



HAL
open science

Évaluation de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases cérébrales sur le centre Henri Becquerel : Étude STECER

Sandrine Amar

► **To cite this version:**

Sandrine Amar. Évaluation de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée des métastases cérébrales sur le centre Henri Becquerel : Étude STECER. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03407598

HAL Id: dumas-03407598

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03407598>

Submitted on 28 Oct 2021

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.

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Sandrine AMAR

Né le 27 avril 1992 à THIONVILLE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05 OCTOBRE 2021

**Évaluation de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée
des métastases cérébrales sur le centre Henri Becquerel :
Étude STECER**

Président du jury : Monsieur le Professeur Bernard DUBRAY

Directeurs de Thèse : Madame le Docteur Chantal HANZEN

Monsieur le Docteur Sébastien THUREAU

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Frédéric DI FIORE

Monsieur le Professeur Emmanuel GERARDIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie

Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie

Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**

Informatique

Mme Clémence **MEAUSOONE**

Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**

Physiologie

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI**

Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN**

Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS**

Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

INTRODUCTION	29
OUTCOMES OF HYPOFRACTIONATED STEREOTACTIC RADIOTHERAPY FOR BRAIN METASTASES : STECER STUDY	34
ABSTRACT	34
INTRODUCTION	34
MATERIALS AND METHODS	36
I. <i>Population characteristics</i>	36
II. <i>Radiotherapy planning and treatment</i>	36
III. <i>Follow up</i>	38
IV. <i>Clinical Outcomes</i>	39
V. <i>Statistical analysis</i>	39
RESULTS	41
I. <i>Population characteristics</i>	41
II. <i>Local tumor control</i>	49
III. <i>Brain control</i>	52
IV. <i>Overall Survival</i>	54
V. <i>Toxicity</i>	56
VI. <i>Neurological symptoms</i>	57
DISCUSSION	58
CONCLUSION	61
DISCUSSION	62
I. CONTROLE LOCAL	62
II. CONTROLE CEREBRAL	63
III. SURVIE GLOBALE	64
IV. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE HYPOFRACTIONNEE POUR LES METASTASES CEREBRALES	65
V. RADIONECROSE	67
CONCLUSION	68
BIBLIOGRAPHIE	70

Introduction

Les métastases cérébrales sont les tumeurs malignes intracrâniennes les plus fréquentes. Parmi les patients atteints de cancer, 20 à 40% développent des métastases cérébrales (1), entraînant une morbidité et une mortalité importantes. Les cancers primitifs entraînant le plus de métastases cérébrales sont les cancers bronchiques, les cancers du sein et les mélanomes, avec des incidences variables en fonction du type histologique, allant de 8 à 50%. L'incidence des métastases cérébrales a augmenté sur les dernières décennies avec l'augmentation de la survie des patients métastatiques, compte tenu des progrès des traitements systémiques.

Les indications de traitements locaux cérébraux doivent prendre en compte le caractère symptomatique des lésions cérébrales, leur volume, le contrôle de la maladie extra cérébrale et le statut moléculaire du cancer (notamment pour les adénocarcinomes bronchiques et les mélanomes).

La chirurgie est favorisée dans les cas de cancers primitifs inconnus en cours ou après bilan d'extension et en cas de métastases cérébrales volumineuses, entraînant un effet de masse et des symptômes neurologiques. Elle sera également favorisée sur des lésions kystiques ou nécrotiques, ainsi que pour des lésions localisées dans des zones à risque comme la fosse postérieure cérébrale. La chirurgie cérébrale expose aux risques de complications post opératoire : des complications infectieuses (abcès, méningite, empyème), vasculaires (hématome, vasospasme), ou encore le risque de méningocèle ou d'hypotension intracrânienne par fuite du liquide céphalo-rachidien.

Le second traitement de choix des métastases cérébrales est la radiothérapie. Cette radiothérapie a longtemps concerné l'encéphale en totalité, appelée IET (irradiation encéphalique totale). L'intérêt premier de l'IET est de contrôler la symptomatologie neurologique engendrée par les localisations cérébrales. De plus, elle apporte un bénéfice en termes de contrôle tumoral local et de contrôle cérébral, retardant l'apparition de nouvelles métastases cérébrales. Comme tout traitement, la radiothérapie encéphalique expose à des risques de complications. D'un point de vue physiopathologique, ces effets secondaires (E.S) sont essentiellement causés par les lésions radio-induites des cellules endothéliales

entraînant une perturbation de l'homéostasie tissulaire (augmentation de la perméabilité capillaire, œdème vasogénique, nécrose tissulaire par ischémie). Les E.S de l'IET sont définis selon leur délais d'apparition comme aigus (pendant le traitement ou quelques jours après), subaigus (quelques semaines à quelques mois après) ou tardifs (plusieurs mois jusqu'à plusieurs années après).

Les E.S aigus se traduisent par des céphalées, des nausées, des vomissements, de l'asthénie, jusqu'à un syndrome d'hypertension intracrânienne ou de crise d'épilepsie pour les E.S aigus les plus graves ; ils sont en général transitoires et réversibles.

Les E.S subaigus peuvent également se traduire par des céphalées persistantes, mais le phénomène le plus caractéristique est la pseudo-progression. Il s'agit d'une majoration du volume tumoral due aux traitements, et simulant une progression lésionnelle. Ce sont les lésions des cellules endothéliales et l'hypoxie tissulaire qui engendrent l'effet de pseudo-progression, il est en général asymptomatique. Ce phénomène survient le plus souvent dans les 3 premiers mois après le traitement, raison pour laquelle il n'est pas recommandé de réaliser la première imagerie de contrôle avant 3 mois post thérapeutique.

Les E.S tardifs sont souvent les plus invalidants car irréversibles. Il peut s'agir de leuco-encéphalopathie post radique, se traduisant cliniquement par une atteinte des fonctions supérieures jusqu'à la démence, et radiologiquement par des plages de démyélinisation de la substance blanche péri-ventriculaire jusqu'à l'atrophie cérébrale. Enfin l'E.S tardif le plus fréquent est la radionécrose, créé par des lésions de l'endothélium vasculaire entraînant une nécrose ischémique cérébrale, une démyélinisation et des phénomènes de microhémorragies cérébrales. La radionécrose est difficilement différenciable d'une progression tumorale, tant sur le plan clinique que radiologique.

Lorsque l'IET est utilisée comme traitement initial pour des patients atteints de métastases cérébrales multiples, elle est associée à une survie médiane de 3 à 6 mois, avec 10 à 15 % des patients encore en vie à un an (2). Un essai contrôlé randomisé ayant comme critère de jugement principal l'évaluation neuro-cognitive avait suspendu précocement les inclusions pour cause de déclin cognitif précoce à 4 mois dans le groupe qui avait reçu une IET (3). Un autre essai de phase 3 avait randomisé des patients avec des métastases cérébrales et au pronostic défavorable, pour recevoir des soins de support ou des soins de support associés à une IET. Il n'a été montré aucune différence en terme de survie, et sans réduction

significative de la qualité de vie des patients recevant uniquement des soins de support (4). Du fait de sa balance bénéfico-risque, la place de l'IET doit donc être discutée. Elle reste une option, surtout dans les cas de métastases cérébrales multiples, car comme évoqué ci-dessus, elle peut présenter un intérêt pour le traitement symptomatique et le contrôle local. Néanmoins, la radiothérapie panencéphalique est aujourd'hui remise en question devant l'absence de gain de survie et le risque de détérioration cognitive (3,5).

Dans une démarche d'optimisation d'épargne des tissus sains guidée par les progrès technologiques, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est apparue comme une opportunité pour le traitement des métastases cérébrales. La radiothérapie stéréotaxique (RTS) a été introduite et décrite dans ces termes techniques par Lars Leskell, neurochirurgien, en 1951 (6). Son développement a été favorisé pour traiter des lésions cérébrales inaccessibles, bénignes, comme les malformations artério-veineuses. Cette technique consiste à délivrer une forte dose de rayonnements ionisants grâce à de multiples faisceaux dirigés vers une cible de petit volume. Initialement ces faisceaux émanaient de multiples sources de Cobalt depuis un appareil appelé GammaKnife. Le gradient de dose est élevé afin de limiter l'irradiation des tissus sains environnants pouvant être cause de neuro-toxicité. La dose élevée délivrée nécessite une précision millimétrique du positionnement et une haute reproductibilité d'une séance à l'autre. Les premières méthodes de contentions, encore utilisées pour le Gammaknife, consistent en l'utilisation d'un cadre stéréotaxique métallique avec fixations trans-osseuses. Les masques de contention thermoformés non invasifs sont dorénavant plus couramment utilisés.

La technique de RTS s'est par la suite développée pour l'appliquer aux traitements des métastases cérébrales. Elle peut être délivrée soit en une fraction unique de radiothérapie classiquement appelée radiochirurgie (RC) en référence à sa pratique initiale, soit en plusieurs fractions (2 à 10 séances) définissant la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RSHF). La RTS peut être délivrée par des machines de traitements dédiées (Cyberknife, Gammaknife) ou adaptées (accélérateurs linéaires type LINAC).

Ces dernières années, l'avènement de la RTS a modifié la prise en charge et les séquences thérapeutiques des patients atteints de métastases cérébrales. Les premières études portaient uniquement sur la RC. Dans un premier temps, la RC a été évaluée associée

à l'IET : jusqu'à 3 métastases, la RC permettait une amélioration du contrôle local comparé à l'IET seule, elle était de plus bénéfique en terme de survie chez les patients présentant 1 seule métastase (7,8). Puis, la RC a été évaluée seule en comparaison avec un complément par IET, chez des patients ayant jusqu'à 4 métastases cérébrales. L'association RC + IET permettait une amélioration du contrôle loco-régional mais pas d'amélioration de la survie globale ni de l'autonomie fonctionnelle (5,9), et au prix d'une dégradation des fonctions neurocognitives (3,10).

La RTS a également été évaluée dans le traitement adjuvant des métastases cérébrales opérées. En effet, la chirurgie d'une métastase cérébrale a longtemps été associée à une IET adjuvante apportant les bénéfices et limites connus d'une telle irradiation : une amélioration du contrôle local et du contrôle intra-cérébral (11,12) mais sans gain sur la survie globale des patients et au risque de détérioration des fonctions cognitives (5,13). Dans le but d'éviter cette neuro-toxicité, deux essais randomisés ont évalué la radiothérapie stéréotaxique après résection chirurgicale de métastases cérébrales : *Brown et al* ont randomisé 194 patients recevant soit une IET soit une RTS post-opératoire. Il n'y avait pas d'impact sur la survie globale favorisant l'une ou l'autre des stratégies, mais le déclin cognitif était significativement supérieur dans le bras IET (10). La deuxième étude comprenant 132 patients évaluait l'impact d'une RTS post opératoire versus observation. Les résultats ont favorisé la RTS post chirurgie de métastases cérébrales, avec un contrôle local significativement meilleur, mais sans impact sur la survie globale (14) .

