

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
THÈSE D'EXERCICE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

LEYRAT Brice

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2021

Contrôle local et radionécrose des métastases cérébrales de carcinomes bronchiques non à petites cellules traitées par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée au Centre Jean Perrin :
Evaluation de facteurs prédictifs

Directeur de thèse :

Monsieur BIAU Julian, Docteur, Centre Jean Perrin, Département de radiothérapie, Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur VERRELLE Pierre, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Département de radiothérapie

Membres du jury :

Monsieur DURANDO Xavier, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Service d'Oncologie médicale

Monsieur KHALIL Toufic, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Service de Neurochirurgie

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
THÈSE D'EXERCICE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

LEYRAT Brice

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2021

Contrôle local et radionécrose des métastases cérébrales de carcinomes bronchiques non à petites cellules traitées par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée au Centre Jean Perrin :
Evaluation de facteurs prédictifs

Directeur de thèse :

Monsieur BIAU Julian, Docteur, Centre Jean Perrin, Département de radiothérapie, Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur VERRELLE Pierre, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Département de radiothérapie

Membres du jury :

Monsieur DURANDO Xavier, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Service d'Oncologie médicale

Monsieur KHALIL Toufic, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Service de Neurochirurgie



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **FOGLI** Anne
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **HAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

**PROFESSEURS DE
2^{ème} CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale

AU PRESIDENT DU JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre Verrelle, Président du jury
Service d'Oncologie-Radiothérapie, Centre Jean Perrin

Je vous remercie de nous faire l'honneur de présider ce jury, et d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Aussi, vous avez su écouter les demandes des internes et nous aider dans le choix de nos terrains de stages, pour cela je vous suis reconnaissant.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et soyez certain de mon admiration sincère.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Docteur Julian Biau, Directeur de thèse,
Service de Radiothérapie, Centre Jean Perrin

Je te remercie de m'avoir fait confiance pour l'élaboration de ce travail, de m'avoir accompagné et soutenu tout au long de sa rédaction. Je te remercie également pour ta disponibilité.

Sois assuré de ma profonde gratitude et de mon amitié sincère.

Monsieur le Professeur Xavier Durando
Service d'Oncologie médicale, Centre Jean Perrin

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je vous suis également reconnaissant de m'avoir confié au cours de mon passage dans le service d'hôpital de jour la rédaction d'un premier travail scientifique qui m'a permis d'animer ma curiosité.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Toufic Khalil
Service de Neurochirurgie, CHU de Clermont-Ferrand

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et d'apporter votre expertise en neurochirurgie.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

AUX DIFFERENTS SERVICES DANS LESQUELS J'AI PU APPRENDRE

Un immense merci au **service de Radiothérapie du centre Jean Perrin** et à toute l'équipe médicale et paramédicale, en particulier au **Docteur Michel Lapeyre**. Merci pour votre pédagogie et votre rigueur bienveillante.

Merci à tous les médecins et l'équipe paramédicale du **service d'hématologie du CHU**, et du **département d'oncologie médicale du CJP** (hospitalisation complète et hospitalisation de jour).

Merci à **Maureen**, pour tes conseils avisés, et aux précieuses discussions riches d'enseignement.

Merci à l'équipe du **service de médecine nucléaire** qui m'a permis d'appréhender avec rigueur les bases de cette spécialité.

Merci également au Professeur Azria et à l'ensemble du personnel du **département de radiothérapie de l'ICM** qui m'auront permis de poursuivre ma progression lors de mon inter-CHU.

À MA FAMILLE

À **ma mère**, je te remercie pour ton amour indéfectible, et les innombrables sacrifices que tu as fait pour me voir réussir.

À **mon père**, merci de m'avoir transmis tes valeurs et ta rigueur. J'espère te rendre fier.

À **mon frère**, Emeric, merci frangin pour cette complicité que nous avons et d'être toujours là pour moi malgré ta vie londonienne.

À **ma tante Zohra et le reste de ma famille**.

À **Nathalie**, merci pour tout le soutien et le bonheur que tu as su m'apporter ces derniers mois.

À MES AMIS

À **FGuill'** et **Mimi Van Krugger**, de vrais amis et guides depuis le début de l'internat. A tous mes **co-internes de L'AFICOA**, des premiers soclards (Jony et Adeber), aux plus jeunes.

À **Alex** (mon gars sûr en somme), pour notre amitié forgée depuis Maraichers.

Aux **Toulousains**, éparpillés partout en France, valeurs sûres depuis la P2, qui ont su être présents dans les moments importants et avec qui on a partagé tant de soirées dingues et de voyages de folie, de Sumatra à la Patagonie, en passant par la Birmanie et le Nicaragua : Sym qui me colle depuis le banc des partiels de Purpan jusqu'à Clermont. Je peux respirer stp? Un vrai frère.

Basto et Flo, on a brisé un maximum sur terrain à 11, mais aussi au Five.

Leo, tonton Erwann, Corbi, Romi, Toinou, Hugo, Baby, Marie, Coco, Ben, Clara, Luce, Pshit, Coustal, et tous les autres !

À Audrey, avec qui j'ai tant partagé et été heureux.

À **Adri et Thib** pour tous ces bons moments de colloc' depuis Novembre 2017.

Aux colloc' rapatriés, **Antoine, Manu, Jd, Jon, Joris**. On se retrouve pour FIFA et la ligue dech' au plus vite.

À tous les **Bonnards Clermontois**, de la 1ère à la 3ème édition, et à toutes ces soirées énervées.

À **Mathias**, ces 6 mois à Montpellier sont passés beaucoup trop vite. Un bonheur de travailler à tes côtés. A très vite en terre Bretonne autour d'une galette.

À **Robin, Marin et Audrey et mes co-internes de Montpellier**. Merci pour ces moments de convivialité et votre bonne humeur au quotidien pendant cet inter-CHU.

À **Sami, Fx, Clément, et à tous les amis**, qui ont été présents de près ou de loin.

Table des matières

Contexte global du travail	15
Abréviations	16
Introduction bibliographique	18
1. Métastases cérébrales : généralités et cancer broncho-pulmonaire.....	18
1.1 Etiologies et épidémiologie	18
1.2 Physiopathologie des métastases cérébrales.....	19
1.3 Imagerie diagnostique	21
1.4 Options thérapeutiques	23
1.4.1 Chirurgie	23
1.4.2 Irradiation pan-encéphalique (IPE).....	24
1.4.3 Radiothérapie stéréotaxique (SRS).....	25
❖ Histoire, développement, et évolution de la SRS.....	25
❖ Actualités et perspectives	26
1.4.4 Traitement systémique	27
❖ Classes thérapeutiques.....	27
❖ Indications	29
1.5 Scores pronostiques	30
2. Radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales	33
2.1 Volume	33
2.2 Doses et fractionnement.....	34
2.2.1 En séance unique.....	34
2.2.2 Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée	34
2.3 Indications	35
2.4 Radiobiologie.....	37
2.5 Résultats cliniques de la RTS	38
2.6 Toxicités.....	40
2.6.1 Radionécrose	40
❖ Phénomènes physiopathologiques de la radionécrose	40
❖ Caractéristiques iconographiques	41
❖ Modalités de prise en charge	42
2.6.2 Œdème cérébral	43
2.6.3 Hémorragies	43
2.7 Surveillance	44

Etude: Local control and radionecrosis of brain metastases from non-small cell lung cancer treated by hypofractionated stereotactic radiotherapy: Evaluation of predictive factors.	45
1. Introduction.....	45
2. Materials and methods	47
2.1 Population and metastasis characteristics.....	47
2.2 Treatment specifications.....	48
2.3 Follow-up.....	50
2.4 Statistical analysis.....	51
3. Results	52
3.1 Local control.....	52
3.2 Radionecrosis and other toxicities	53
3.3 Survival	54
4. Discussion.....	55
5. Conclusion	60
Conclusion	61
Références bibliographiques	62

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Table I. Patients and Brain metastasis characteristics	76
Table II. SRT characteristics	77

Figures

Figure 1. Local control, progression-free survival and overall survival curves.....	78
Figure 2. Local control curve according to GTV D_{min}	79
Figure 3. Cumulative incidence curve for radionecrosis with death as a competing risk.	80

Contexte global du travail

La radiothérapie stéréotaxique, en particulier des métastases cérébrales, a toujours été d'une particulière importance à Clermont-Ferrand tant sur le plan clinique que scientifique. La radiothérapie stéréotaxique a été développée dès 1995 sous l'impulsion du Professeur Verrelle (département de radiothérapie), en collaboration étroite avec le département de physique médicale (Véronique Dedieu, Denise Donnarieix) et le département de neurochirurgie (Pr Lemaire, Dr Khalil). Cette activité s'est considérablement développée depuis 1995, puisqu'on atteint en 2020 environ 200 patients par an traités par radiothérapie stéréotaxique pour métastases cérébrales.

Ce travail scientifique s'intéressera essentiellement à la radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales de carcinome broncho-pulmonaire et sera traité en deux parties. Dans un premier temps, nous développerons une introduction bibliographique sur les métastases cérébrales de façon générale et plus spécifiquement des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC). L'épidémiologie, leur diagnostic, leur physiopathologie et les modalités thérapeutiques y seront abordées. Dans un second temps, nous présenterons une étude clinique rétrospective menée au Centre Jean Perrin dont l'objectif sera d'évaluer des facteurs prédictifs de contrôle local et de radionécrose des métastases cérébrales de CBNPC traitées par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée.

