115
47. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer,

- Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(4):916-925. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.11.041
48. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology*. 2017;19(2):162-174. doi:10.1093/neuonc/now241
 49. 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(3):486-491; discussion 491-492. doi:10.1227/01.NEU.0000360391.35749.A5
 50. Dequesada IM, Quisling RG, Yachnis A, Friedman WA. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery*. 2008;63(5):898-903; discussion 904. doi:10.1227/01.NEU.0000333263.31870.31
 51. Galldiks N, Langen K-J, Pope WB. From the clinician's point of view - What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? *Neuro-oncology*. 2015;17(11):1434-1444. doi:10.1093/neuonc/nov118
 52. Cicone F, Minniti G, Romano A, 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(1):103-111. doi:10.1007/s00259-014-2886-4
 53. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-oncology*. 2017;19(2):281-288. doi:10.1093/neuonc/now149
 54. Eaton BR, LaRiviere MJ, La Riviere MJ, et al. Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases. *J Neurooncol*. 2015;123(1):103-111. doi:10.1007/s11060-015-1767-4
 55. Steinmann D, Maertens B, Janssen S, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (hfSRT) after tumour resection of a single brain metastasis: report of a single-centre individualized treatment approach. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(9):1523-1529. doi:10.1007/s00432-012-1227-x
 56. Wang C-C, Floyd SR, Chang C-H, et al. Cyberknife hypofractionated stereotactic radiosurgery (HSRS) of resection cavity after excision of large cerebral metastasis: efficacy and safety of an 800 cGy × 3 daily fractions regimen. *J Neurooncol*. 2012;106(3):601-610. doi:10.1007/s11060-011-0697-z
 57. Choi CYH, Chang SD, Gibbs IC, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):336-342. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.009
 58. Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, et al. Defining the optimal planning target volume in

image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(1):100-108. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.09.004

59. Soliman H, Ruschin M, Angelov L, et al. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(2):436-442. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.09.047
60. Atalar B, Choi CYH, Harsh GR, et al. Cavity volume dynamics after resection of brain metastases and timing of postresection cavity stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2013;72(2):180-185; discussion 185. doi:10.1227/NEU.0b013e31827b99f3
61. Jarvis LA, Simmons NE, Bellerive M, et al. Tumor bed dynamics after surgical resection of brain metastases: implications for postoperative radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(4):943-948. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.067
62. Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, et al. Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(3):537-543. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.11.022
63. Asher AL, Burri SH, Wiggins WF, et al. A new treatment paradigm: neoadjuvant radiosurgery before surgical resection of brain metastases with analysis of local tumor recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):899-906. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.013
64. Patel KR, Burri SH, Asher AL, et al. Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery.* 2016;79(2):279-285. doi:10.1227/NEU.0000000000001096
65. Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, Chang JY. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(8):516-524. doi:10.1038/nrclinonc.2016.30
66. Herskind C, Wenz F, Giordano FA. Immunotherapy Combined with Large Fractions of Radiotherapy: Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases-Implications for Intraoperative Radiotherapy after Resection. *Front Oncol.* 2017;7:147. doi:10.3389/fonc.2017.00147

9. Annexes

Annexes 1 : scores pronostiques

1. RPA (recursive partitioning analysis), du RTOG, publié en 2000.⁶

	Age < à 65 ans	KPS > à 70	Tumeur primitive contrôlée	Métastase cérébrale unique
Classe I	oui	oui	oui	oui
Classe II	+/_	oui	+/-	+/-
Classe III	<u>Non, quels que soient les autres items</u>			

KPS : Index de Karnofsky

Classe I : tous les items favorables : Karnovsky sup à 70, âge inf. à 65 ans, tumeur primitive contrôlée et métastase cérébrale unique

Classe II : index de Karnofsky sup à 70%, et un des trois autres critères non remplis (âge, contrôle de la tumeur primitive ou caractère unique)

Classe III : tout patient avec Karnofsky inférieur à 70%

2. SIR (Score Index for Radiosurgery)⁷

Score Index for Radiosurgery (SIR)			
Variable/Score	0	1	2
Age (ans)	60	51-59	50
KPS	50	60-70	80-100
Maladie extra-cérébrale	Progressive	Stable ou en rémission partielle	Rémission complète ou pas d'évidence de maladie résiduelle
Nombre de métastases	3	2	1
Volume de la plus grande métastase (cc)	13	5-13	< 5
TOTAL	0		10

Cette classification associe 5 facteurs pronostiques, chacun gradé de 0 à 2 points. Le score varie de 0 à 10 points. Plus le score est élevé, meilleur est la survie.