Le contrôle tumoral lésionnel obtenu par RC à 1 an post traitement varie de 70 à 95% selon les séries (9,10,15). En 1999, *Kondziolka et al* ont arrêté précocement leur étude après une analyse intermédiaire sur 27 patients (14 dans le bras IET seule - 13 dans le bras IET + RTS) car elle rapportait un taux de récurrence locale à 1 an de 100% dans le premier bras contre 8% dans le bras comprenant la RTS (7). Dans l'étude randomisée multicentrique d'*Aoyama et al* évaluant le bénéfice de l'ajout d'une IET après RTS, le taux de contrôle lésionnel à 1 an est de 72.5% dans le bras RTS seule (9). *Brown et al* rapportent un résultat similaire de 72.8% pour le groupe RTS seule, dans leur essai randomisé de 194 patients (10). Une revue de la littérature de 2014 sur les résultats de la RTS dans les métastases cérébrales rapporte un taux de contrôle local de 90 à 94% pour les métastases cérébrales de cancers du sein, 81 à 98%

dans le cadre de primitif pulmonaire et de 73 à 96% pour les métastases cérébrales de cancers radiorésistants (mélanome et rein) (15).

Ces données ont permis d'envisager la radiothérapie stéréotaxique comme traitement premier d'un nombre limité de métastases cérébrales (jusqu'à 4), sous couvert d'une surveillance clinique et radiologique étroite, autorisant ainsi à renouveler le traitement par RTS en cas de nouvelles métastases, à condition d'une maladie systémique contrôlée et d'un état général satisfaisant (OMS 0 ou 1). Son caractère non invasif, son bénéfice et sa tolérance permettent généralement de renouveler les séquences de RTS chez les patients développant de nouvelles métastases cérébrales. Son principal intérêt est d'éviter ou de retarder l'irradiation cérébrale en totalité.

L'amélioration des techniques de radiothérapie a permis le développement de la RSHF. Son rationnel était de pouvoir traiter des lésions de tailles plus importantes (de diamètre allant jusqu'à 4 cm) ou à proximité d'un organe à risque ; cas où le traitement en une seule séance est manifestement limité par la toxicité ou la nécessité de réduire la dose. Cependant, alors que la RC a été la première et la plus importante modalité étudiée dans les études prospectives, les données sur la RSHF sont encore limitées et les analyses comparatives entre la RSHF et la RC font défauts.

Le service de radiothérapie du centre Henri Becquerel à Rouen a mis en place la technique de RSHF pour le traitement des métastases cérébrales en 2016, à l'aide d'accélérateurs linéaires adaptés type TrueBeam Novalis STX. L'objectif de ce travail est d'évaluer le contrôle local à 1 an après RTS. Les objectifs secondaires sont l'évaluation du contrôle cérébral ou loco-régional à 1 an, la survie globale ainsi que la tolérance. Nous chercherons également à mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponse au traitement, des facteurs pronostiques de récurrence cérébrale à distance du site traité et de survie globale. Par ailleurs ce travail permet d'évaluer la pratique de la RSHF des métastases cérébrales de patients pris en charge sur le Centre Henri Becquerel depuis ses débuts. Il répond à la recommandation numéro 9 de l'Agence de Sûreté Nucléaire (ASN) sur la mise en place des techniques innovantes (16).

Outcomes of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases : STECER study

Abstract

Purpose: This study investigate the local control, brain control, overall survival and tolerance in patients with one or more brain metastases who received hypofractionated stereotactic radiotherapy (HFSR) ; factors associated with clinical outcomes were assessed.

Materials and methods: Two hundred eleven patients corresponding to three hundred seventy-seven brain metastases received HFSR at Henri Becquerel Centre in 2016 to December 2019. Cumulative incidence analyses were calculated to assess local control, brain control and overall survival. Univariate, multivariate and competing risk analyses were used to identify predictive and prognosis factors.

Results: The 1-year cumulative local control rate was 83.4%. The 1-year cumulative brain control rate was 57,9% and median of overall survival 12.8 months. Presence of extracranial visceral metastases was predictive of local control in multivariate analyses. However, in competing risk analyses this factor was more strongly associated to death. Competing risk analyses reported poor PS was more strongly associated with local control and death. Overall survival prognosis factors of multivariate analysis were poor PS and presence of extracranial metastases.

Conclusion: HFSR provides acceptable clinical outcomes, in particular for local control at 1 year, in brain metastasis treatment.

Keywords: Hypofractionated stereotactic radiotherapy, brain metastases, local control, clinical outcomes, predictive and prognosis factors

Introduction

Brain metastases affect 20 to 40% of patients with cancer (1), with an increasing incidence due to improvements in systemic therapy resulting in prolonged patient survival as well as earlier diagnosis. Treatment options include surgery, radiotherapy and supportive care. Surgery is often carried out for single, large metastases sometimes associated with intracranial hypertension, or unknown primary cancer setting.

Brain radiotherapy initially consisted in whole brain radiotherapy (WBRT). Patients receiving WBRT reported median survival of 3–6 months, and death occurred for 85 to 90% of

patients at one year after treatment (2). In an effort to optimize healthy tissue sparing, stereotactic radiotherapy (SRT) has emerged as an opportunity in the treatment of brain metastases.

It is recommended for patients who undergo surgery for brain metastases to receive post-operative brain radiotherapy, historically WBRT. One randomized trial compared stereotactic radiosurgery (SRS) post-operative vs WBRT and showed no survival benefit favoring either strategy, but increased neurocognitive decline in the WBRT arm (10), supporting SRS as adjuvant treatment of brain metastases.

The efficacy of SRS alone or in association with WBRT for patients with brain metastases has been investigated in several studies. Two randomized trials showed similar survival benefits and functional independence between patients with 1–4 brain metastases treated with SRS alone or SRS plus WBRT (5,9). These and others studies reported high rates of locoregional control with minimal toxicity (7,9,10), suggesting that WBRT could be omitted in the initial management of brain metastases.

Although SRS offers an effective treatment for these patients, it may present some limitations : administration of single large dose may be associated with an increased risk of neurologic toxicity, especially for lesions larger than 3.0 cm or that are in close proximity to critical structures, such as optic chiasm or brainstem (17,18). These complex lesions explain the emergence of hypofractionated stereotactic radiotherapy (HFSR) as an alternative to SRS. However, while SRS has been the first and most important modality studied in prospective studies, data on HFSR are still limited and comparative analyses between HFSR and SRS are lacking. The optimal HFSR dosing regimen is unclear and data evaluating dose-response to different fractionated regimens are limited.

Thus, we conduct this study in order to evaluate our experience of HFSR a treatment for brain metastases since 2016. The aim of this work is to assess 1-year local and cerebral control post HFSR. In addition, overall survival, tolerance, predictive and prognostic significance of the different clinical and treatment parameters will be investigated.

This study responds to recommendation n°9 of the French Nuclear Safety Agency on the implementation of new technology in radiation oncology (16).

Materials and Methods

I. Population characteristics

We conducted a retrospective monocentric study. Patients from our centre (Henri Becquerel centre, Rouen, FRANCE) with one or more brain metastases from a solid cancer treated with HFSR were included. Non-inclusion criteria were: age < 18 years old, cerebral localization of a hematologic cancer and incomplete course of treatment. Previous WBRT was not an exclusion criterion in our study.

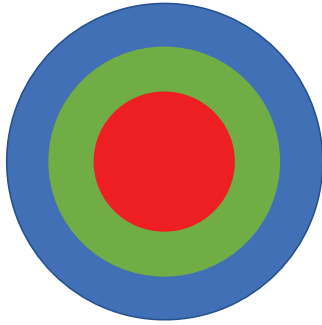
Brain metastases diagnosis was made using a Magnetic Resonance Imaging (MRI) with in particular gadolinium-enhanced T1-weighted sequence. Patients' data were obtained from prospectively maintained database of patients with brain tumors treated with stereotactic irradiation at the Henri Becquerel Centre since the implementation of this technique, in January 2016, until December 2019. All patients were informed of the treatment by the physician and have signed a written informed consent on the use of their medical data. This study is in accordance with MR-004 guidelines for retrospective studies.

II. Radiotherapy planning and treatment

All patients underwent planning imaging, both by computed tomography (CT) scan and, in a large majority of cases by MRI. Seven patients didn't have a planning MRI, three due to contraindication, four because the diagnostic MRI was recent enough to be used for planning. Patients were immobilized in an individually manufactured thermoplastic head mask fixed to a stereotactic base frame (BrainLab®). Treatment planning was performed using Iplan (BrainLab®), including delineation of structures.

In each brain tumor, the gross tumor volume (GTV) was delineated using postcontrast thin-slice (1-mm) gadolinium-enhanced T1-weighted axial MRI sequences fused with planning CT scans. The clinical target volume (CTV) consisted of gross tumor volume (GTV) plus a safety margin of 1 mm. Then was delineated the planning target volume (PTV) with a margin of 1 mm around the CTV. In postoperative situations, only CTV and PTV were delineated, unless there was a tumor residue, in which case a GTV was also delineated (figure 1a and 1b).

The organs at risk (eyes, optic nerves, optic chiasma and brainstem) were also delineated automatically (Iplan®).



GTV: Gross Tumor Volume

Visible/palpable or imaging detectable (macroscopic) tumor

CTV: Clinical Target Volume

Potential microscopic tumor spread (« subclinical »)

PTV: Planning Target Volume

Accounting for daily set-up uncertainties, organ motion

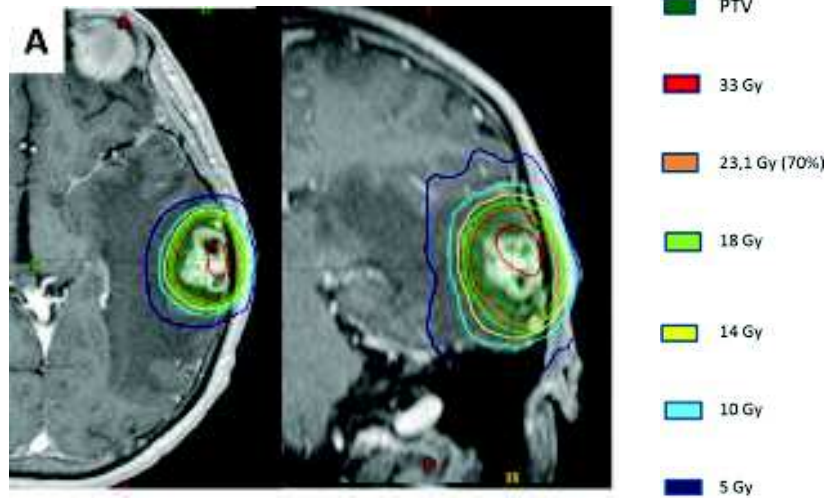


Figure 1a.

Figure 1b.

Figure 1a: definition of GTV, CTV and PTV; **Figure 1b:** Example of dosimetry of a brain metastasis using Iplan

HFSR was applied using different dose concept, the most widely used dose was 3 x 11 Gy, in the adjuvant radiotherapy the dose used was 3 x 9 Gy in most of the time.

All metastatic tumors were treated using stereotactic mask fixation system (BrainLab) in conjunction with the IPlan® treatment planning system (figure 2). HFSR was delivered by conformal arc technique, dose distributions were achieved with 3 noncoplanar dynamic arcs by using linear accelerator Truebeam® Novalis STX with a multileaf collimator high definition (MLC 120HD, 6X) (figure 3). Doses were prescribed to the 70% isodose line to achieve a minimum 100% target coverage of the prescribed dose. During treatment, daily stereoscopic X-ray imaging (ExacTrac®) was used for setup verification and repositioning before each arcs. HFSR was performed three times per week. All patients were evaluated in consultation by a physician during radiotherapy to assess tolerance (acute toxicity).