Abréviations

- **ALK** : Anaplastic Lymphoma Kinase
- **ANOCEF** : Association de Neuro-Oncologie d'Expression Française
- **BED** : Biologically Effective Dose
- **BRCA** (gène) : BReast Cancer
- **BSBM** : Basic Score for Brain Metastases
- **CBNPC** : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
- **CBP** : Cancer Broncho-Pulmonaire
- **CBV** : Cerebral Blood Volume
- **CPBC** : Cancer Bronchique à Petites Cellules
- **CTV** : Clinical Tumor Volume
- **DS-GPA** : Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment
- **EGFR** : Encoding Epidermal Growth Factor Receptor
- **GPA** : Graded Prognostic Assessment
- **GTV** : Gross Tumor Volume
- **Gy** : Gray
- **ICP** : Irradiation Cérébrale Prophylactique
- **IPE** : Irradiation Pan-Encéphalique
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **KRAS** (gène) : Kirsten Rat Sarcoma Virus
- **LC** : Local Control
- **MC** : Métastases Cérébrales
- **MF** : MultiFraction
- **MRI** : Magnetic Resonance Imaging
- **NCI-CTCAE** : National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events
- **NSCLC** : Non-Small Cell Lung Cancer
- **OAR** : Organs At Risk

- **OS** : Overall Survival
- **PARP** (inhibitor) : Poly(ADP-ribose) Polymerase
- **PDL1** : Programmed Death-Ligand 1
- **PFS** : Progression-Free Survival
- **PS** : Performance Status
- **PTV** : Planning Target Volume
- **RN** : RadioNecrosis
- **RPA** : Recursive Partitioning Analysis
- **RTOG** : Radiation Therapy Oncology Group
- **RTS** : RadioThérapie Stéréotaxique
- **RTSH** : RadioRhérapie Stéréotaxique Hypofractionnée
- **SF** : Single Fraction
- **SIR** : Score Index for Radiosurgery
- **SRS** : Stereotactic RadioSurgery
- **SRT** : Stereotactic RadioTherapy
- **TEP** : Tomographie par Emission de Positions
- **TDM** : TomoDensitoMétrie
- **TKI** : Tyrosine Kinase Inhibitor
- **TPS** : Treatment Planning Systems
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- **VMAT** : Volumetric Modulated Arc Therapy
- **WBRT** : Whole Brain RadioTherapy

Introduction bibliographique

1. Métastases cérébrales : généralités et cancer broncho-pulmonaire

1.1 Etiologies et épidémiologie

Les métastases cérébrales sont une cause fréquente de morbi-mortalité chez les personnes atteintes d'un cancer. Les métastases cérébrales sont les tumeurs malignes intracrâniennes les plus courantes chez l'adulte, et représentent plus de la moitié des tumeurs cérébrales. Elles surviennent chez 20 à 40 % des personnes au cours de leur maladie (1–4).

Bien que tous les cancers ont un potentiel métastatique cérébral, deux tiers de celles-ci proviennent d'un cancer broncho-pulmonaire (CBP), d'un cancer du sein ou d'un mélanome. Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de métastases cérébrales (30 à 50 % des cas) (5).

En France, en 2018, l'incidence du CBP était de 46363 (31231 hommes et 15132 femmes) avec un âge médian au diagnostic de 67 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. Le facteur de risque principal est le tabac. Alors que l'incidence et la mortalité du CBP sont en diminution chez l'homme, elles sont en constantes progression chez la femme. Il s'agit de la première cause de décès par cancer avec 33117 décès par an (6).

On différencie les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC). C'est le cancer le plus fréquemment associé à des métastases cérébrales isolées, sans autre atteinte extra encéphalique. Au diagnostic de CBNPC d'emblée métastatique, le taux de métastases cérébrales est estimé à 17% avec une tendance à l'augmentation en raison de l'amélioration des techniques d'imagerie et la recherche plus

systematique lors du bilan initial (7).

Parmi eux, les métastases cérébrales sont généralement plus fréquentes dans les adénocarcinomes que les cancers épidermoïdes, et sont observées dans 26,8% des cas selon Cagney et al. (8,9). Ce taux s'élève jusqu'à 38 % notamment dans les CBNPC avec réarrangement ALK et en cas de mutation EGFR (10–12). Au cours de l'évolution de la maladie, la prévalence varie de 13 à 30% en fonction des études (13,14).

Les CBPC ont un tropisme cérébral encore plus important, puisqu'on estime entre 70 et 80% des cas leur survenue au cours du suivi (9).

1.2 Physiopathologie des métastases cérébrales

Les métastases cérébrales se forment le plus communément après dissémination par voie hématogène des cellules cancéreuses et se localisent de façon préférentielle au niveau de la jonction substance grise – substance blanche, où le diamètre des capillaires diminue, agissant ainsi comme un piège pour les amas de cellules tumorales (15,16). Elles sont également plus fréquentes au niveau des zones frontières entre les territoires artériels cérébraux. Elles sont multiples dans environ 50 % des cas au moment au diagnostic (17). L'accès direct aux veines pulmonaires permettant de rejoindre la circulation systémique via le cœur gauche pourrait expliquer en partie pourquoi le CBP est la source la plus fréquente de métastases cérébrales (15,18).

La distribution des métastases respecte approximativement le débit sanguin dans chaque aire (19) :

- Sus-tentorielle dans approximativement 80 % des cas ;
- Fosse postérieure dans 15 % des cas ;
- Tronc cérébral dans 5 % des cas.

La distribution au sein du cerveau dépend également de la tumeur primitive. Par exemple, les cancers pelviens, notamment de la prostate et de l'utérus, gastro-intestinaux, ou mammaires métastasent classiquement au niveau de la fosse postérieure ; alors que les métastases du CBPC peuvent se développer dans toutes les régions. Ces variations de distribution sont probablement en lien avec les propriétés des cellules métastatiques et de l'endothélium du système nerveux central, mais ne sont pour l'instant pas complètement élucidées (19,20). Le développement de métastases cérébrales au niveau du parenchyme cérébral se fait en plusieurs étapes :

- Autonomisation à partir de la tumeur primitive
- Invasion : Envahissement du stroma péri-tumoral
- Intravasation et survie dans la circulation sanguine et/ou lymphatique
- Arrêt au niveau de l'endothélium d'un organe cible
- Extravasation dans le tissu environnant
- Prolifération conduisant à la formation de macrométastases
- Apparition de nouvelles métastases provenant des métastases existantes

Les cellules tumorales entament la phase d'invasion du stromal péri-tumoral, via la production d'enzymes protéolytiques. Le contexte d'hypoxie entraîne également la production de HIF (Hypoxia Inducible Factor) favorisant des phénomènes de néo-angiogenèse tumorale nécessaire à la poursuite de la progression tumorale, de migration, et d'invasion (15,21).

Par la suite, la production d'héparinase et la discontinuité des néo-vaisseaux permettent aux cellules tumorales de pénétrer la circulation sanguine (intravasation) (22).

La distribution des métastases cérébrales au sein du cerveau répond à deux hypothèses historiques « *mécanique* » de J. Ewing et « *Seed and Soil* » de S. Paget, considérant

qu'elle dépend respectivement, du débit sanguin, et des altérations génétiques favorisant leur croissance dans un territoire spécifique, comme le cerveau par exemple (15,23,24).

Les mécanismes expliquant l'extravasation des cellules cancéreuses dans l'environnement, notamment à travers la barrière hémato-méningée restent méconnus. Les métastases cérébrales se développent essentiellement au niveau de la jonction substance grise – substance blanche, et dans les zones frontières entre les territoires artériels cérébraux (19). Une fois formées au sein du parenchyme cérébral, elles sont responsables d'une perturbation de la barrière hémato-encéphalique, les rendant théoriquement aussi sensibles que les métastases extra-cérébrales aux thérapies systémiques.

Au stade de maladie micro-métastatique les cellules isolées (ou amas cellulaires) n'évoluent pas nécessairement jusqu'à former une métastase macroscopique, ceci pouvant être expliqué par un certain équilibre qui permettrait aux cellules tumorales de rester quiescentes. Ce phénomène est généralement transitoire (25). L'évolution vers une métastase cliniquement ou radiologiquement significative (macrométastase) dépend de nombreux facteurs présents au niveau tumoral et du micro-environnement comme par exemple le facteur de croissance neuronal (NGF), produit par les astrocytes ou encore le VEGF (26,27).

1.3 Imagerie diagnostique

L'imagerie joue un rôle majeur dans le bilan d'extension, la faisabilité des traitements, l'évaluation des traitements et enfin la surveillance. Deux modalités d'imagerie cérébrale existent, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (28).

La tomodensitométrie a une sensibilité et une spécificité respectivement de 90 % et de 75 % dans la détection de ces lésions (29). Les métastases cérébrales sont hypodenses dans la moitié des cas, hyperdense dans 40 % des cas ou isodenses dans 10 % des cas. Une hypodensité

centrale est retrouvée dans environ 50 % des cas, traduisant une nécrose centro-tumorale (aspect en cocarde). Après injection de produit de contraste iodé, un rehaussement existe dans 90 % des cas. Un œdème péri-lésionnel est également fréquemment associé, pouvant être responsable d'un effet de masse.