3. BSBM (Basic Score for Brain Metastases) ⁸

Basic Score for Brain Metastases (BSBM)		
Variable/Score	0	1
KPS	< 80	80-100
Maladie métastatique extra-cérébrale	oui	non
Tumeur primitive contrôlée	oui	non
Total	0	3

Cette classification associe 3 facteurs pronostiques, chacun gradé de 0 ou 1 point. Le score varie de 0 à 3 points. Plus le score est élevé, meilleure est la survie.

4. GPA (Graded prognostic assessment) du RTOG, publié en 2008

	SCORE GPA		
	0	0,5	1
AGE	> 60 ans	50-59 ans	< 50 ans
KPS	< 70	80-90	90-100
Nombre de métastase extra crânienne	> 3	2 à 3	1
Métastase extra crânienne	oui	-	Non

Score GPA 0-1 : Survie médiane à 2,6 mois

Score GPA 1,5-2,5 : Survie médiane à 3,8 mois

Score GPA 3 : Survie médiane à 6,9 mois

Score GPA 3,5-4 : Survie médiane à 11 mois

5. DS-GPA (diagnostic-specific graded prognostic assessment) ⁹

Non-small-cell and small-cell lung cancer		GPA Scoring Criteria			Patient	
Prognostic Factor	0	0.5	1.0		Score	
Age, years	> 60	50-60	< 50		_____	
KPS	< 70	70-80	90-100		_____	
ECM	Present	—	Absent		_____	
No. of BM	> 3	2-3	1		_____	
Sum total					_____	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8						
Melanoma		GPA Scoring Criteria			Patient	
Prognostic Factor	0	1.0	2.0		Score	
KPS	< 70	70-80	90-100		_____	
No. of BM	> 3	2-3	1		_____	
Sum total					_____	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2						
Breast cancer		GPA Scoring Criteria				Patient
Prognostic Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	Score
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a	_____
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	_____
Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a	_____
Sum total						_____
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3						
Renal cell carcinoma		GPA Scoring Criteria			Patient	
Prognostic Factor	0	1.0	2.0		Score	
KPS	< 70	70-80	90-100		_____	
No. of BM	> 3	2-3	1		_____	
Sum total					_____	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.3; 1.5-2.0 = 7.3; 2.5-3.0 = 11.3; 3.5-4.0 = 14.8						
GI cancers		GPA Scoring Criteria				Patient
Prognostic Factor	0	1	2	3	4	Score
KPS	< 70	70	80	90	100	_____
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5						

Subtype : Basal : triple negatif, LumA : ER/PR positif, HER2 négatif, LumB : triple positif ; HER2 : ER/PR negatif, HER2 positif. ECM : extracranial metastases ; ER : estrogen receptor,

Annexe 2 : Etudes rétrospectives évaluant la radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée en adjuvant pour la prise en charge des lits opératoires de métastases cérébrales.