Figure 2: Stereotactic thermoformed mask

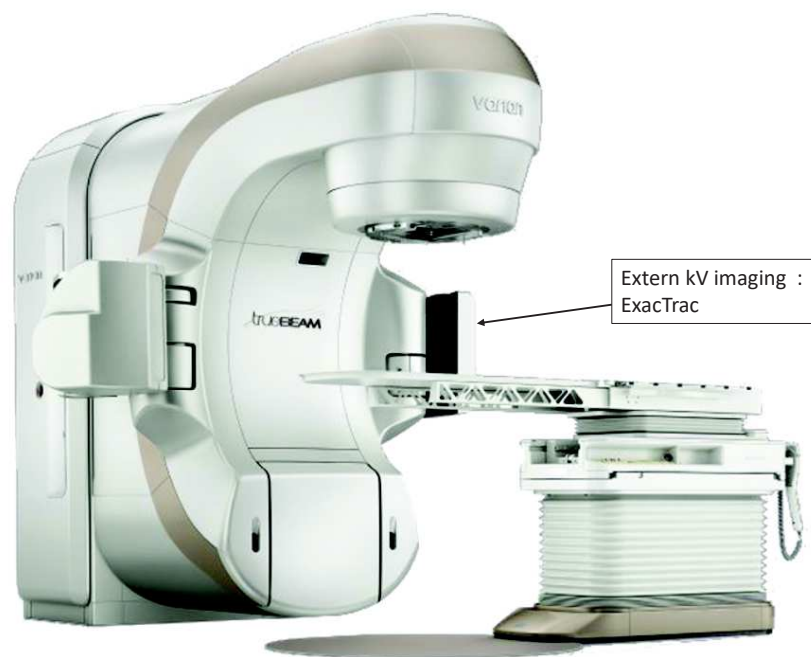


Figure 3: Truebeam Novalis STX

III. Follow up

Patients were examined clinically every 3 months after HFSR. At each visit, a neurological examination was performed, and toxicity was evaluated using the Common Toxicity Criteria for Adverse Effect v5.0 (CTCAE). An imaging by MRI was performed before each visit (so every 3 months) or as appropriate. The response to treatment was assessed by a neuro-radiologist based on MRI. Ideally this response was assessed according to the criteria of RANO-BM (19) : complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease without new BM and progressive disease with new BM.

The distant failure was defined by the presence of new brain metastases or leptomeningeal enhancement outside the irradiated volume.

Diagnoses of brain metastasis progression or radionecrosis were determined by imaging using MRI or based on histologic findings in patients who underwent surgical resection. Brain MRIs were evaluated by neuroradiologists. Perfusion and spectroscopy sequences could be performed if necessary. The date of progressive disease or radionecrosis was considered as the date of the first imaging that raised the uncertainty. If doubt between radionecrosis and progressive disease persisted, surgical resection could be performed.

An initial increase and then decrease of enhancing areas on serial follow-up MRI scans without additional treatment was considered as pseudo progression and classified as stable disease.

For all the events, beginning of follow-up were the end dates of treatment. The local or cerebral progression concerned the first event. Regarding local and cerebral progression-free survival, data were censored after the last available brain imaging. The dates of last follow-up were used regarding overall survival.

IV. Clinical Outcomes

The primary outcome was local tumor control, as defined previously, at 1 year of follow up. The secondary outcomes included 1-year cerebral control rate, overall survival and treatment-related toxicity.

V. Statistical analysis

Patient characteristics and lesion characteristics were described by using mean and standard deviation, median and extreme values for quantitative variables and numbers and percentages for qualitative variables.

For overall survival, Kaplan-Meier method was used. Several variables (age, gender, surgical status, number of brain metastases, extracranial metastases, systemic treatment, WHO Performance Status (PS)) were evaluated as potential prognostic factors in univariate analysis with log-rank test and a univariate Cox regression model. Multivariate analysis was conducted

using the prognostic factors that were significant or considered as important to be included in the multivariate regression model.

To answer to the main objective about local control, a survival model with competing risks was used at lesion scale (over 377 lesions) to evaluate the local progression by taking into account two competing events of the interest event: cerebral progression and death. Cumulative incidence curve was plotted for each concurrent event on the same graph.

To evaluate potential prognostic factors (gender, PS, tumor location, meningitis contact, GTV volume, PTV volume, surgical status, total or subtotal surgical resection, previous WBRT, neurological symptoms, extracranial visceral metastases, extracranial bone metastases, concurrent systemic therapy, concurrent corticosteroid therapy, concurrent immunotherapy) on local progression, a Gray test was used and then an univariate model of Fine and Gray was estimated.

For factors that were associated to the local progression in univariate models, we estimated a multivariate model by interpreting if sHR (sub distribution Hazard Ratio) of interest event was significantly less or superior to 1 with all sHRs for the others competing risks.

Concerning the objective about cerebral control, a survival model with competing risks was evaluated at patient scale (over 211 included patients) to evaluate cerebral progression by taking into account two competing events: first local progression of patient and death. After univariate models on potential prognostic factors (age, gender, PS, number of brain metastases, PTV volume, surgical resection, previous WBRT, extracranial (visceral and bone) metastases, concurrent systemic therapy, concurrent corticosteroid therapy, concurrent immunotherapy) a multivariate analysis has been then realized.

Sensitivity analyses were conducted over 3 different main histology as lung cancer, breast cancer, kidney cancer focused on overall survival and local progression.

The evolution of some neurologic symptoms (sensitive-motor deficit, cranial nerve deficit, cerebellar syndrome, headaches, epilepsy, intracranial hypertension, confusion, aphasia/dyspraxia, memory disorders) has been described for each 3 months over the 1-year follow up.

Results

I. Population characteristics

We identified 213 patients with 380 brain metastases from different primary cancer histologies. Two patients were excluded because they did not receive the full course of treatment. Finally, a total of 211 patients and 377 brain tumors remained in the final analysis. The patients' general characteristics are shown in Table 1. The median age was 63 years, many patients had a performance status (PS) equal to 0 or 1 (82%), the most common primary tumor histology was non-small cell lung cancer (58%), half of population had extracranial metastases, 50% receive corticosteroid therapy. 64% of population had 1 brain metastasis, 22.3%, 10% and 3.7% had respectively 2, 3 and ≥ 4 brain metastases.

The brain metastases characteristics are shown in Table 2. Median GTV was 1.7 cm³, median PTV 4 cm³. Almost 75% of all lesions were treated with 3 x 11Gy in the first irradiation sequence. 14.3% of lesions (n=54) were treated by surgical resection, a gross total resection was achieved in 77.4% lesions (n=41) and a subtotal resection was obtained in 22.6% lesions (n=12).

Table 1 : Patients characteristics

	Study Population (n=211)
Age at 1st TDM planning	
N (NA)	211 (0)
mean (\pm écart-type)	63.3 (\pm 11.4)
median [q1;q3]	63.1 [57; 70]
min ; max	-8.0 ; 88.7
Sex (M/F)	
N (NA)	211 (0)
Male	107 (50.7%)
Female	104 (49.3%)
WHO Performance Status	
N (NA)	208 (3)
0-1	171 (82.2%)
2	33 (15.9%)
3-4	4 (1.9%)
Primary disease site	
N (NA)	211 (0)
Lung	132 (62.6%)
Breast	27 (12.8%)
Gastrointestinal	12 (5.7%)
Renal	10 (4.7%)
Melanoma	9 (4.3%)
Others	21 (10.0%)
Histology - Lung cancer	
N (NA)	132 (0)
Adenocarcinoma	101 (76.5%)
Epidermoid carcinoma	21 (15.9%)
Others	10 (7.6%)

Study Population (n=211)

Histology – Bresat cancer

N (NA)	26 (1)
Invasive Ductal Carcinoma <i>Luminal A et Luminal B</i>	6 (23.1%)
Invasive Ductal Carcinoma <i>HER2 +</i>	15 (57.7%)
Invasive Ductal Carcinoma <i>Triple negative</i>	3 (11.5%)
Others	2 (7.7%)

Extracranial metastases

N (NA)	211 (0)
Absent	102 (48.3%)
Visceral metastases	66 (31.3%)
Bone metastases	14 (6.6%)
Visceral and Bone metastases	29 (13.7%)

No. of brain metastases

N (NA)	211 (0)
1	135 (64.0%)
2	47 (22.3%)
3	21 (10.0%)
4	6 (2.8%)
5	2 (0.9%)
mean (\pm standard-deviation)	1.5 (\pm 0.9)
median [q1;q3]	1.0 [1; 2]
min ; max	1.0 ; 5.0

Concurrent systemic therapy

N (NA)	210 (1)
0	128 (61.0%)
1	82 (39.0%)

Study Population (n=211)

Corticosteroid therapy before treatment

N (NA)	206 (5)
0	97 (47.1%)
1	109 (52.9%)

Previous WBRT

N (NA)	211 (0)
0	203 (96.2%)
1	8 (3.8%)

Concurrent corticosteroid therapy

N (NA)	201 (10)
0	96 (47.8%)
1	105 (52.2%)

Concurrent or recent immunotherapy

N (NA)	210 (1)
0	188 (89.5%)
1	22 (10.5%)

Table 2 : Brain metastases characteristics

	Brain metastases data (n=377)
Location of lesion	
N (NA)	377 (0)
Supratentorial	269 (71.4%)
Infratentorial	108 (28.6%)
Brainstem lesion	
N (NA)	377 (0)
0	367 (97.3%)
1	10 (2.7%)
Meningitis contact	
N (NA)	377 (0)
0	345 (91.5%)
1	32 (8.5%)
Surgical resection	
N (NA)	377 (0)
No	323 (85.7%)
Yes	54 (14.3%)
Gross total resection	41 (77.4%)
Subtotal resection	12 (22.6%)
NA	1 (0,02%)
Re-irradiation - lesion already treated by SRT	
N (NA)	377 (0)
0	367 (97.3%)
1	10 (2.7%)
GTV (cm³)	
N (NA)	283 (94)
mean (\pm écart-type)	4.39 (\pm 6.40)
median [q1;q3]	1.70 [0.5; 5.6]
min ; max	0.01 ; 42.80

Brain metastases data (n=377)

PTV (cm³)

N (NA)	311 (66)
mean (\pm écart-type)	7.71 (\pm 9.20)
median [q1;q3]	4.00 [1.7; 10.4]
min ; max	0.30 ; 61.60

Dose (Gy)

N (NA)	376 (1)
mean (\pm écart-type)	32.3 (\pm 2.0)
median [q1;q3]	33.0 [33; 33]
min ; max	24.0 ; 40.0

Fractionation for 1st irradiation sequences (Gy)

N (NA)	325 (1)
3 x 10	21 (6.5%)
3 x 11	243 (74.8%)
3 x 9	27 (8.3%)
5 x 6 or 6 x 5 or 5 x 7 or 6 x 6	32 (9.8%)
Others*	2 (0.6%)

No. Irradiation sequences

N (NA)	377 (0)
1	326 (86.5%)
2	47 (12.5%)
3	4 (1.1%)

Time to treatment after IRM planning (no. of days)

N (NA)	368 (9)
mean (\pm écart-type)	6.5 (\pm 3.4)
median [q1;q3]	6.0 [5;7]
min ; max	0.0 ; 33.0

The subgroup analysis was carried out based on resection status. Median volume of surgical bed (=CTV) was 8.70 cm³ vs 1.20 cm³ for median volume of tumoral bed (=GTV). Median PTV was respectively 14.70 cm³ and 3.10 cm³. Dose fractionation among adjuvant radiotherapy cases was heterogeneous: 37.3% of 3 x 9 Gy ; 23.5% of 3 x 11 Gy ; 23.5% of 5 or 6 fractions x 5 Gy or 6 Gy ; 15.7% of 3 x 10 Gy (Table 3).