L'IRM cérébrale a une sensibilité supérieure à la TDM, et permet une meilleure caractérisation topographique, notamment en ce qui concerne les lésions de la fosse postérieure ou proches des structures osseuses.

Le signal des métastases est variable en séquence pondérée T1 et T2. L'œdème péri-lésionnel se caractérise par un hypersignal en séquence T2 et FLAIR. Après injection de gadolinium, il existe un rehaussement en séquence T1. La séquence diffusion permet de calculer l'ADC (*Apparent Diffusion Coefficient* ou *coefficient de diffusion de l'eau*), reflet de la cellularité de la lésion, et d'aider au diagnostic différentiel entre prolifération tumorale (diminution du compartiment extracellulaire) et œdème péri-lésionnel (augmentation du compartiment extracellulaire). L'ADC est augmenté au sein d'une lésion nécrotique, alors qu'il est diminué en cas de lésion nodulaire métastatique (30,31).

En séquence perfusion, le volume sanguin cérébral relatif (rCBV ou *relative Cerebral Blood Volume*) est souvent augmenté dans les régions réhaussantes des tumeurs, traduisant la néo-angiogenèse tumorale. Une augmentation du rCBV sans retour à la ligne de base traduit généralement une rupture ou une absence de barrière hémato-encéphalique en faveur d'une lésion métastatique plutôt que d'un glioblastome (32). Le rCBV est diminué au sein de l'œdème péri-lésionnel métastatique alors qu'il est augmenté dans les glioblastomes en raison de l'infiltration tumorale de la substance blanche. La perfusion permet également de différencier une évolution lésionnelle d'une radionécrose, au cours de la surveillance (33). Bien que des doubles doses de produit de contraste améliorent la détection des métastases de petite taille, il existe un risque de fibrose systémique néphrogénique chez les patients présentant

une insuffisance rénale sévère, ne permettant pas de retenir cette dose de façon systématique (34–36). Il est donc recommandé d'utiliser des produits de contrastes à haute relaxivité, avec une simple dose (0,1 mmol/kg) (35,37).

1.4 Options thérapeutiques

La prise en charge optimale des métastases cérébrales nécessite de tenir compte de trois situations différentes :

- Les métastases métachrones, correspondant soit à des métastases cérébrales inauguraux sans primitif retrouvé, soit à une rechute cérébrale après traitement local de la tumeur primitive
- Les métastases synchrones, de la tumeur primitive en place, en situation oligo-métastatique
- Les métastases synchrones en situation multi-métastatique

1.4.1 Chirurgie

C'est au début des années 1990 qu'a été mis en évidence un bénéfice de la chirurgie des métastases cérébrales uniques en terme de survie globale (de 2 à 6 mois) (38–40). L'amélioration des techniques de radiochirurgie au début des années 2000 a été à l'origine d'une diminution des indications neurochirurgicales.

Malgré les avancées importantes dans les traitements systémiques et les techniques de radiothérapie, la résection neurochirurgicale garde un intérêt majeur notamment en cas de nécessité de diagnostic histologique, en cas de volumineuse tumeur ou en cas de lésion symptomatique, en particulier en cas d'HTIC menaçant le pronostic vital (41).

1.4.2 Irradiation pan-encéphalique (IPE)

L'irradiation pan-encéphalique (IPE), longtemps référence pour le contrôle local et le traitement symptomatique, est depuis quelques années remise en question en raison de l'absence de gain de survie et le risque d'altération cognitive (42,43).

Malgré l'absence de démonstration de supériorité des schémas modifiés, le RTOG retient trois schémas d'IPE (44,45):

- 37,5 Gy en 15 fractions sur 3 semaines (schéma optimisé pour le risque de complications tardives)
- 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines (schéma classique)
- 20 Gy en 5 fractions sur 1 semaine (schéma type RT palliative)

Même si l'IPE permet de traiter les métastases en place et d'avoir une action sur les lésions microscopiques, elle ne prévient pas un ensemenement dans un second temps. De plus, les effets secondaires à court et à long terme sont un inconvénient majeur avec cette irradiation (44).

Chez des patients oligo-métastatiques, en bon état général, et pour l'ICP (indiquée chez les patients avec un CPC), l'épargne hippocampique est une technique qui a montré son intérêt pour la diminution des troubles cognitifs liés à l'IPE (46). Ces structures ayant un rôle majeur dans la mémoire, sont rarement le siège de localisation secondaire (de l'ordre de 3 %) (47).

Les techniques avec modulation d'intensité, notamment la tomothérapie hélicoïdale, et l'arthérapie volumétrique modulée (VMAT) sont les techniques les plus adaptées pour cette protection (44,48–52).

1.4.3 Radiothérapie stéréotaxique (SRS)

❖ Histoire, développement, et évolution de la SRS

La stéréotaxie est une méthode de repérage de très haute précision d'un point particulier de l'espace à l'aide de ses coordonnées définies dans un référentiel externe. Le concept a été créé par le docteur Lars Leksell, neurochirurgien suédois en 1951.

La radiochirurgie ou SRS en dose unique consiste en l'administration d'une forte dose de rayonnement très ciblé, permettant ainsi la destruction de la lésion d'intérêt sans effraction de la boîte crânienne.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée se caractérise par l'administration du traitement en plusieurs séances, sur quelques jours, et apporte un bénéfice dosimétrique aux organes critiques adjacents. Il permet donc le traitement de lésions plus volumineuses, à proximité d'organes à risque, en cas d'irradiation antérieure, ou lorsque le terrain du patient est particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires).

Historiquement, le premier appareil permettant de délivrer de la SRS fut le Gamma Knife GK TM® en 1967 utilisant des sources de Cobalt 60 en faisceaux étroits circulaires convergent vers une cible intracrânienne, couplé à l'utilisation d'un cadre de LEKSELL. Malgré sa très grande précision, il ne permet pas de délivrer des traitements de radiothérapie extra-crânienne.

A partir des années 1980, la SRS a été développée avec les accélérateurs linéaires d'électrons avec cependant une imprécision liée à la rotation de la table. Ce n'est qu'à partir des années 2000 que la création des systèmes de collimation intégrée, table motorisée 6D, et imagerie intégrée qu'il a été possible de s'affranchir de ces limites. L'évolution des techniques a également permis de s'affranchir du cadre invasif, alors remplacé par l'utilisation d'un masque thermoformé bivalve (par exemple : Brainlab®) et d'un système d'imagerie couplée à

une table robotisée (par exemple : Exactrac®). Actuellement, ce double dispositif est indispensable afin d'optimiser le repositionnement.

❖ **Actualités et perspectives**

La radiothérapie stéréotaxique est une technique d'irradiation qui permet de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un gradient de dose important, afin de limiter l'irradiation des tissus à la périphérie de la cible thérapeutique (44). Il permet d'obtenir un contrôle local radiologique dans près de 90 % des cas. Classiquement, la radiothérapie en condition stéréotaxique peut être réalisée pour des métastases \leq à 3 cm et $>$ à 5 mm, et peut être envisagée pour un nombre de quatre métastases ou plus nombreuses et plus volumineuse (à discuter au cas par cas) (53). La radiothérapie stéréotaxique peut être délivrée en dose unique ou être fractionnée :

- Soit en une séance : radiothérapie monofractionnée aussi appelée « radiochirurgie ».
- Soit en plusieurs séances (2 à 10 séances) : radiothérapie fractionnée en conditions stéréotaxiques. La radiothérapie hypofractionnée (comparativement à la radiothérapie monofractionnée) doit être privilégiée en cas de métastases volumineuses, de proximité d'organes à risque, d'irradiation antérieure, et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaire).

Plus récemment, il est préconisé de traiter par RTS un nombre de métastases \geq 4, notamment dans les cancers broncho-pulmonaires, chez les patients en bon état général, avec un score Lung- molGPA de 3 à 4 (44). De plus, une étude prospective multicentrique ayant inclus 1194 patients publiée par Yamamoto et al., a permis de retrouver une non infériorité en termes de survie globale et de contrôle local entre le groupe de patients ayant 5 à 10 métastases et celui avec des patients présentant entre 2 et 4 métastases, traitées par RTS sans IPE (54).

Une autre étude plus récente publiée par Zindler et al. comparait la RTS versus IPE chez des patients présentant 4 à 10 métastases cérébrales. Il a alors été mis en évidence une dose au cerveau sain moins importante, avec un taux de contrôle local élevé et moins d'effets indésirables (moins d'alopécie, moins d'asthénie). La SRS peut donc être considérée comme une alternative appropriée chez les patients avec 4 à 10 métastases cérébrales, à discuter au cas par cas (55).

A ce jour, il n'existe pas d'étude randomisée comparant la radiothérapie stéréotaxique et la chirurgie, cependant la radiothérapie stéréotaxique semble apporter des taux de contrôle équivalents (54,56) ainsi qu'en survie globale ou en PFS (54).

1.4.4 Traitement systémique

❖ Classes thérapeutiques

L'introduction d'un traitement systémique doit tenir compte du volume et du caractère symptomatique des métastases cérébrales, de l'atteinte extra-encéphalique, mais aussi des caractéristiques du patient donné (âge, état général, expression de PD-L1, présence d'une altération moléculaire ciblable) et d'éventuelles contre-indications.

L'intérêt du traitement systémique s'est modifié avec l'arrivée de nouvelles molécules de chimiothérapie, puis des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.