Etudes	Nombre patients	Suivi médian (mois)	Délai chir-RC (jours)	Appareil de traitement	Taille médiane (mm)	Chirurgie complète (%)	Volume médian (cc)	Dose totale (Gy)	Isodose (%)	fraction	Contrôle local (%)	CL à 1 an (%)	Survie médiane (mois)	Récidive intraC (%)	RPC de sauvetage (%)	Complications
<i>Choi et al, 2015</i> ²⁰	24	16.5	14.5	GK	-	100	10.5	15	50	1	76	-	11 ; OS à 1an 43%	-	-	0
<i>Doré et al, 2017</i> ²¹	95	17	45	Linac (Novalis)	-	94.8	12.9	23.1	70	3	-	84	25 mois	à 1 an 64%	-	20.6% RN radiologique dont 7.2% preuve histologique
<i>Foreman et al, 2018</i> ²²	91	-	-	GK ou Linac (selon taille lésion)	36	-	-	16 (GK) 25-30 (linac)	50 (GK)	1F (GK) 5F (LINAC)	78	84	-	LMD : 35 %	-	13% 6.6% de RN
<i>Hartford et al, 2013</i> ²³	47	9.3	23	Linac	30	-	11.1	15.3 (10.75-23.5)	80-95	-	84	86	A 1 an 53%	63	45	-
<i>Hwang et al, 2010</i> ²⁴	25	-	28	GK	-	-	-	15-20	50	1	100%	-	15	28%	-	-
<i>Ioro-Marin et al, 2014</i> ²⁵	110	10	21	GK	-	81	12	18	50	1	-	73	11	54	28	1 pt RN 7pts symptôme
<i>Iwai et al, 2008</i> ²⁶	21	21.6	15-28	GK	36	86	10.7	17	50	1	76	82	20	48	-	5% (lésion radiologique asymptotique)
<i>Jagganhatan et al, 2009</i> ²⁷	47	10	15	GK	-	100	10.5	19	50	1	94	-	11	-	28	11% œdème 0 RN
<i>Jensen et al, 2010</i> ²⁸	106	-	24	GK	34	96.4	12.65	17	50	1	62.3	80	10.9	54	36.8	3 pts RN 1 pt hydrocéphalée 1 pt fistule
<i>Kalani et al, 2010</i> ²⁹	68	13.2	15.5	GK	-	-	10.35	15	50	1	80	-	13.2	60	-	-
<i>Karlovitz, 2009</i> ³⁰	52	13	41	linac	-	-	3.85	15	80	1	92.3	-	15	44	30.7	0
<i>Keller et al, 2017</i> ³¹	181	15	-	Linac (novalis)	30	93.6	14.2	33	70	3	84.5	88	17 à 1 an 62	56%, A 1 an : 61%	30	19 % RN
<i>Kelly et al, 2012</i> ³²	18	12.7	-	Linac (novalis)	-	-	3.49	18 sauf 3 pts : 5X5 et 3X10)	78	1 (sauf 3 pts : 5 et 10)	89	89	Non atteinte	35	22	0
<i>Limbrick et al 2009</i> ³³	15	20	-	GK	-	80	-	16-24	45-50	1	83.3	-	20	40	40	-

Etudes	Nombre patients	Suivi médian (mois)	Délai chir-RC (jours)	Appareil de traitement	Taille médiane (mm)	Chirurgie complète (%)	Volume médian (cc)	Dose totale (Gy)	Isodose (%)	Fraction	Contrôle local (%)	CL à 1 an (%)	Survie médiane (mois)	Récidive intraC (%)	RPC de sauvetage (%)	Complications
<i>Mathieu et al 2008</i> ³³	40	13	28	NR	-	80	9.1	16	50	1	73	-	13	54	-	5.4
<i>Minniti et al, 2013</i> ³⁵	101	-	21	linac	-	-	29.5	27	83	3	92	93	17	43.5	24	9% : RN
<i>Pessina et al, 2016</i> ³⁶	69	24		linac	36	100	55.2	30		3	100	100	24	35	13	0
<i>Shi et al, 2019</i> ³⁷	440	11	19	CK	30	90	14.3	1 F : 18Gy >1F : 24Gy	-	-	-	93.5	13.9	A 1 an 43.9	29.2	Adverse radiation effect 1 an : 8.9%
<i>Soltys et al, 2008</i> ³⁸	72	8.1	-	CK	-	85	7.7	18.6 (15-30)	79	1-4	86	79	15.1	49	19	7 pts oedeme dont 3 RN

GK= Gamma Knife, CK= Cyber Knife, RC= Radiochirurgie, CL = contrôle local, Récidive IC = récidence intra cérébrale hors cible, RPC = radiothérapie pancrébrale, RN Radionécrose, pt = patient, LMD = Leptomeningial disease, F=Fraction

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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