Table 3: *Sugroup analysis – Post operative status*

	Resected lesions (n=323)	Intact lesions (n=54)
Location of lesion		
N (NA)	323 (0)	54 (0)
Supratentorial	240 (74.3%)	31 (57.4%)
Infratentorial	83 (25.7%)	23 (42.6%)
Brainstem lesion		
N (NA)	323 (0)	54 (0)
0	313 (6.9%)	54 (100.0%)
1	10 (3.1%)	0 (0.0%)
Meningitis contact		
N (NA)	323 (0)	54 (0)
0	298 (92.3%)	47 (87.0%)
1	25 (7.7%)	7 (13.0%)
Re-irradiation - lesion already treated by SRT		
N (NA)	323 (0)	54 (0)
0	316 (97.8%)	51 (94.4%)
1	7 (2.2%)	3 (5.6%)
GTV (cm³)		
N (NA)	245 (0)	38 (0)
mean (± écart-type)	3.27 (±4.85)	11.65 (±9.74)
median [q1;q3]	1.20 [0.4; 4.0]	8.70 [4.6; 13.8]
min ; max	0.01 ; 38.70	1.20 ; 42.80

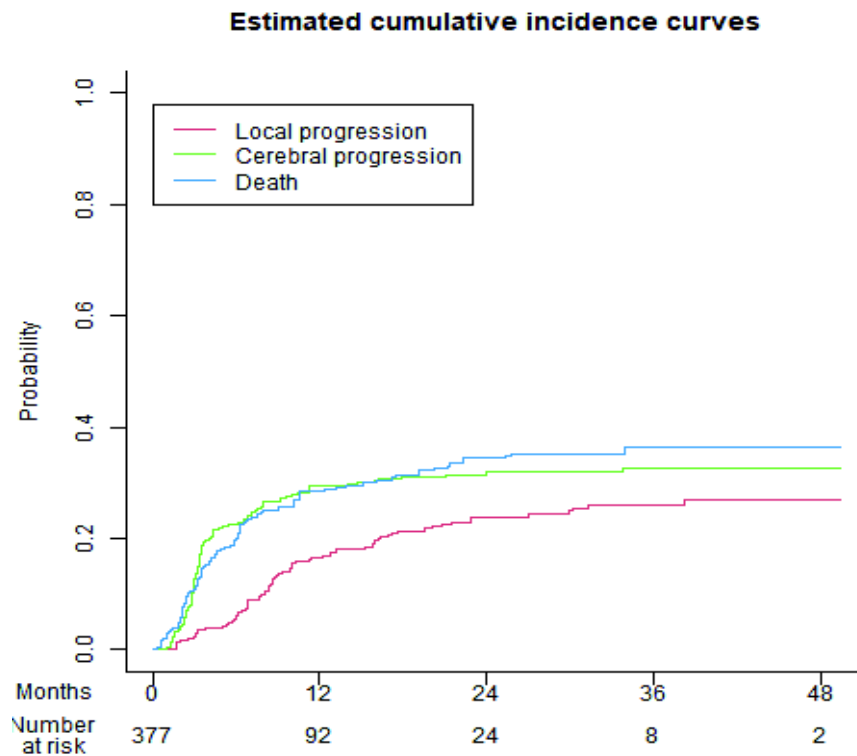
	Resected lesions (n=323)	Intact lesions (n=54)
PTV (cm³)		
N (NA)	267 (56)	44 (10)
mean (± écart-type)	6.06 (± 7.43)	17.69 (±12.25)
median [q1;q3]	3.10 [1.6; 7.5]	14.70 [9.1; 21.6]
min ; max	0.30 ; 59.40	3.30 ; 61.60
Dose (Gy)		
N (NA)	322 (1)	54 (0)
mean (± écart-type)	32.5 (±1.5)	30.8 (±3.4)
median [q1;q3]	33.0 [33; 33]	30.0 [27; 33]
min ; max	24.0 ; 36.0	27.0 ; 40.0
Fractionation for 1st irradiation sequences (Gy)		
N (NA)	274 (1)	51 (0)
3x10	13 (4.7%)	8 (15.7%)
3x11	231 (84.3%)	12 (23.5%)
3x9	8 (2.9%)	19 (37.3%)
Others*	22 (8%)	12 (23.5%)
No. Irradiation sequences		
N (NA)	323 (0)	54 (0)
1	275 (85.1%)	51 (94.4%)
2	44 (13.6%)	3 (5.6%)
3	4 (1.2%)	0 (0.0%)

*Others: 5 x 6 Gy or 6 x 5 Gy or 5 x 7 Gy or 6 x 6 Gy or 3 x 8 Gy

II. Local tumor control

For all brain metastases ($n = 377$), the 1-year tumor local control was 83.4% [79.5; 87.0] (Figure 4). The median time of occurrence of local progression was 8.6 months [6.1; 15.5].

Figure 4: Cumulative incidence of local progression, brain progression and death of 377 lesions



Using Gray test, statistically significant predictive factors for local progression were the presence of extracranial visceral metastases ($p=0.01$), neurological symptoms before radiotherapy ($p=0.05$) and a PS of 2, 3 or 4 ($p=0.05$). In the univariate analysis, only the presence of visceral metastases ($sHR=0.55$ [95%CI: 0.36;0.86]) and PS of 0 or 1 were predictive of local control (sHR for PS 2-3-4 =1.69 [95%CI: 1.05;2.73]). No other factors were predictive of local control, particularly the median PTV ($p=0.82$) and surgical resection of brain metastases ($p=0.55$) were not statistically significant (Table 4).

Table 4: Predictor factors of local progression

	Gray Test (p.value)	sHR	Lower 95% IC	Upper 95% IC	Univariate (p.value)
Supratentorial location	0.57	0.95	0.6	1.49	0.81
Infratentorial location	0.72	1.01	0.64	1.59	0.97
Meningitis contact	0.74	1.15	0.6	2.19	0.68
Surgical resection	0.56	1.19	0.68	2.06	0.55
Gross total resection	0.96	1.03	0.28	3.74	0.96
GTV ($\geq 1.7 \text{ cm}^3$, ref. $< 1.7 \text{ cm}^3$)	0.08	1.57	0.99	2.52	0.06
PTV ($\geq 4.0 \text{ cm}^3$, ref. $< 4.0 \text{ cm}^3$)	0.93	1.06	0.64	1.76	0.82
Previous WBRT	0.65	1.26	0.4	3.94	0.7
Extracranial visceral metastases	0.01	0.55	0.36	0.86	0.008
Extracranial bone metastases	0.11	1.37	0.84	2.23	0.2
Concurrent systemic therapy	0.46	1.12	0.75	1.7	0.57
Concurrent corticosteroid therapy	0.08	0.71	0.47	1.06	0.1
Concurrent or recent immunotherapy	0.13	0.51	0.22	1.17	0.11
Neurological symptoms before SRT	0.05	0.65	0.44	1	0.05
Sex (Female, ref. Male)	0.21	0.81	0.54	1.22	0.31
WHO PS (2-3-4, ref. = 0-1)	0.05	1.69	1.05	2.73	0.03

Local progression, brain progression, and death were analyzed by a statistical model accounting for three competing events. Based on this analysis, extracranial visceral metastases were more at risk for death than the two other events (sHR death=2.07 [95%CI: 1.44;2.97]), a degraded PS was more linked to the risk of local progression (sHR=1.69 [95%CI: 1.05;2.73]) and death (sHR=2.32 [95%CI: 1.58;3.39]) than brain progression (Table 5).

Table 5: Competing risks – Local progression

	sHR (95%IC) Local progression	p.value	sHR (95%IC) Brain progression	p.value	sHR (95%IC) Death	p.value
WHO PS (2-3-4, ref. = 0-1)	1.69 (1.05;2.73)	0.03	0.26 (0.12;0.53)	< 0.001	2.32 (1.58;3.39)	< 0.001
Extracranial visceral metastases	0.55 (0.36;0.86)	0.008	1.00 (0.70;1.43)	0.99	2.07 (1.44;2.97)	< 0.001

Only the presence of visceral metastases was statistically associated in local control (sHR local progression=0.56 [95%CI :0.34 ;0.91]; p=0.02) in multivariate analysis after adjustment for PS, visceral metastases and median GTV. However, it was death that was the most strongly associated with the presence of visceral metastases, (sHR=1.93 [95%CI: 1.21-3.09]; p=0.006) (Table 6).

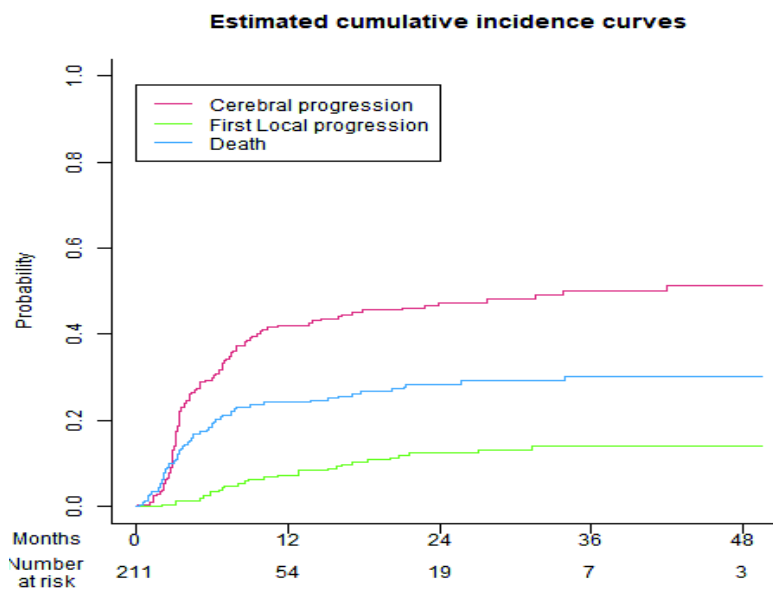
Table 6: Multivariate model with competitive risks – Local progression

	sHR (95%IC) Local progression	p.value	sHR (95%IC) Brain Progression	p.value	sHR (95%IC) Death	p.value
GTV ($\geq 1.7\text{cm}^3$, ref. < 1.7cm^3)	1.43 (0.9;2.3)	0.14	0.87 (0.59;1.29)	0.49	0.84 (0.55;1.23)	0.42
Extracranial visceral metastases	0.56 (0.34;0.91)	0.02	0.91 (0.61;1.37)	0.66	1.93 (1.21;3.09)	0.006
WHO PS (2-3-4, ref. = 0-1)	1.06 (0.57;1.95)	0.86	0.32 (0.15;0.67)	0.003	2.55 (1.61;4.01)	< 0.001

III. Brain control

Over 211 patients, the 6- and 12-months-rates of new brain metastases outside the irradiated volume were 29.4% and 42.1% respectively. Thus, the 1-year brain control was 57.9% (51.2; 64.5) (figure 5). The median time to occurrence of new brain metastases was 4.01 months (2.9-7.9 months).