La néo-angiogenèse anarchique des métastases cérébrales, responsable d'une altération de la barrière hémato-encéphalique et d'une perméabilité vasculaire accrue rend possible la diffusion de certains agents cytotoxiques (cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile, méthotrexate, adriamycine) ou encore des anticorps comme le trastuzumab (57–59). Le facteur le plus important à prendre en compte reste cependant le choix d'un agent efficace à l'encontre du

cancer primitif. La chimiothérapie à base de sels de platine (agents alkylants responsables de cassures simples ou doubles brins au niveau de l'ADN) tels que le cisplatine ou le carboplatine a permis d'apporter un bénéfice en termes de survie et de qualité de vie. Les molécules pouvant être utilisées en association sont le paclitaxel ou le docétaxel (taxanes, poison du fuseau mitiotique), la vinorelbine (vinca-alcaloïde), la gemcitabine et surtout la pemetrexed (antimétabolites). Outre la chimiothérapie systémique, l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies ciblées a rendu possible des thérapeutiques adaptées à des profils immunohistochimiques et moléculaires spécifiques de cancers (60).

L'immunothérapie a pour objectif de rétablir une réponse immunitaire efficace à l'encontre des cellules tumorales, en levant l'inhibition du système immunitaire induite par les cellules tumorales. Le pembrolizumab et le nivolumab (inhibiteurs des points de contrôles immunitaires) sont des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine de surface PD1 exprimée par les lymphocytes T activés empêchant l'interaction avec son ligand PD-L1 retrouvé à la surface des cellules tumorales, maintenant ainsi l'activité anti-tumorale des lymphocytes T.

L'essentiel des thérapies ciblées utilisées dans le traitement des CBNPC sont des inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK). Ces tyrosines kinases sont des enzymes impliquées dans la croissance cellulaire et la prolifération. Par exemple, l'EGFR est une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase intrinsèque qui transduit le signal après liaison du facteur de croissance épidermique et dont la présence de mutation activatrice de ce domaine intracellulaire induit son activation constitutive. Le traitement repose alors sur des ITK dont l'interaction avec le site de fixation de l'ATP sur les protéines kinases induit une inhibition sélective du domaine tyrosine kinase de l'EGFR. Il existe des ITK de 1^{ère} et 2^{ème} générations (géfitinib, erlotinib, afatinib) et de 3^{ème} génération (osimertinib). Ce dernier dont la fixation est irréversible est également

efficace en cas de mutation de résistance T790M et a montré une efficacité supérieure en cas de métastases cérébrales.

Le gène codant pour la protéine kinase ALK peut également subir une translocation avec le gène EML4, responsable d'une activité tyrosine kinase permanente. Le crizotinib est dans ce cas la molécule de choix et est également efficace en cas de réarrangement de ROS1 en raison de sa structure similaire. Les ITK sont donc indiqués seulement lorsqu'une mutation ciblable est retrouvée, notamment en cas de mutation activatrice de la protéine EGFR ou de réarrangement ALK ou ROS1.

❖ Indications

Le traitement systémique du CBNPC de type épidermoïde métastatique repose soit sur le pembrolizumab seul en cas de PDL-1 (Programmed death-ligand 1) > 50 %, soit sur un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine couplé à une seconde molécule (vinorelbine, gemcitabine, docétaxel, paclitaxel), et pouvant être associé au pembrolizumab. Ces traitements sont aussi accessibles en cas de métastases cérébrales non symptomatiques. En ce qui concerne les CBNPC de type adénocarcinome, les recommandations préconisent soit un traitement par immunothérapie de type pembrolizumab (en cas de PDL-1 \geq 50 %), soit pembrolizumab associé un doublet à base de sels de platine (par exemple, platine – pémétréxed) (quel que soit le statut PDL-1) (61–63). Une chimiothérapie à base de sels de platine permet en effet d'obtenir des taux de réponse équivalents au niveau cérébral et extra-cérébral (entre 30 et 50 %) (64–67). Plus récemment, une étude de phase II publiée par Goldberg et al. a montré une réponse cérébrale de 33 % avec le pembrolizumab, supérieure à la réponse extracérébrale, chez les patients atteints de métastases cérébrales non traitées asymptomatiques (68).

Le bevacizumab (anti-VEGF) en association au carboplatine, paclitaxel ou erlotinib permettrait d'obtenir un taux de réponse équivalent sur les sites tumoraux cérébraux et extra-cérébraux, sans augmentation du risque d'hémorragie cérébrale (69,70).

La prise en charge des CBNPC mutés EGFR métastatiques repose sur l'administration d'ITK de 1^{ère} et 2^{ème} génération (gefitinib, erlotinib ou afatinib), dont la pénétration intracérébrale est excellente (71). Plus récemment, l'osimertinib (ITK de 3^{ème} génération) permet une augmentation de la survie globale comparativement au gefitinib ou à l'erlotinib (38,6 vs 31,8 mois) chez les patients présentant un CBNPC EGFR-muté métastatique, notamment au niveau cérébral (72). Chez les patients présentant un CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK, le crizotinib garde une place de choix, même si la pénétration intracérébrale n'est pas optimale. L'étude Alex publiée en 2017 a démontré que l'alectinib avait une meilleure activité intracérébrale que le crizotinib puisqu'il a été retrouvé une nette diminution des progressions cérébrales avec alectinib comparativement au crizotinib (12 % versus 45 % respectivement), associé un meilleur taux de réponse intracérébrale (88 % versus 50 % respectivement) (11). En cas d'atteinte métastatique cérébrale, l'introduction d'alectinib doit être privilégiée à la mise en route d'un traitement local. Le céritinib possède également une efficacité sur le contrôle de l'atteinte cérébrale, mais avec probablement une efficacité inférieure à l'alectinib (73).

Dans les CBPC, les chimiothérapies de type cisplatine – etoposide, carboplatine – etoposide possèdent une efficacité identique sur les métastases cérébrales et les sites extracérébraux.

1.5 Scores pronostiques

Plusieurs critères sont reconnus pour donner des indications en termes de survie, notamment le statut PS (Performance Status), l'extension extra-cérébrale, l'âge, et la nature histologique. Différents scores pronostiques ont été créés en se basant sur ces critères.

Recursive Partitioning Analysis (RPA), premier score pronostique publié en 1997 par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) intégrant l'ensemble de ces facteurs en dehors de l'histologie, permettait de distinguer trois catégories pronostiques : défavorable avec une durée de survie médiane de 2,3 mois, intermédiaire avec une durée de survie de 4,2 mois, et favorable avec une durée de survie médiane de 7,1 mois (74,75).

D'autres sont apparus par la suite, avec notamment en 2000, le Score Index for Radiosurgery (SIR), qui intègre alors de nouveaux facteurs (le volume, et le nombre de métastases) chez les patients traités par radiochirurgie, ou encore le Basic Score for Brain Metastases (BSBM) publié en 2004 intégrant l'indice de Karnofsky, le contrôle du cancer primitif et des localisations métastatiques extra-cérébrales (76,77).

L'échelle GPA (Graded Prognostic Assessment) est également un index pronostique validé pour les patients présentant des métastases cérébrales qui a été mise en place à partir d'une étude sur 1960 patients du RTOG. Quatre critères sont utilisés : âge, KPS, nombre de métastases et le statut extra-cérébral. A chaque critère est attribué un score de 0, 0,5, ou 1, avec pour meilleur score pronostique possible 4,0. Quel que soit le type de cancer, les durées médianes de survie étaient respectivement de 3,1 mois, 5,4 mois, 9,63 mois et 16,73 mois, pour les scores GPA respectifs de 0-1, 1,5-2, 2,5-3, et 3,5-4 ; ce qui suggère une attitude thérapeutique peu agressive en cas de score GPA entre 0 et 1, alors qu'un score GPA > 1 doit faire discuter un traitement volontiers plus agressif.

Plus récemment, une amélioration de l'échelle GPA intégrant le type histologique a été mis en place ; il s'agit du score DS-GPA (Diagnosis-Specific-GPA), publié en 2012 par Sperduto. Il permet alors d'identifier quatre groupes de patients avec des durées médianes de survie significativement différentes, variant de 3,1 à 16,7 mois. Ce dernier s'est affiné au fil du temps, proposant ainsi un score adapté à chaque type histologique, aux variations biomoléculaires, notamment dans le cancer du sein, et le cancer broncho-pulmonaire (78,79). L'histologie est un

élément supplémentaire essentiel à prendre en compte, puisque le nombre de métastases cérébrales n'a un impact pronostique significatif seulement dans les CBP, les mélanomes et les cancers du rein, et non dans les cancers du sein et digestifs. Aussi, la présence de métastases extra-cérébrales n'a de valeur pronostique uniquement dans les CBP ; c'est pourquoi un traitement agressif des lésions cérébrales ne doit pas être récusé en cas de progression extra-encéphalique des mélanomes, des cancers du sein, rein, et digestifs.

En considérant plus spécifiquement le CBP, l'index DS-GPA ou "lung GPA" est un score établi à partir d'une série de 3666 CBNPC et de 562 CBPC, dont les données ont été recueillies entre 1985 et 2007. Ce score est dérivé du score GPA en utilisant la survie analysée spécifiquement dans les cancers bronchiques. Les scores GPA et DS-GPA sont utilisés en pratique courante permettant ainsi de faciliter l'estimation de la durée médiane de survie attendue des patients, de mieux orienter les décisions thérapeutiques, mais également de favoriser une meilleure certification dans les essais cliniques (78–80). Les médianes de survie spécifiques des patients présentant des métastases cérébrales de cancer bronchiques varient de 2,7 à 14,8 mois. Ce score est le plus communément admis pour évaluer le pronostic des patients avec des métastases cérébrales d'un cancer bronchique.

Un nouveau score index, le Lung-molGPA score publié en 2017, issu d'une analyse de données de 2186 patient, recueillies entre 2006 et 2014, concerne uniquement les CBNPC, séparés en deux groupes : adénocarcinome et non adénocarcinome. Il ajoute aux facteurs pronostiques classiques (âge, KPS, existence de métastase extracrânienne, nombre de métastases cérébrales) le statut oncogénétique. La présence de mutation de l'EGFR ou d'un réarrangement ALK ajoute 1 point au score total. Ainsi, les patients présentant un adénocarcinome avec un score de 3,5 à 4 (c'est-à-dire avec une mutation de l'EGFR ou un réarrangement ALK) ont une survie plus élevée, pouvant atteindre 46,8 mois. Ce score est donc à privilégier chez ces patients (79).

2. Radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales

Ces données font l'objet de guidelines du Recorad 2016 : chapitre 9 et de l'ANOCEF en 2018 (www.anocef.org/).

2.1 Volume

La métastase cérébrale correspond au volume tumoral macroscopique (appelé GTV pour Gross Tumor Volume) qui doit être délimité sur l'IRM en séquence T1 après injection de gadolinium. Aucune marge n'est en général ajoutée au GTV pour obtenir le volume cible anatomoclinique (appelé CTV pour Clinical Target volume) ; $CTV = GTV + 0 \text{ mm}$.

Pour obtenir le volume cible prévisionnel de traitement (appelé PTV pour Planning Target Volume), des marges pouvant varier de 0 à 2 mm sont ajoutées (81).

En cas d'irradiation post-opératoire, le volume correspond à la cavité post-opératoire pour lequel la SFRO (société française de radiothérapie oncologique) préconise de fusionner le CTV scannographique et IRM, corrigé manuellement au GTV de l'IRM préopératoire. Il comprend alors la cavité opératoire avec la prise de contraste périphérique, mais exclut l'œdème éventuel et le trajet de la voie d'abord. Le $PTV_{\text{cavité opératoire}}$ obtenu correspond alors au $CTV_{\text{cavité opératoire}}$ auquel des marges de 0 à 2 mm sont ajoutées (44).

2.2 Doses et fractionnement

2.2.1 En séance unique

La SFRO émet également une recommandation de prescription de dose en séance unique pour l'utilisation d'un accélérateur linéaire :

- dose prescrite : 20 à 24Gy
- isodose de référence : 70 à 90 %
- dose minimale dans l'isodose d'enveloppe : 14 à 21,6 Gy

2.2.2 Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée

La radiothérapie en condition stéréotaxique fractionnée doit être préconisée dans les situations suivantes :

- métastase > 30 mm de plus grand diamètre, en raison du risque majoré de radionécrose.
- et/ou proximité d'un organe à risque
- et/ ou irradiation antérieure
- et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires)
- s'il n'est pas possible de respecter les contraintes du monofractionnement, en particulier : $V_{12Gy} > 8.5$ cc (82) ou $V_{12Gy} > 7.9$ cc et $V_{10Gy} > 10.5$ cc (83).

La dose doit respecter un équivalent radiobiologique de 40 Gy (en considérant $\alpha/\beta = 12$) (84). Elle est également utilisée pour des métastases < 30 mm sans qu'il n'y ait de données comparatives dans la littérature avec la SRS.

La SFRO préconise la réalisation du schéma suivant :

- dose prescrite : 33 Gy en trois fractions de 11 Gy à j1, j3 et j5
- isodose de référence : 70 %
- dose minimale dans l'isodose d'enveloppe : 23,1 Gy à raison de 7,7 Gy par fraction

Pour les lésions mesurant plus de 3 cm de diamètre, le risque de radionécrose est trop important avec la radiochirurgie en séance unique, c'est pourquoi il est recommandé de réaliser un hypofractionnement dans cette situation. En cas d'irradiation post-opératoire, une irradiation de l'encéphale en totalité ou en conditions stéréotaxiques peuvent être retenues mais aucun protocole n'est validé à l'heure actuelle. La SFRO propose une irradiation en séances multiples selon les mêmes modalités que précédemment.

En cas d'irradiation encéphalique en totalité préalable, une RTS de rattrapage peut être réalisée à condition que le schéma retenu tienne compte des doses délivrées antérieurement aux organes à risque (tronc cérébral, voies optiques, moelle épinière, cochlées) (85).

2.3 Indications

Le référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique, mis à jour en 2021, propose des recommandations concernant la prise en charge des métastases cérébrales (MC) :

En cas de métastase unique, l'exérèse chirurgicale ou la RTS sont les options à privilégier.

Lorsque l'exérèse chirurgicale est retenue, elle doit être suivie d'une RTS du lit opératoire plutôt que l'IPE (86). L'IPE doit rester exceptionnelle et l'épargne hippocampique doit être envisagée si elle est retenue. La RTSH comparativement à la chirurgie suivie de RTSH du lit opératoire, à l'encontre de volumineuses MC (2 – 4 cm) de CBNPC serait équivalente en termes

de contrôle local, avec moins de risque de RN et de diffusion leptoméningée. La chirurgie serait alors à privilégier en cas de métastases symptomatiques avec effet de masse (87).

Pour les situations avec 2 à 4 métastases, la RTS est l'option à privilégier, mais chez des patients en bon état général, PS (0 – 1), l'exérèse chirurgicale suivie d'une RTS du lit opératoire et des autres lésions peut parfois être proposée, a fortiori en cas de lésions symptomatiques. L'IPE est privilégiée chez les patients ne pouvant pas recevoir de RTS.

En cas de multiples localisations (plus de 4 métastases), l'IPE doit être systématiquement discutée, mais la RTS est envisageable notamment en situation métachrone chez des patients en bon état général avec un score lung-molGPA 3 ou 4, permettant de préserver les fonctions cognitives avec un bénéfice survie globale (54). Alors qu'en cas de situation multimétastatique ou de métastases cérébrales synchrones (nombre restant inférieur à 4), le traitement local n'est pas la règle mais se discute au cas par cas. La RTS de chacune des lésions est à privilégier comparativement à la chirurgie. L'exérèse chirurgicale reste possible en cas de métastase cérébrale unique notamment de la fosse postérieure. L'IPE peut également être proposée d'emblée. Lorsque leur nombre est supérieur à 4, avec d'autres sites métastatiques, les données de la littérature ne permettent pas de définir la séquence thérapeutique entre traitement systémique et radiothérapie cérébrale, l'IPE ou la RTS pouvant être réalisées d'emblées en cas de symptômes neurologiques, ou être différées chez les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques (88). En ce qui concerne les traitements systémiques, l'ajout de bevacizumab à une chimiothérapie pourrait améliorer l'efficacité en l'absence de signes neurologique, sans risque supplémentaire (69). L'immunothérapie par anti-PD1 ou anti-PDL1 reste efficace sur les MC et peut être poursuivie en cas de radiothérapie cérébrale.

La présence d'addiction oncogénique est également à prendre en compte. En cas de MC inaugurale avec une mutation de l'EGFR, le traitement local doit être réalisé en premier lieu avant la mise sous Osimertinib, qui est l'ITK de choix (89). La RTS peut être effectuée de

manière concomitante. En cas de réarrangement ALK, au regard de son efficacité au niveau cérébral, l'alectinib doit être initié avant tout traitement local. Le traitement local sera à envisager en cas de progression dans un second temps (11).

2.4 Radiobiologie

La radiobiologie se définit par l'étude des effets des rayonnements ionisants sur le vivant, à 3 niveaux : moléculaire, cellulaire, et tissulaire. Sa compréhension permet d'optimiser les traitements de radiothérapie en améliorant l'effet antitumoral de l'irradiation tout en préservant au maximum les tissus sains adjacents (90).

Le modèle linéaire quadratique (LQ) reste le moyen le plus utile pour le calcul des équivalences de doses dans le traitement des tumeurs par radiothérapie fractionnée conventionnelle (91–94). Cependant, il est remis en question au-delà de 8 Gy par fraction, pour des volumes cibles de très petites tailles (diamètre < 2 cm) et présente ainsi des limites importantes en radiothérapie stéréotaxique. Les concepts radiobiologiques classiques et le modèle LQ ne suffisent donc pas à représenter de manière fiable les effets des radiations ionisantes en transposant un fractionnement conventionnel à de fortes doses par fractions (95).

Les effets des hautes doses par fraction sur le microenvironnement sont toujours en cours d'investigation. Néanmoins, deux types d'effets principaux surviennent de manière plus spécifique aux hautes doses par fraction : les effets vasculaires, et l'amélioration de l'immunité anti-tumorale.