Figure 5: Cumulative incidence of brain progression, the first local progression and death of 211 patients



We also investigated the impact of potential prognostic factors on brain control. PS ≥ 2 ($p=0.03$) and more than 1 brain metastasis treated ($p=0.02$) were significantly associated with brain progression. On univariate analysis, both factors remained associated with brain progression (sHR PS ≥ 2 =0.50 [95%CI: 0.26;0.95]; sHR brain metastasis >1 =1.56 [95%CI: 1.0;2.32]). No other prognostic factors were identified (Table 7).

Table 7: Prognostic factors of brain progression

	Gray Test (p.value)	sHR	Lower 95% IC	Upper 95% IC	Univariate (p.value)
Sex (Female, ref. Male)	0.32	1.23	0.83	1.81	0.30
Age (≥ 63 , ref. < 63)	0.18	0.78	0.53	1.16	0.22
WHO PS (2-3-4, ref. = 0-1)	0.03	0.5	0.26	0.95	0.03
Concurrent systemic therapy	0.13	1.33	0.90	1.97	0.16
Concurrent or recent immunotherapy	0.63	1.15	0.64	2.07	0.64
Concurrent corticosteroid therapy	0.20	0.76	0.51	1.13	0.18
Extracranial metastases	0.23	0.77	0.52	1.14	0.19
Previous WBRT	0.63	1.33	0.46	3.79	0.6
No. of brain metastases (>1 , ref. = 1)	0.02	1.56	1.05	2.32	0.03
Surgical resection	0.56	1.14	0.76	1.71	0.54
Median PTV (≥ 5.6 cm ³ , ref. < 5.6 cm ³)	0.31	0.84	0.56	1.25	0.38

Based on competing risk analysis, PS ≥ 2 was more strongly associated to local progression (sHR=1.52 [95%CI : 0.59;3.91]) and to death (sHR=2.66 [95%CI: 1.50;4.70]) than to brain progression (sHR=0.50 [95%CI :0.26;0.95]). Moreover, more than 1 brain metastasis treated was more strongly associated with brain progression (sHR=1.56 [95%CI: 1.05;2.32]) and death (sHR=1.22 [95%CI: 0.73;2.04]) than with local progression (sHR=0.38 [95%CI: 0.14;0.99]) (table 8).

Table 8: Competing risks – Brain progression

	sHR (95%IC) Brain progression	p.value	sHR (95%IC) Local Progression	p.value	sHR (95%IC) Death	p.value
WHO PS (2-3-4, ref. =0-1)	0.50 (0.26;0.95)	0.03	1.52 (0.59;3.91)	0.38	2.66 (1.50;4.7)	< 0.001
No. of brain metastases (> 1 , ref. =1)	1.56 (1.05;2.32)	0.03	0.38 (0.14;0.99)	0.05	1.22 (0.73;2.04)	0.45

On the multivariate analysis, after adjustment on PS and number of brain metastases, both factors remained significant regarding brain progression (p=0,02 for both). It's important to note again that death was the most significantly associated with a PS > 1 (p<0.001) (table 9).

Table 9: Multivariate model with competing risks – brain progression

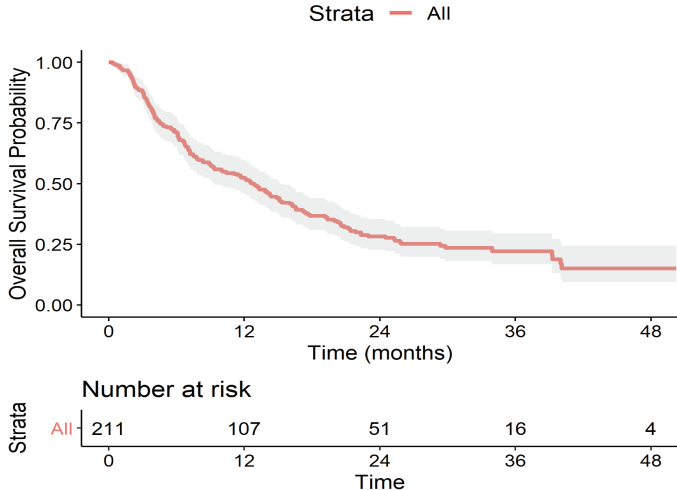
	sHR (95%IC) Brain progression	p.value	sHR (95%IC) Local progression	p.value	sHR (95%IC) Death	p.value
WHO PS (2-3-4, ref. =0-1)	0.48 (0.25;0.91)	0.03	1.65 (0.63;4.29)	0.31	2.63 (1.49;4.66)	< 0.001
No. of brain metastases (> 1, ref. =1)	1.59 (1.07;2.37)	0.02	0.38 (0.14;1)	0.05	1.20 (0.71;2.02)	0.5

88 patients presented distant brain failure within 1 year, salvage treatments were: WBRT for 32 patients, new HFSR for 26 of them. The others thirty patients received either systemic therapy or continued clinico-radiological monitoring.

IV. Overall Survival

The median follow-up regarding overall population (n = 211) was 12.1 months [4.5; 22.6]. The median overall survival (OS) time was 12.8 months [9.4; 15.1]. The 6-month survival rate was 71% (0.65; 0.78) (Figure 6).

Figure 6 : Overall survival



Prognosis factors associated with overall survival in univariate analysis were PS ≥ 2 ($p < 0.001$; HR=2.46 [95%CI: 1.68; 3.61]), presence of extracranial metastases ($p = 0.001$; HR=1.70 [95%CI: 1.23; 2.33]), and surgical resection of the brain metastases ($p = 0.04$; HR=0.69 [95%CI: 0.47; 0.99]).

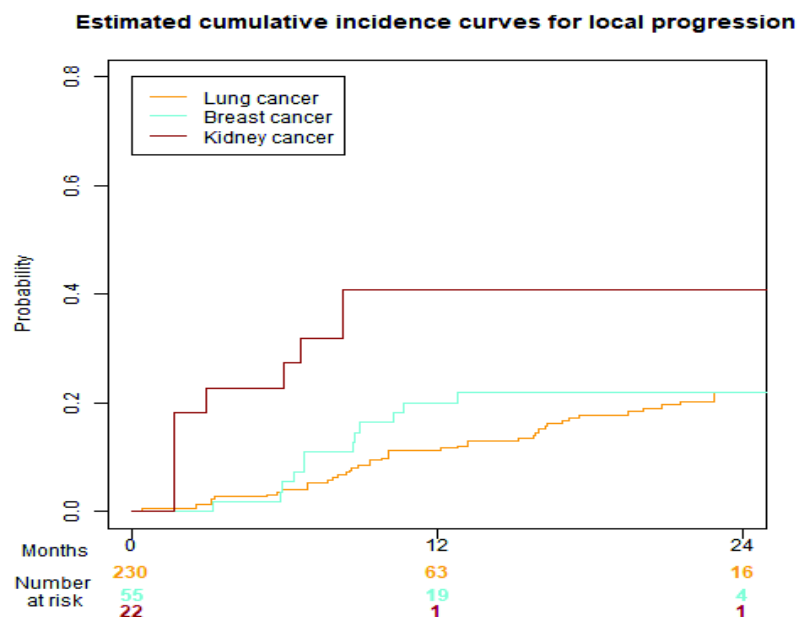
In the multivariate analysis, after adjustment on the 3 statistically significant variables in the univariate model, the presence of extracranial metastases (bone and visceral) and PS remained significantly associated with an increased risk of death (Table 10).

Table 10 : Multivariate model – Overall survival

	HR	Lower 95%IC	Upper 95%IC	p.value
WHO PS (2-3-4, ref. =0-1)	2.48	1.69	3.63	< 0.001
Presence extracranial metastases	1.63	1.17	2.29	0.004
Resected lesions	0.80	0.54	1.19	0.3

132 patients (62.6%) had lung cancer as primary, 12.8% breast cancer and 4.7% kidney cancer. Median overall survival times were 13.8 months, 15.1 months and 8.9 months respectively. At 1-year, local control rate was 89%, 80% and 60% respectively (figure 7).

Figure 7: Cumulative incidence of local progression for the 3 main histologies



V. Toxicity

Acute toxicities affected 13.3% of population. 20 patients (9.5%) presented grade 1 CTCAE toxicity, 6 patients (2.8%) presented a grade 2 toxicity and 2 patients (0.9%) had a grade 3 toxicity (Table 11). Grade 1 toxicities were primarily headache. Grade 2 and 3 toxicities were in majority intracranial hypertension syndrome.

Table 11: Acute toxicity - CTCAE grade

	Study population (n=211)
CTCAE grade	
N (NA)	211 (0)
0	183 (86.7%)
1	20 (9.5%)
2	6 (2.8%)
3	2 (0.9%)

A radionecrosis diagnosis was made for 9 lesions (2.4%) in 8 patients, including 2 diagnoses on histological findings. Radionecrosis was symptomatic in 5 out of 9 lesions. Median time of onset was 10.7 months (Table 12).

Table 12: Radionecrosis

Brain metastases data (n=377)	
Radionecrosis	
N (NA)	377 (0)
0	368 (97.6%)
1	9 (2.4%)
Time to occurrence radionecrosis (No. months)	
N (NA)	8 (1)
mean (\pm écart-type)	14.6 (\pm 9.8)
median [q1;q3]	10.7 [9; 19]
min ; max	4.1 ; 34.9
Radionecrosis diagnosis	
N (NA)	9 (0)
histology	2 (22.2%)
MRI	3 (33.3%)
Consecutive MRIs	4 (44.4%)
Symptomatic radionecrosis	
N (NA)	9 (0)
0	4 (44.4%)
1	5 (55.6%)

VI. Neurological symptoms

Neurological improvement, characterized by the disappearance of at least one symptom in between each follow-up visit, was recorded for 73 patients at the first evaluation at 3 months, and for 13, 12 and 11 patients respectively at 6, 9 and 12 months (Table 13).

Table 13: Evolution neurological symptom

	At 3 months	At 6 months	At 9 monts	At 12 months
Neurological symptoms - Evolution				
N (NA)	161 (50)	110 (101)	87 (124)	80 (131)
Absence	48 (29.8%)	59 (53.6%)	43 (49.4%)	39 (48.8%)
Decrease	73 (45.3%)	13 (11.8%)	12 (13.8%)	11 (13.8%)
Stable	24 (14.9%)	13 (11.8%)	13 (14.9%)	12 (15.0%)
Increase	16 (9.9%)	25 (22.7%)	19 (21.8%)	18 (22.5%)

Discussion

In this study we evaluated 211 patients with 377 brain metastases treated with HFSR at 5-11 Gy x 3-5 fractions. At a median follow-up of 12.1 months, the 1-year local tumor control rate is 83.4%. These results are consistent with the literature: Several retrospective studies have evaluated the results of HFSR as treatment of brain metastases. Regarding fractionations of 4 to 12 Gy and total doses of 27 to 36 Gy, local lesion control rates at 1 year range from 71 to 88% (20–23).

In our study, we identify the presence of extracranial visceral metastases and patients' WHO PS ≤ 1 as predictive factors for improved local control. The only factor that remains significant in multivariate analysis is the presence of extracranial metastases, a result that does not seem very intuitive and that could be explained by taking into account the two other events that compete with local progression: brain progression and death. Extracranial visceral metastases are finally more strongly associated with the risk of death than with the risk of local progression. Lesion size or volume is frequently found as a predictive factor of local progression in literature. *Aoyama et al* report in their series of 159 metastases treated with 35 Gy in 4 fractions, a better tumor control for lesions $< 3\text{cm}^3$ (59% for lesions $> 3\text{cm}^3$ and 96% for lesions $\leq 3\text{cm}^3$) (20). *Kown et al* find a cutoff of 1cm^3 above which local control deteriorated (local control 100% for lesions $\leq 1\text{cm}^3$ and 46.7% for those $\geq 1\text{cm}^3$ at 1 year) in a series of 52 lesions, of which 45 received combined WBRT + HFSR treatment and only 7 lesions

treated with HFSR alone (24). In a larger series of 195 patients treated for 1 to 3 metastases with 5 x 6 Gy, *Lockney et al* report a size $\geq 2.8\text{cm}$ as a pejorative threshold. In a subgroup analysis by surgical status, the authors no longer find lesion size as a predictor of local control in smaller lesions (treated with HFSR alone) (25). Our median GTV (1.7cm^3) being lower than the volumes usually treated by HFSR in the literature, this could explain the lack of significance of lesion volume for local control in our study.

The cumulative incidence of brain progression at 6 months and 12 months is 29.4% and 42%. Thus, at 1 year, the brain control rate is 58%. *Minniti et al* reports a 1-year brain control rate of 48% (22), *Eaton et al* 55% in a series of 42 patients treated in 3 to 5 fractions for a total dose of 21 to 30 Gy (26). More recently, *Fessart et al* report a 1-year brain control rate of 43% in a population of patients with non-small cell lung cancer (27).

Our median time of occurrence of new metastases away from treated site is 4 months, compared to 6-12 months conventionally reported in studies. We can explain this result by the small number of patients having received a previous WBRT (only 3.8% of the population), sometimes much more important in the studies mentioned above. In addition, our schedule of close monitoring every 3 months led to the early discovery of new metastases, sometimes of very small size and asymptomatic.

Prognostic factors associated with improved brain control identified in multivariate analysis are the number of treated lesions (≤ 1) and degraded PS. This particular result seems of little clinical relevance: competitive risk analysis show that impaired general status is in fact strongly associated with risk of death. Thus, the event of death occurs before the brain progression, explaining our result. Few prognostic factors for brain control are identified in the literature, often involving controlled extracranial disease (28–30) and a limited number of brain metastases (9,28).

The 1-year and 2-year survival rates are 52.5% and 28.3% respectively with a median overall survival of 12.8 months. The median follow-up time of the patients is 12.6 months. Our survival rates are comparable to data in literature, often ranging from 7 to 13 months, with follow-up times sometimes much longer (28 months) (21,31,32). Prognosis factors associated with a longer survival are good PS (0 or 1) and absence of extracranial metastasis. These findings are consistent with those found in literature. These factors have been combined in validated prognostic scores such as RPA (33), GPA (34) and DS-GPA (35). In our study, the patients are not classified according to these scores because the general condition is assessed

by the PS and not by the Karnofsky index, required in these 3 scores. Nevertheless an equivalence between the two scales is possible: PS 0 or 1 corresponds to a Karnofsky score (KPS) between 100 and 80%, PS 2 to a KPS between 70 and 60%, PS 3 or 4 to a KPS \leq 50% (36).

The currently available results on HFSR are from mostly retrospective studies (5,25–27,37–39), heterogeneous regarding fractionation, spread, total doses and previous treatment received. Brain lesions are usually large, often exceeding 2 cm in diameter. Results of local tumor control at 1 year after treatment range from 70 to 85% (25,38). A single prospective phase II study evaluated HFSR on 72 large brain metastases, with a fractionation of 5 x 7 Gy in the absence of prior WBRT, 5 x 6 Gy otherwise. The local control rate was 97% after a median follow-up of 7 months (40). Currently, there is no consensus on the modalities of HFSR, in particular on the number of fractions, the spread (daily session or 1 day out of 2), and the method of dose prescription, representing an important limitation to comparative, multicenter studies.

A few retrospective trials have compared HFSR with SRS. The vast majority do not find any significant difference in terms of local tumor control between the two fractionation schemes. Two large series including more than 300 metastases found a local control rate at 1 year of about 85% and 90% for HFSR and SRS respectively (41,42). Some series report results in favor of HFSR: *Minniti et al* evaluating SRS vs HFSR 3 x 9 Gy mentions a 1-year local control of 77% in the first arm vs 91% in the second ($p=0.01$) (31). A recent study including a volumetric analysis of brain metastases also presents results favoring HFSR in terms of local control, even for small metastases (< 1cm) (43).

Radionecrosis is a major complication of SRT. Radiation-induced lesions of the vascular endothelium can lead to cerebral ischemic necrosis, demyelination and microhemorrhage phenomena. In the present study, radionecrosis occurred in 9 lesions of 8 patients, i.e. 2.4% of the lesions. Five of the lesions with radionecrosis were accompanied by neurological symptoms, justifying the initiation of corticosteroid therapy. *Minniti and al* in their series evaluating 3 x 9 Gy and 3 x 12 Gy fractions have a crude rate of 7% of lesion radionecrosis (22). The median time of occurrence was 12 months. Their second trial comparing SRS and HFSR found a radionecrosis rate of 8% in the hypofractionated radiotherapy group (31). More recently, *Loo et al* reported 6.3% radionecrosis in a comparative study of 179 patients with a median follow-up of 10 months (32).

Two diagnoses were made by histological analysis, the other 7 by MRI imaging. The differential diagnosis with tumor progression remains difficult to identify both clinically and radiologically. On imaging, it is a set of arguments that will plead in favor of radionecrosis rather than tumor progression: 1/ an increase in hypersignal on the T2 Flair sequence with no increase in size and/or no enhanced-lesion on the gadolinium-injected T1 sequence; 2/ a cerebral blood volume ratio (rCBV) < 2 on the perfusion sequence; 3/ a decrease in N-Acetyl-Aspartate (NAA), a neuronal marker, and an increase in the peak of Choline, a marker of cell membranes and myelin, on the spectroscopy sequence. Studies evaluating the place of PET imaging as a diagnostic tool for radionecrosis have emerged in recent years (44). Nevertheless, currently, only anatomopathological analysis allows the diagnosis of radionecrosis to be made with certainty.

Our low number of cases of radionecrosis can be justified by our low lesion volumes, our median PTV is 4 cm³, and median GTV is 1.7 cm³. In the above-mentioned studies, median PTV ranges from 16 to 18 cm³ (22,31). In the series of *Loo and al* the median GTV is 2.36 cm³ (32). On the opposite, median PTV of the 9 radionecrosis cases from our study is 9.25 cm³, which is more than the double of the overall median PTV. Furthermore, the median time of occurrence of radionecrosis is 10.7 months, for a median follow-up time of 12.1 months. Because phenomenon of radionecrosis is known to appear within 6 to 12 months and up to 2 years after irradiation, our follow-up time can be considered as short (45).

Conclusion

We evaluated the HFSR for treatment of brain metastases in large population. HFSR for brain metastases is an effective and well-tolerated treatment according to our data, compared to the literature. It allows avoiding or delaying whole brain radiotherapy and its neurotoxicity without compromising survival. We reported very few side effects, including a low rate of radionecrosis. Longer-term follow-up data will allow us to clarify these results.

Discussion

I. Contrôle local

Le taux d'incidence cumulative de progression locale à 1 an dans notre étude est de 16,6%. Les taux de contrôle lésionnel à 6 mois, 1 an et 2 ans sont respectivement de 94%, 83.4% et 76% sur les 377 lésions cérébrales étudiées.

Aoyama et al ont évalué l'efficacité de la RSHF sur 87 patients présentant jusqu'à 4 métastases cérébrales, traitées par 35 Gy en 4 fractions. Ils rapportent un taux de contrôle lésionnel local à 1 an de 81% (20).

Dans une série de 260 patients dont 122 traitées par RSHF avec des fractionnements de 7 x 5 Gy et 10 x 4 Gy, *Fokas et al* ont un contrôle local à 1 an de 75% et 71% respectivement pour ces 2 fractionnements (21). *Minniti et al* ont évalué l'efficacité et la tolérance de la RSHF en 3 x 9 Gy et 3 x 12 Gy dans une population de 135 patients et 171 métastases cérébrales, leur taux de contrôle local à 1 an est de 88% (22). Une revue de la littérature récente retrouve 80% de contrôle lésionnel à 1 an pour des tumeurs de 2 à 4 cm traitées en 3 à 5 fractions pour des doses totales de 27 à 35Gy (23). Nos résultats concernant notre critère de jugement principal sont donc en accord avec les données de la littérature.

Les facteurs prédictifs de contrôle local identifiés dans notre étude sont la présence de métastases extra-crânienne viscérales et l'état général du patient évalué par le statut OMS. En analyse multivariée, le seul facteur qui reste significativement associé à un meilleur contrôle local est la présence de métastases viscérales extra-cérébrales. Ce résultat est peu intuitif mais s'explique lorsque l'on prend en compte les deux autres évènements compétitifs à la progression lésionnelle, que sont la progression cérébrale et le décès : en effet on remarque que la présence de métastases extra-crânienne viscérales est finalement plus fortement associée au risque de décès qu'au risque de progression locale. Ceci souligne l'importance du choix du modèle statistique.

Le principal facteur prédictif de contrôle local retrouvé dans la littérature est la taille ou le volume de la lésion cérébrale traitée. *Aoyama et al* rapportent dans leur série de 159 métastases toutes traitées par 35 Gy en 4 fractions, un meilleur contrôle tumoral pour les lésions $< 3\text{cm}^3$ (59% pour les lésions $> 3\text{cm}^3$ et 96% pour les lésions $\leq 3\text{cm}^3$)(20).

Une autre étude, sur un effectif plus restreint de 27 patients et 52 lésions, dont 45 ont reçu un traitement combiné IET + RSHF et seulement 7 lésions traitées par RSHF seule, retrouve de même une amélioration du contrôle local pour les tumeurs $\leq 1\text{cm}^3$ (contrôle local à 100% pour les lésions $\leq 1\text{cm}^3$ et 46.7% pour celles $\geq 1\text{cm}^3$ à 1 an)(24).