L'apoptose des cellules endothéliales quelques heures après l'irradiation, est responsable de la génération de céramides par le biais de la sphingomyélinase acide (96). La destruction de l'endothélium vasculaire médiée par la voie des céramides est ensuite responsable de la mort des cellules tumorales (97). La destruction de l'endothélium vasculaire va également entraîner

une dégradation de l'environnement intra-tumoral, responsable d'un relargage d'antigènes tumoraux et de cytokines pro-inflammatoires stimulant la réponse immunitaire anti-tumorale (98). Les cellules endothéliales joueraient un rôle important dans le maintien de l'état des cellules souches tumorales. Le rôle de l'apoptose des cellules endothéliales lors des irradiations à hautes doses par fraction pourrait également expliquer sa plus grande efficacité (99).

A ce jour, malgré l'amélioration de connaissances en ce qui concerne les mécanismes de mort cellulaire tumorale, aucun modèle mathématique permettant de réaliser de façon fiable des équivalences pour les hautes doses par fraction n'est retenu (95,100,101). D'autres modèles ont émergés sans qu'aucun ne fasse l'objet d'un consensus : Modèle LQ généralisé, Modèle LQ modifié, Modèle linéaire-quadratique-linéaire (LQL), Universal Survival Curve, Modèle LQ cubique gD3, etc. (102–104).

2.5 Résultats cliniques de la RTS

Les différentes modalités thérapeutiques de prise en charge des métastases cérébrales peuvent être utilisées soit isolément soit de façon combinée. De nombreux essais ont alors comparé les différentes combinaisons.

L'essai mené par le RTOG qui a comparé l'IPE et une radiothérapie en conditions stéréotaxiques à une IPE seule, retrouvait une amélioration du pronostic fonctionnel estimé par l'indice de Karnofsky (IK) pour tous les patients et de la survie pour les patients avec une seule métastase cérébrale (105). Par la suite, des études ont comparé la radiothérapie en conditions stéréotaxiques associée ou non à l'IPE chez des patients présentant une à quatre métastases. L'équipe d'Aoyama et al. avait notamment mis en évidence un taux de contrôle local supérieurs dans le bras traité par SRS et IPE comparativement au bras SRS seul (88,7% versus 72,5% à 1 an, respectivement), avec cependant un survie globale non significativement meilleure (7,5

mois versus 8,0 mois, $p = 0.42$, respectivement) (106). Un essai relativement similaire réalisé par Chang et al. avait retrouvé un excès de trouble de la mémoire dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une IPE (42).

D'autres essais sont venus confirmer que l'IPE en complément d'un traitement local (SRS ou chirurgie) apporte un meilleur contrôle local sans pour autant améliorer la survie globale, associé à un impact négatif sur la fonction cognitive des patients (107,108).

Bien que l'apparition de nouvelles métastases soit réduite avec la réalisation d'une IPE, cette dernière ne prévient malheureusement pas l'apparition de métastases à distance comme le suggère l'étude prospective randomisée de l'EORTC 22,952–26,001 qui a montré des récurrences à distance après SRS à 2 ans de l'ordre de 33% (107). La fréquence des récurrences à distance doit faire privilégier la SRS en traitement de rattrapage, avec pour avantage de pouvoir être répétée contrairement à l'IPE (109,110).

En cas d'exérèse neurochirurgicale retenue, étant donné la toxicité neurocognitive engendrée par l'IPE, le risque élevé de rechute locale et l'efficacité de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, l'utilisation de la RTS en complément unique de l'exérèse chirurgicale est préconisée.

Néanmoins, récemment, Minniti et al. ont évalué la RTHS seule versus la chirurgie suivie de RTSH du lit opératoire, à l'encontre de volumineuses MC (2 – 4 cm) de CBNPC. Les résultats révélaient un taux de contrôle local équivalent, avec moins de risque de RN et de diffusion leptoméningée. La chirurgie serait alors à privilégier en cas de métastases symptomatiques avec effet de masse (87).

2.6 Toxicités

2.6.1 Radionécrose

❖ Phénomènes physiopathologiques de la radionécrose

La radiothérapie stéréotaxique peut cependant être responsable de processus inflammatoires et nécrotiques se traduisant par des prises de contraste, d'œdème avec effet de masse, qu'il est très difficile de différencier d'une récurrence ou d'une poursuite évolutive.

Plusieurs facteurs de risques de radionécrose sont décrits, comme le faible nombre de fraction, l'étalement du traitement, la combinaison avec une chimiothérapie, la durée de survie, l'âge ; mais les facteurs les plus importants dans le cadre de la radiothérapie stéréotaxique sont la dose d'irradiation totale, le volume irradié, une irradiation antérieure et le sexe masculin (82,111). Bien que les mécanismes physiopathologiques de la radionécrose ne soient pas encore complètement compris, on observe quelques mois à années après la fin de la radiothérapie une atteinte vasculaire dans un premier temps, suivie de la survenue de lésions gliales et neuronales. Une fois présente, ces lésions sont irréversibles et progressives.

La phase vasculaire se traduit par un œdème vasogénique, suivie d'une hyalinisation responsable d'un épaississement de la paroi vasculaire avec thrombi pariétaux jusqu'à une nécrose fibrinoïde pariétale responsable d'une nécrose tissulaire (112,113). Ce déséquilibre pourrait contribuer à l'œdème cytotoxique secondaire qui conduit à la nécrose tissulaire. Les oligodendrocytes sont très radiosensibles et leur destruction est responsable d'une démyélinisation. Les lésions touchent alors essentiellement la substance blanche, alors que le cortex est en partie épargné (114).

❖ Caractéristiques iconographiques

Différencier reprise évolutive et radionécrose est difficile. On note à l'IRM une augmentation de la prise de contraste en couronne en séquence T1 après injection de gadolinium et un œdème important en séquence FLAIR. A l'heure actuelle, il n'existe pas de critère morphologique permettant de faire la différence avec certitude entre radionécrose et récurrence.

L'examen clinique garde une place importante puisque classiquement, l'absence de symptôme serait en faveur d'une radionécrose (115).

Au cours de la surveillance de métastases cérébrales par IRM, une augmentation modérée du volume lésionnel est possible, par contre si elle est importante, elle est en faveur d'une récurrence.

Dans un tiers des cas, il est possible d'observer une augmentation transitoire de 20% du volume préthérapeutique dès 6 semaines et jusqu'à 15 mois post traitement (phénomène plus fréquent chez les hommes et en cas de volumineuse tumeur). Les variations de volumes post-thérapeutiques des métastases sont fonction de la radiosensibilité de la lésion primitive. En effet, les tumeurs radiosensibles (broncho-pulmonaire, mammaire, ou colique) ont une augmentation de volume transitoire (maximale entre 12 et 18 mois après radiothérapie) alors que le volume des métastases des tumeurs non radiosensibles reste relativement stable (116,117).

Une concordance des limites lésionnelles entre les séquences T2 et T1 gadolinium (absence de mismatch T1/T2) est en faveur d'une récurrence métastatique (dans cette étude qualitative de Kano et al. la sensibilité du « mismatch T1/T2 » était de 83 % et la spécificité de 91 %) (118).

Les aspects morphologiques de la prise de contraste (irrégulière, annulaire, nodulaire ou l'aspect de « poivron coupé ») ne permettent pas d'orienter le diagnostic (119).

Ces séquences conventionnelles doivent être complétées par des techniques avancées (perfusion, spectroscopie, diffusion) dont l'interprétation reste délicate compte tenu de l'hétérogénéité tissulaire des lésions de radionécrose et de l'association fréquente à du tissu tumoral évolutif. L'analyse de l'imagerie de perfusion est basée sur le rCBV (relative cerebral blood volume), et le PSR (percentage signal recovery) (119–122). Une augmentation du rCBV est en faveur d'une récurrence métastatique (cut-off variant de 1,52 à 2,1 selon les études), avec une sensibilité et une spécificité pouvant atteindre 95% et 100% respectivement (119,121). Le pourcentage relatif de récupération du signal (PRS) est significativement plus bas dans les récurrences tumorales : valeur seuil de PRS à 76,3 % en faveur de lésion de radionécrose avec une sensibilité de 95,65 % et spécificité de 100 % (120). La technique de spectroscopie a également été évaluée par l'équipe de Huang et de Chernov qui retrouvait une faible sensibilité (30 et 50% respectivement) et une spécificité de 100% (119,123).

En plus de l'IRM, les explorations scintigraphiques se sont développées, avec pour exemple le traceur 18F-fluorodéoxyglucose (18-FDG) dont le rationnel est un métabolisme tumoral augmenté et diminué en cas de radionécrose. La sensibilité diagnostique de la TEP au 18-FDG était alors de 75 % et sa spécificité de 80 % (124). D'autres traceurs peuvent être utilisés en TEP comme les acides aminés (méthionine, tyrosine, choline) et les nucléosides (fluorothymidine) qui ont été testés avec une excellente sensibilité (95—100 %) et spécificité (80—100 %) (125).

❖ Modalités de prise en charge

La prise en charge thérapeutique des radionécroses est limitée, il n'existe pas de traitement médical curatif de la radionécrose. Un traitement par corticoïde est introduit dans un premier temps pour réduire l'œdème et l'inflammation.

Dans un second temps, le bevacizumab (Avastin®) anticorps monoclonal humanisé, permet de réduire les lésions de radionécrose avec une bonne tolérance, via son activité anti-angiogénique (126–128). De par son activité anti-tumorale, son utilisation est également possible en cas de diagnostic incertain entre radionécrose et récurrence tumorale (129). La pentoxifylline fait également partie du traitement de référence.