Lockney et al rapportent également une différence significative du contrôle local en fonction de la taille lésionnelle avec comme seuil péjoratif une taille $\geq 2.8\text{cm}$, dans une population de 195 patients traités pour 1 à 3 métastases par 5 x 6 Gy (62% des lésions en situation post opératoire, 38% par RSHF seule). Cependant dans cette dernière série, après une analyse complémentaire en fonction du statut chirurgical, la taille n'a pas été retrouvée comme facteur prédictif de contrôle local pour les lésions traitées par radiothérapie seule. Les auteurs soulèvent comme explication le fait que ces lésions soient plus petites (88% < 3cm) ce qui suggère que la RSHF serait une approche efficace pour traiter les lésions de petite taille (25). Dans notre étude, le GTV médian est de 1.7cm^3 , ce qui correspond à une lésion de 1.5 cm de diamètre. Cette valeur est inférieure aux tailles lésionnelles traitées par RSHF retrouvées dans la littérature, pouvant expliquer que nos volumes de GTV et PTV ne sont pas statistiquement associés au contrôle local.

L'état général est classiquement retrouvé comme facteur pronostique de survie. Dans la présente étude il apparaît associé au contrôle local en analyse univariée et lors des analyses de risques compétitifs. Nous pouvons l'expliquer par un temps médian de suivi court, d'environ 1 an, confondant le risque de progression locale et le risque de décès.

II. Contrôle cérébral

Le contrôle cérébral a été étudié à l'échelle des patients (N=211). L'incidence cumulée de la progression cérébrale à 6 mois et 12 mois est de 29.4% et 42%, soit un taux de contrôle cérébral à 1 an de 58%. Ces données sont comparables à celles retrouvées dans la littérature : Dans l'étude de *Minniti et al*, le contrôle loco-régional à 1 an est de 48% (22).

Un résultat proche du notre, de 55%, est rapporté dans une série de 42 patients traitées en 3 à 5 fractions pour une dose totale de 21 à 30 Gy (26) . Plus récemment, *Fessart et al* ont évalué le contrôle local et cérébral dans une population de patients traités pour des métastases cérébrales de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, leur taux de contrôle cérébral est de 43% à 1 an (27). Néanmoins notre temps médian de survenue de

nouvelles métastases cérébrales à distance du site traité est court, de 4 mois, contre 6 à 12 mois dans les études sus citées. Ce résultat peut s'expliquer par le faible nombre de patients présentant un antécédent d'IET dans notre population : seulement 8 patients (3.8%), cette proportion étant parfois beaucoup plus importante, comme dans la série de *Eaton et al* où la moitié des patients avaient bénéficié d'une radiothérapie cérébrale antérieure (26). De plus notre calendrier de surveillance rapprochée avec évaluation clinique et radiologique tous les 3 mois favorise la découverte précoce de nouvelles métastases, parfois de très petites tailles et asymptomatiques.

Concernant les facteurs pronostiques de contrôle cérébral, nous identifions en analyse univariée, le statut OMS et le nombre de métastases cérébrales traitées. Ces deux variables maintiennent leur significativité en analyse multivariée : plus de 1 lésion traitée augmente la probabilité de progression cérébrale, mais un statut OMS dégradé est associé à un meilleur contrôle cérébral. Ce dernier point est peu pertinent cliniquement ; c'est en regardant l'analyse des risques compétitifs que l'on s'aperçoit qu'un état général altéré est en fait fortement lié à un risque de décès. Ainsi, l'évènement de décès survient avant celui de la progression cérébrale, expliquant notre résultat.

Il existe peu de facteurs pronostiques de contrôle cérébral identifiés dans la littérature. Une maladie extra-crânienne contrôlée est souvent retrouvée (28–30), ainsi que le nombre de métastases cérébrales (9,28).

III. Survie Globale

Les taux de survie à 1 an et à 2 ans sont de 52.5% et 28.3% respectivement avec une médiane de survie globale à 12.8 mois. Notre temps médian de suivi des patients est de 12.6 mois. Ces données sont là encore comparables à la littérature : dans l'étude de *Fokas et al*, les médianes de survie globale pour les deux schémas hypofractionnés de 7 x 5 Gy et 10 x 4 Gy sont respectivement de 7 et 10 mois, pour un temps médian de suivi bien supérieur à celui de notre étude, de 28 mois (21). *Minniti et al* dans une série comparant la radiochirurgie et la RSHF pour des métastases de plus de 2 cm, avec une médiane de suivi là aussi de 29 mois, rapportent une survie globale à 1 an de 13.4 mois et une médiane de survie globale de 54% pour le groupe RSHF (31). Dans une autre étude comparative plus récente sur 179 patients, il est rapporté une survie globale à 1 an et 2 ans de 55.8 et 30.4% dans le groupe RSHF (32).

Les facteurs indépendants de bon pronostic pour la survie mis en évidence dans notre étude sont le bon état général OMS= 0 ou 1 et l'absence de métastase extra-cérébrale. L'état général ainsi que le contrôle ou l'absence de maladie extra-crânienne sont habituellement retrouvés dans la littérature comme facteurs pronostiques de survie. C'est le cas dans une série limitée de 44 patients évaluant la RSHF, 24 Gy en 3 à 5 fractions, rapportant comme facteurs pronostiques péjoratifs de survie un faible statut OMS et un cancer primitif actif (46). Pour *Fokas et al*, les patients classés RPA I selon le score pronostique du RTOG (33) sont les seuls bénéficiant d'une amélioration significative de la SG (15). De manière similaire, la série de *Loo et al* retrouve la classe RPA et une maladie extra-crânienne contrôlée comme facteurs pronostiques (32), celle de *Minniti et al*, le contrôle de la maladie extra-crânienne ainsi qu'un score de Karnofsky > 70 (31).

Nous n'avons pas classifié les patients selon les scores pronostiques décrits et validés dans la littérature scientifique : le score RPA (Recursive Partitioning Assessment) (33), le score GPA (Graded Prognostic Assessment) (34) et le score DS-GPA (Disease-Specific Graded Prognostic Assessment) (35) ; car l'ensemble de ces scores comprennent l'évaluation de l'état général par l'indice de Karnofsky et non par le grade OMS comme réalisé dans notre étude. Néanmoins une équivalence entre les deux échelles est possible, ainsi un statut OMS 0 ou 1 correspondra à un score de Karnofsky (KPS) entre 100 et 80%, un OMS 2 à un KPS entre 70 et 60%, un OMS 3 ou 4 à un KPS ≤50% (36). Ces scores pronostiques prennent également en compte l'âge, la présence de métastases extra-crâniennes et parfois leur nombre (pour le GPA). Ici l'âge n'a pas été retrouvé comme facteur pronostique de survie, probablement lié à notre population.

IV. Place de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour les métastases cérébrales

Les résultats actuellement disponibles sur la RSHF proviennent d'études rétrospectives en grande majorité (25–27,37–39). Plusieurs fractionnements ont été évalués et comparés selon les études, les doses totales allant de 21 à 40 Gy répartis en 3 à 10 fractions. Il s'agit aussi bien de lésions naïves de traitement antérieur que de lésions cérébrales réséquées dans des situations de RTS adjuvante. Les lésions cérébrales sont volumineuses, avec un diamètre souvent supérieur à 2 cm.

Les résultats de contrôle lésionnel tumoral à 1 an post traitement vont de 70 à 85%. *Lockney et al* ont un contrôle local à 1 an de 83% pour un fractionnement de 5 x 6 Gy, dans une série de 231 lésions avec plus de la moitié des lésions en situation de radiothérapie adjuvante (25). Sur une population plus restreinte de 39 patients et 46 métastases évaluées à haut risque (volumineuses, proches d'organes à risque, antécédent d'IET), Ogura et al ont un contrôle local à 1 an de 86.7% (38).

Une seule étude prospective de phase II a évalué la RSHF sur des métastases cérébrales volumineuses non accessibles à la RC, l'effectif comprenait 51 patients et 72 métastases cérébrales, le fractionnement de 5 x 7 Gy en l'absence d'antécédent d'IET, 5 x 6 Gy sinon. Après un suivi médian de 7 mois, le taux de contrôle lésionnel tumoral est de 97% (40). Ces résultats de contrôle local sont donc similaires à ceux de la RC, présentés précédemment.

A noter qu'à ce jour il n'existe pas de consensus précis sur les modalités de la RSHF, notamment sur le nombre de fractions, sur l'étalement (séance quotidienne ou 1 jour sur 2) et sur la méthode de prescription de dose (à l'isocentre, sur l'isodose, quelle isodose), représentant une limite importante aux études comparatives, multicentriques.

Quelques essais rétrospectifs ont comparé la RSHF avec la RC. La grande majorité de ces études ne retrouvent pas de différence significative en terme de contrôle lésionnel tumoral entre les deux schémas de fractionnement: Une étude multicentrique portant sur 335 lésions, 1/3 traitées par RSHF, 2/3 par RC rapporte un taux de contrôle local à 1 an respectivement de 85% et 90% (41). Une autre série récente sur plus de 300 métastases ne retrouve pas de différence significative en terme de contrôle local entre les deux schémas de fractionnements (42) . Néanmoins il faut bien noter que les traitements hypofractionnés sont variables d'une étude à l'autre et même au sein d'une même étude, allant de 2 à 10 fractions. Les doses des traitements monofractionnés respectent en général les recommandations du RTOG 90-05, à savoir 24 Gy pour les lésions cérébrales de moins de 2cm, 18 Gy entre 2cm et 3 cm et 15 Gy pour les lésions de plus de 3 cm. Classiquement la RSHF est utilisée pour des métastases cérébrales plus volumineuses, ce qui est le cas dans la grande majorité des essais comparatifs RSHF vs RC. Nous pouvons tout de même relever que dans l'étude de *Minniti et al* qui évalue les 2 modalités sur des lésions de plus de 2cm, le taux de contrôle local à 1 an est de 77% dans le groupe RC contre 91%, en faveur de la RSHF ($p=0,01$) (31). Une étude récente incluant une analyse volumétrique des métastases cérébrales présente des résultats

suggérant également une efficacité significativement supérieure de la RSHF par rapport à la RC, même pour des métastases de petite taille (< 1cm) (43).

V. Radionécrose

Un des effets secondaires tardifs redouté de la RTS est la radionécrose. Il s'agit de lésions au niveau de l'endothélium vasculaire cérébral entraînant une nécrose ischémique cérébrale, une démyélinisation et des phénomènes de microhémorragies. Sur le plan clinique, les phénomènes de radionécrose peuvent être symptomatiques ou non, si tel est le cas la symptomatologie neurologique est comparable et non différenciable d'une progression tumorale cérébrale. Le diagnostic se fait à l'imagerie, par IRM principalement, mais le diagnostic différentiel avec une récurrence tumorale locale reste très difficile. Certains arguments plaideront en faveur d'une radionécrose plutôt que d'une progression tumorale, comme une augmentation de l'hypersignal à la séquence T2 Flair sans augmentation de la taille lésionnelle et/ou sans prise de contraste lésionnelle en séquence T1 injecté de gadolinium. Cette augmentation de l'hypersignal T2 Flair traduit une majoration de l'œdème vasogénique péri-lésionnel, en rapport avec les modifications de l'endothélium vasculaire caractérisant la radionécrose. Le développement de la multimodalité en IRM permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic de radionécrose, grâce aux séquences dynamiques comme la séquence de perfusion permettant de calculer un rapport de volume sanguin cérébral (rCBV = Cerebral Blood Volume) entre le tissu tumoral et le parenchyme cérébral sain. Un rCBV faible, souvent inférieur à 2, est plutôt en faveur d'une radionécrose. La séquence en spectroscopie transcrivant les modifications des métabolites cérébraux est également utile : Une diminution du N-Acetyl-Aspartate (marqueur neuronal), une augmentation du pic de Choline (marqueur des membranes cellulaires et de la myéline) ainsi qu'une augmentation du rapport Choline/Créatinine seront en faveur d'une radionécrose. Des études évaluant la place de l'imagerie TEP comme outil diagnostique pour la radionécrose ont vu le jour ces dernières années (44). Néanmoins à ce jour, seule une analyse anatomopathologique permet de poser le diagnostic de certitude de radionécrose.