La chirurgie peut être nécessaire lorsque la masse est symptomatique ou en cas de doute diagnostique sur des lésions situées en zone non fonctionnelle (130).

2.6.2 Œdème cérébral

Souvent présent au moment du diagnostic, il nécessite la mise en place d'une corticothérapie. Il peut être asymptomatique ou responsable d'une HTIC, ou d'un déficit neurologique. Les facteurs prédictifs reconnus de majoration de l'œdème cérébral après SRS sont classiquement le type histologique (rein et mélanome), un score RPA à III, et un antécédent d'IPE (131). Une taille tumorale > 3 cm ne serait pas un facteur majorant les risques d'œdème cérébral après le traitement par SRS (132).

2.6.3 Hémorragies

Les métastases cérébrales de mélanome ont une propension à l'hémorragie spontanée. Des remaniements hémorragiques sont également retrouvés dans le choriocarcinome, de cancer du rein et de la thyroïde. Les patients qui présentaient des métastases hémorragiques de mélanome avant SRS semblent avoir un pronostic plus défavorable après SRS que les patients présentant des métastases non hémorragiques.

Il est également décrit qu' un saignement intra-tumoral après SRS surviendrait dans près de 15% des cas (133).

2.7 Surveillance

Selon les études, le contrôle local à un an varie de 79% à 93%, notamment en raison des diverses techniques et dispositifs utilisés, ainsi que de la variabilité des définitions de contrôle local et de radionécrose (134–138). Cependant, même si la survie globale n'est pas améliorée avec une IPE préalable, les récurrences locales surviennent de façon significativement plus importante lorsqu'elle n'est pas réalisée, avec pour conséquence un traitement de rattrapage plus fréquent (106).

En terme de toxicité, la complication tardive la plus courante de la SRS est la radionécrose, dont l'incidence varie de 2 à 22%, et survient généralement entre six mois et plusieurs années après le traitement (83,107,115,139,140). Le taux de radionécrose symptomatique est estimé à 7,4% (variant selon les études de 0 à 16%) (134). En situation post-opératoire, les taux rapportés de nécrose radique varient de 4 à 18 % (141–144).

Ainsi, il est indispensable d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques par un examen clinique et une IRM tous les 3 mois pendant au moins un an après traitement de métastases cérébrales.

Les IRM utilisées au cours de la surveillance doivent être de même niveau de champ magnétique, et selon les mêmes modalités de réalisation, et dans l'idéal, interprétées par le même spécialiste..

Etude: Local control and radionecrosis of brain metastases from non-small cell lung cancer treated by hypofractionated stereotactic radiotherapy: Evaluation of predictive factors.

Brice Leyrat^a, Toufic Khalil^d, Jean-Jacques Lemaire^d, Ioana Molnar^c, Véronique Dedieu^b, Guillaume Dupic^a, Aurélie Bellière^a, Michel Lapeyre^a, Pierre Verrelle^a, Julian Biau^a

^a Department of Radiation Oncology, Jean Perrin Center, Clermont-Ferrand, France

^b Department of Medical Physics, Jean Perrin Center, Clermont-Ferrand, France

^c Department of Medical Statistics, Jean Perrin Center, Clermont-Ferrand, France

^d Department of Neurosurgery, Clermont-Ferrand Hospital, Clermont-Ferrand, 63003, France

1. Introduction

Brain metastases are the most common intracranial tumors in adults, accounting for well over half of all brain tumors. They occur in 20-40% of people during the course of their disease (1,2). Although all cancers can give brain metastases (BM), two thirds of them come from bronchopulmonary cancer, breast cancer or melanoma. Lung cancer is the leading cause of brain metastases, accounting for 30-50% of cases and is associated with poor prognosis (13,19,145). Brain metastases are generally more frequent in adenocarcinomas than in squamous cell carcinomas (8). Approximately 15% of inaugural BM are discovered at diagnosis, this rate rises to 38% in NSCLC with ALK rearrangement and is also high in case of EGFR mutation (10–12).

Whole brain radiotherapy (WBRT), for a long time the reference for local control and symptomatic treatment of brain metastases, has been questioned in recent years because of the lack of survival gain and the risk of cognitive impairment. Over time, stereotactic radiotherapy which includes stereotactic radiosurgery (SRS) and multifraction stereotactic radiotherapy

(MF-SRS) has become a standard treatment for suitable patients with brain metastases by delivering a lower dose to the healthy brain, with a high rate of local control and fewer side effects (146).

Stereotactic radiotherapy can be responsible for inflammatory and necrotic processes resulting in contrast, edema with a mass effect that is very difficult to distinguish from a recurrence or a progression of the disease, which can be asymptomatic or affecting quality of life. The reported incidence of radionecrosis (RN) varies from 2% to 22% and usually occur from six weeks up to 15 months from SRT but can occur years later (107,115,139,147).

Although the pathophysiological mechanisms of radionecrosis are not yet completely understood, it is accepted that an initial vascular phase results in vasogenic edema, followed by a hyalinization responsible for thickening of the vessel wall with parietal thrombi until parietal fibrinoid necrosis leading to tissue necrosis (112,113). This imbalance could contribute the secondary cytotoxic edema that leads to tissue necrosis. Oligodendrocytes are very radiosensitive, and their destruction is responsible for demyelination that is why the lesions mainly affect the white matter, while the cortex is partly spared (114).

The advantage of MF-SRT schedule (3-5 fractions) compared to SF-SRS is to reduce the incidence of late radiation induced toxicity while maintaining high Local Control (LC) rates and is preferred for lesions > 2 cm or localised in critical regions.

In addition to the important heterogeneity of reported fractionation schedules and dosimetric parameters in the literature, few data are available about MF-SRT compared with SRS, making difficult to collect consensus data.

Dosimetric criteria of RN currently assessed for many years are the total delivered dose and fractionation, the volume of the irradiated lesion, and the irradiated volume of healthy brain receiving the specific dose (148–150).

After a systematic review of the literature, it is suggested that $V_{23.1}$, V_{21} , and V_{18} are considered as the main predictive independent risk factors of RN in three-fractionated schedules whose aim is to meet the following dose-constraints for healthy brain (135,151).

Nevertheless, few studies have specifically examined LC, RN and predictive factors dedicated to brain metastasis from NSCLC series.

The purpose of this study was to assess LC and brain RN rate and identify predictive factors in a retrospective serie of 101 unresected brain metastases from NSCLC treated with Linac-based MF-SRT.

2. Materials and methods

2.1 Population and metastasis characteristics

Between May 2012 and January 2020, 101 unresected brain metastases from a histologically confirmed NSCLC of 87 patients older than 18 years underwent multifraction stereotactic radiotherapy (MF-SRT, 3 fractions) in our institution and were included in our study.

Previous whole brain radiotherapy (WBRT) was authorized. Patients presenting a tumor other than NSCLC, tumor size < 1 cm, brainstem metastases, prior surgery were excluded.

This study was approved by CECIC Rhône-Alpes-Auvergne on 25 September 2020.

All characteristics of the 87 patients and the 101 brain metastases from NSCLC are reported in the table 1. Treatment characteristics are reported in table 2.

The median patient age was 63,1 (range from 36.5 to 84.8). Population of the study was most commonly composed by male (67.8%), remaining in good general state with a performance status ≤ 1 (87.3%), and most of the time treated for a single (62.1%) or two (in 19.5% of cases) brain metastasis, with no prior WBRT (75%). Every patient presented a NSCLC, with the most

frequent histology was adenocarcinoma (82.2%), followed by squamous cell carcinoma (15.8%). Nineteen patients (18,8%) presented a mutation, of which the most frequent was KRAS (68.4% of them); other mutations have been described: EGFR (2/19), ALK (2/19), cMET (1/19), and BRCA (1/19).

In 59.8% of patients, the systemic therapy was provided at the time of brain SRT.

Systemic treatments were mono-chemotherapy in 34.6% of patients (18/52), chemotherapy in combination with platinum doublet in 29.6% (14/52). One patient received an association Paclitaxel-bevacizumab. In 23% of cases (12/52), systemic treatments were targeted therapies: Erlotinib, a first generation TKI (7/52); Osimertinib, a third-generation TKI (1/52); Alectinib, ALK-inhibitor (1/52), Bevacizumab, anti-VEGF antibody (2/52), which one was in association with paclitaxel, and Olaparib, PARP inhibitor (1/52). Seventeen percent of patients (9/52) received immunotherapy such as Pembrolizumab (3/52), Nivolumab (4/52), Atezolizumab (2/52).

Mean maximum-diameter of brain metastasis was 24.5 mm (min-max: 10-46). Twenty-two percent (23/101) were smaller than 20 mm, and 13% (13/101) were larger than 30 mm.

2.2 Treatment specifications

Treatment planning CT images were acquired with a 1.25 mm slice thickness and fused with the dosimetric magnetic resonance imaging (MRI) sequences of interest using Iplan®, version 4.1 (Brainlab). MRI included 3 sequences especially a FLAIR 3D MRI sequence, a T1 3D MPRAGE MRI sequence with contrast agent, and a T1 EG.

During dosimetric scan and radiotherapy session, patients were immobilized without invasive procedure, using a thermoplastic mask (frameless) coupled with a localizer box (Brainlab) and repositioned with an integrated ExacTrac X-ray 6D system1 (BrainLAB AG, Feldkirchen, Germany) which has the ability for pretreatment positioning.