Notre taux de radionécrose est de 2.4%, soit 9 lésions affectant 8 patients. Ce taux est plutôt faible au regard des cas rapportés dans la littérature : *Minniti et al* dans leur série

évaluant les fractionnements de 3 x 9 Gy et 3 x 12 Gy ont un taux brut de 7% de lésions compliquées de radionécrose, un taux actuariel à 1 an de 9%. Le temps médian avant survenue de radionécrose est de 12 mois (22). Leur second essai comparant RC et RSHF retrouve un taux de radionécrose de 8% dans le groupe radiothérapie hypofractionnée (31). Dans l'étude de *Loo et al*, c'est un taux brut de radionécrose à 6.3% qui est rapporté, un taux actuariel à 1 an de 3.4% et un temps médian de survenue de 5.5 mois (32). Le temps médian de survenue de radionécrose est de 10.7 mois dans notre étude. Nous pouvons justifier notre faible nombre de cas de radionécrose d'une part par nos volumes lésionnels peu importants ; pour rappel notre volume médian de PTV est de 4 cm³, celui du GTV de 1.7 cm³. Dans les études sus citées, les PTV médians sont de 16.4 cm³ et 17.9 cm³ dans les deux essais de *Minniti et al* respectivement. Dans la série de *Loo et al* le GTV médian est de 2,36 cm³. Il n'est pas anodin de rapporter que le volume médian du PTV de nos 9 cas de radionécrose est de 9.25 cm³, soit plus du double de notre médiane de PTV globale. Par ailleurs le faible taux de radionécrose dans la présente étude peut également trouver son explication dans le temps de suivi court des patients, d'environ 1 an, hors le phénomène de radionécrose apparaît dans les 6 à 12 mois jusqu'à 2 ans post irradiation (45).

Conclusion

Nous avons évalué les résultats de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour le traitement des métastases cérébrales dans une large population de patients. Nous pouvons affirmer qu'il s'agit d'un traitement efficace et bien toléré au regard de nos données, comparées à celle de la littérature. La RSHF permet d'éviter ou de retarder la radiothérapie encéphalique en totalité et sa neuro-toxicité sans compromettre la survie. La RSHF démontre ici sa faisabilité et son efficacité pour le traitement des lésions de petites tailles, souvent moins évaluées dans les études sur la RSHF des métastases cérébrales. Nous avons rapporté très peu d'effets secondaires et notamment un faible taux de radionécrose. Les données de suivi à plus long terme permettront de préciser ces résultats.

Actuellement la taille médiane de PTV des métastases cérébrales traitées par RSHF au Centre Henri Becquerel est de 1,3 cm, correspondant à un diamètre lésionnel de 0,9cm. Prochainement la limite inférieure de taille des métastases cérébrales éligibles à un traitement

par radiothérapie stéréotaxique sera de 0,6 cm, soit un minimal de diamètre de PTV à 1cm. Cette évolution est permise par l'amélioration des connaissances sur la délivrance de dose en stéréotaxie. Le service de radiothérapie du Centre Henri Becquerel a pour projet la mise en place d'un nouveau logiciel de planification de traitement qui permettra de traiter jusqu'à 6 lésions en même temps, permettant d'améliorer la qualité de prise en charge pour les patients, avec une diminution du temps de traitement.

Bibliographie

1. Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. [Radiotherapy for brain metastases]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2016;20 Suppl:S80-87.
2. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer*. 1 mai 2012;118(9):2486-93.
3. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. nov 2009;10(11):1037-44.
4. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 22 oct 2016;388(10055):2004-14.
5. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2011;29(2):134-41.
6. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 13 déc 1951;102(4):316-9.
7. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 1999;45(2):427-34.
8. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 22 mai 2004;363(9422):1665-72.
9. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 7 juin 2006;295(21):2483-91.
10. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 juill 2016;316(4):401-9.
11. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 22 févr 1990;322(8):494-500.
12. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. juin 1993;33(6):583-90.
13. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 4 nov 1998;280(17):1485-9.
14. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a

- single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2017;18(8):1040-8.
15. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev.* févr 2014;40(1):48-59.
 16. Lartigau É-F, Lisbona A, Isambert A, Cadot P, Derreumaux S, Dupuis O, et al. [Implementing new technology in radiation oncology: The French agency for nuclear safety (ASN) report]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* oct 2015;19(6-7):616-20.
 17. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol Lond Engl.* 15 mai 2011;6:48.
 18. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2010;77(4):996-1001.
 19. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* juin 2015;16(6):e270-278.
 20. Aoyama H, Shirato H, Onimaru R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2003;56(3):793-800.
 21. Fokas E, Henzel M, Surber G, Kleinert G, Hamm K, Engenhardt-Cabillic R. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases. *J Neurooncol.* août 2012;109(1):91-8.
 22. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol.* avr 2014;117(2):295-301.
 23. Redmond KJ, Gui C, Benedict S, Milano MT, Grimm J, Vargo JA, et al. Tumor Control Probability of Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2021;110(1):53-67.
 24. Kwon AK, Dibiase SJ, Wang B, Hughes SL, Milcarek B, Zhu Y. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases. *Cancer.* 15 févr 2009;115(4):890-8.
 25. Lockney NA, Wang DG, Gutin PH, Brennan C, Tabar V, Ballangrud A, et al. Clinical outcomes of patients with limited brain metastases treated with hypofractionated (5×6Gy) conformal radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mai 2017;123(2):203-8.
 26. Eaton BR, Gebhardt B, Prabhu R, Shu H-K, Curran WJ, Crocker I. Hypofractionated radiosurgery for intact or resected brain metastases: defining the optimal dose and fractionation. *Radiat Oncol Lond Engl.* 7 juin 2013;8:135.
 27. Fessart E, Mouttet Audouard R, Le Timier F, Coche-Dequeant B, Lacornerie T, Tresch E, et al. Stereotactic irradiation of non-small cell lung cancer brain metastases: evaluation of local and cerebral control in a large series. *Sci Rep.* 8 juill 2020;10(1):11201.
 28. Sawrie SM, Guthrie BL, Spencer SA, Nordal RA, Meredith RF, Markert JM, et al. Predictors of distant brain recurrence for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2008;70(1):181-6.
 29. Baschnagel AM, Meyer KD, Chen PY, Krauss DJ, Olson RE, Pieper DR, et al. Tumor volume as a predictor of survival and local control in patients with brain metastases treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* nov 2013;119(5):1139-44.
 30. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, Allen PK, McAleer MF, Chiu MS, et al.

Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2013;85(3):656-61.

31. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3×9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2016;95(4):1142-8.
32. Loo M, Pin Y, Thierry A, Clavier J-B. Single-fraction radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with brain metastases: a comparative study. *Clin Exp Metastasis.* juin 2020;37(3):425-34.
33. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 1997;37(4):745-51.
34. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2008;70(2):510-4.
35. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2012;30(4):419-25.
36. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 1996;32A(7):1135-41.
37. Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, Grabenbauer G, Kleinert G, Sauer R, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases--results from three different dose concepts. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* nov 2007;183(11):625-30.
38. Ogura K, Mizowaki T, Ogura M, Sakanaka K, Arakawa Y, Miyamoto S, et al. Outcomes of hypofractionated stereotactic radiotherapy for metastatic brain tumors with high risk factors. *J Neurooncol.* sept 2012;109(2):425-32.
39. Croker J, Chua B, Bernard A, Allon M, Foote M. Treatment of brain oligometastases with hypofractionated stereotactic radiotherapy utilising volumetric modulated arc therapy. *Clin Exp Metastasis.* févr 2016;33(2):125-32.
40. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 2006;81(1):18-24.
41. Remick JS, Kowalski E, Khairnar R, Sun K, Morse E, Cherng H-RR, et al. A multi-center analysis of single-fraction versus hypofractionated stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastasis. *Radiat Oncol Lond Engl.* 28 mai 2020;15(1):128.
42. Sallabanda M, García-Berrocal MI, Romero J, García-Jarabo V, Expósito MJ, Rincón DF, et al. Brain metastases treated with radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy: outcomes and predictors of survival. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* oct 2020;22(10):1809-17.
43. Putz F, Weissmann T, Oft D, Schmidt MA, Roesch J, Siavooshhaghghi H, et al. FSRT vs. SRS in Brain Metastases-Differences in Local Control and Radiation Necrosis-A Volumetric Study. *Front Oncol.* 2020;10:559193.
44. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2015;42(1):103-11.
45. Le Rhun E, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* août 2016;16(8):903-14.

46. Aoki M, Abe Y, Hatayama Y, Kondo H, Basaki K. Clinical outcome of hypofractionated conventional conformation radiotherapy for patients with single and no more than three metastatic brain tumors, with noninvasive fixation of the skull without whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2006;64(2):414-8.

RESUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs : Étudier le contrôle local, le contrôle cérébral, la survie globale et la tolérance chez les patients présentant une ou plusieurs métastases cérébrales ayant reçu une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RSHF) ; évaluation des facteurs associés aux résultats cliniques.

Matériels et méthodes : Deux cent onze patients correspondant à trois cent soixante-dix-sept métastases cérébrales ont reçu une RSHF au centre Henri Becquerel de 2016 à décembre 2019. Les incidences cumulées ont été calculées pour évaluer le contrôle local, le contrôle cérébral et la survie globale. Des analyses univariées, multivariées et de risque d'évènements compétitifs ont été réalisées pour identifier les facteurs prédictifs de contrôle local et pronostiques de contrôle cérébral et de survie globale.

Résultats : Le taux de contrôle local cumulé à 1 an était de 83,4%. Le taux de contrôle cérébral cumulé à 1 an était de 57,9%. La médiane de survie globale est de 12,8 mois. Les métastases viscérales extra-crâniennes étaient prédictives d'un meilleur contrôle local dans les analyses multivariées. Cependant, dans les analyses de risque compétitifs, ce facteur était plus fortement associé au risque de décès. Les analyses de risque compétitifs pour le contrôle cérébral ont montré que l'état général altéré était plus fortement associé à la progression locale et au décès qu'à la progression cérébrale. Les facteurs pronostiques péjoratifs de survie globale en analyse multivariée étaient un statut OMS > 1 et la présence de métastases extra-crâniennes.

Conclusion : La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée fournit des résultats cliniques acceptables, en particulier pour le contrôle local à 1 an, pour le traitement des métastases cérébrales.

Keywords : Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, métastases cérébrales, contrôle local, résultats cliniques, facteurs prédictifs et pronostique