The target volume was identified on the fused CT et MRI, and the gross tumor volume (GTV) was generated on the post-gadolinium contrast-enhanced T1-weighted MRI sequence. Clinical Target Volume (CTV) definition was identical to the GTV and planning target volume (PTV) was defined as a 2 mm three-dimensional expansion around the GTV. GTV and PTV mean volume were 5.75 cc (min – max: 0.16 – 26.4) and 10.18 cc (min – max: 0.73 – 39.33), respectively. Organs at risk (OARs) delineated were cranial cavity, healthy brain (entire cranial cavity - GTV), brainstem, optic nerves, chiasma, eyeballs, lenses, cochlea, with no margin. For all patients, irradiation was performed with a 6 MV photon beam from a linear accelerator (NovalisTx®), equipped with a high definition MultiLeaf Collimator (HD MLC 120) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA and Brainlab, Munich, Germany).

Two radiotherapy methods were used over two periods. From May 2012 to February 2016, dynamic arcs therapy (with 4-5 non coplanar arcs) was used. Dose prescribed was 33 Gy to the isocentre and 23.1 Gy (70%) at the envelope covering the PTV, delivered in 3 fractions.

VMAT (volumetric modulated arc therapy), using one full coplanar arc and three partial non-coplanar arcs spaced by 45°, was used from March 2017 to January 2020. The prescribed dose was 33 Gy for the GTV and 23,1 Gy (70% isodose) for the PTV delivered in 3 fractions, corresponding in practice to a prescribed dose to the 70 % isodose line to achieve 99% target coverage of the PTV (152). Delineation and dose prescription corresponded to French national recommendations (44). Radiotherapy was delivered every other day. In case of proximity with OARs, prescribed dose could be adjusted to meet doses constraint (153). Concerning Treatment Planning Systems (TPS) for DynArc, final calculations were performed using Iplan® TPS, version 4.1 (Brainlab), using a pencil-beam algorithm with a spatial resolution of 2.5 mm.

For VMAT, final calculations were performed using the AAA algorithm on Eclipse® TPS version 13.5 (Varian Medical Systems). The arc optimization algorithm, the Progressive Resolution Optimizer used in Rapidarc®, optimized leaf position, dose rate, and gantry speed.

Patients received a rapidly decreasing dose of oral corticosteroid before the start of the treatment to prevent brain edema.

2.3 Follow-up

Follow-up included MRI (including T1 Gadolinium sequences with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced [DSC] perfusion), coupled a clinical examination every 3 months. Treatment related-toxicities such as radionecrosis, edema and hemorrhages were recorded using the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0.

Local control failure was defined by a recurrence in the previously irradiated volume, characterized as an increasing contrast-enhanced T1-weighted images in at least 2 subsequent MRI results associated with either a relative cerebral blood volume (CBV) > 2.0 at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion images (calculated for each lesion by the ratio of the tumor CBV on the mean CBV value of normal white matter) or a maximum lesion to maximum background uptake ratio (SUVLmax/Bkgrmax) > 1.59 at F-DOPA PET-CT. Radionecrosis was defined by a stable or shrinking lesions over a 6-month period associated with a rCBV < 2.0 in perfusion images, or a SUVLmax/Bkgrmax < 1.59 , or on the basis of histologic findings after brain metastasectomy (154).

Last follow-up was defined as the date of death or the date of the last consultation with a cerebral IRM during the period of the study that ended November 2020. The median follow-up was 12.5 month (min – max (0 – 90)). Overall survival (OS) was defined as the time between the last session of MF-SRS and patient's death.

2.4 Statistical analysis

Radionecrosis and local control rates, progression-free survival, and overall survival were estimated from the end of SRT using the Kaplan-Meier method calculated. Then the log-rank test was performed to compare survival curves. To avoid the risk of overestimating radionecrosis, we also applied a cumulative incidence analysis by considering death as a concurrent risk to the occurrence of radionecrosis (competing risk analysis) to obtain the actual risk. Predictive factors for local control, overall survival, and time to radionecrosis are investigated using univariate and multivariate Cox regression models.

A p-value < 0.05 was considered indicative of a statistically significant difference.

Concerning LC, the following factors were assessed in the univariate analysis: histological type, presence or absence of a mutation, presence or absence of a systemic treatment at the time of brain SRS, prior WBRT, GTV volume, PTV volume, largest diameter, location (cerebellum, cerebellum-temporal, or others), laterality (right or left), depth, overall treatment time, doses delivered to GTV and PTV (D_{\min} , $D_{98\%}$, D_{mean} , D_{\max}), V70% PTV (V70% is the volume of the structure receiving a dose $\geq 70\%$ prescribed dose, i.e. prescription isodose), radiotherapy technique (non-coplanar dynamic arc therapies or VMAT).

For the OS, same factors were analyzed in the univariate analysis, added to age, gender, comorbidities (diabetes, dyslipidemia, high blood pressure) performance status, prognostic scores (SIR, RPA, GPA, DS-GPA, lung-mol GPA), and number of brain metastasis.

Concerning radionecrosis, the following factors were included: Age, gender, comorbidities (high blood pressure, diabetes, dyslipidemia), presence or absence of a systemic treatment at the time of brain SRS, prior WBRT, GTV volume, PTV volume, largest diameter, localization (cerebellum, cerebellum-temporal or others), depth, overall treatment time, radiotherapy technique (non-coplanar dynamic arcs therapy or VMAT) and doses delivered to healthy brain

parenchyma (brain - GTV): $V_{23.1\text{Gy}}$, $V_{21\text{Gy}}$, $V_{18\text{Gy}}$, $V_{14\text{Gy}}$, $V_{10\text{Gy}}$, $V_{5\text{Gy}}$ (definition : $V_x\text{Gy}$ (cc) is the volume of the structure receiving a dose $\geq x$ Gy).

All variables with a p-value < 0.1 in the univariate analysis were selected and LASSO penalty was applied to obtain a multivariate regression model.

Moreover, when significant linear correlation was found, a ROC (Receiver Operating Characteristics) curve was performed, to identify the optimal threshold-value. Then, Kaplan-Meier curves of the two populations were estimated and compared using long-rank test. These two groups obtained with the best threshold were compared using Fisher's exact test for categorical variables and the Wilcoxon-Mann-Whitney for continuous variable. Statistical analysis were performed using the R software, version 4.1.0 (R-Project, GNU GPL, <http://cran.r-project.org/>).

3. Results

3.1 Local control

Local control (LC) at 6, 12 and 24 months were respectively 95%, 87% and 79,9% (Figure 1A). In univariate analysis, predictive factors of better LC were other location than cerebellar (HR = 0.282, CI 95% = 0.086 – 0.926, $p = 0.047$), other location than cerebellar-temporal (HR = 0.230, CI 95% = 0.067 – 0.795, $p = 0.017$), higher GTV D_{\min} (HR = 0.774 CI 95% = 0.676 – 0.887, $p = 0.002$), higher GTV $D_{98\%}$ (HR = 0.781 0.684 – 0.892, $p = 0.003$), higher GTV D_{mean} (HR = 0.725, CI 95% = 0.540 – 0.973, $p = 0.049$), higher $V_{70\%}$ PTV (HR = 0.835, CI 95% = 0.750 – 0.929, $p = 0.01$); no prior WBRT (HR= 3.625, CI 95% = 1.098 – 11.970, $p = 0.37$), lower PTV volume (HR = 1.073, CI 95% = 1.005 – 1.145, $p = 0.045$), and lower maximum diameter (HR = 1.100, CI 95% = 1.031 – 1.174, $p = 0.006$).

In multivariate analysis, higher GTV D_{\min} (HR = 0.822, CI 95% = 0.706 – 0.957, $p = 0.012$), lower maximum diameter (HR = 1.124, CI 95% = 1.044 – 1.210, $p = 0.002$) and other location than cerebellar-temporal (other location: HR = 0.215, CI 95% = 0.051 – 0.914, $p = 0.037$) remained significant factor of predictive LC.

Histology type, the presence of a mutation, systemic treatment were not predictive factors of LC whether in univariate analysis or multivariate analysis.

Concerning GTV D_{\min} , we identified a discriminant threshold-value of 27.4 Gy (AUC= 0.69, CI 95% = 0.49 – 0.87), using ROC curve. The 1-year LC was 97.1% versus 73.1% for GTV $D_{\min} \geq 27.4$ Gy and GTV $D_{\min} < 27.4$ Gy respectively ($p = 0.002$) (Figure 2A and 2B).

3.2 Radionecrosis and other toxicities

Brain radionecrosis was the main adverse event observed and concerned 19,4% of cases, and symptomatic RN was described in 5.9% of cases. Considering death for competing risk with the occurrence of radionecrosis, the 6-month, 1-year and 2-year actual risk of RN were 6.3%, 15.4%, 18.1% respectively (Figure 3). Predictive factors of RN found in univariate analysis were high blood pressure (HR = 3.126, CI 95% = 1.210 – 8.077, $p = 0.017$), and dyslipidemia (HR = 3.614, CI 95% = 1.429 – 9.137, $p = 0.009$). Dyslipidemia was the only significant predictive factor of RN in multivariate analysis (HR = 3.436, CI 95% = 1.140 – 10.355, $p = 0.028$) and in competing risk model (HR = 2.69, CI 95% = 1.076 – 6.72, $p = 0.03$).

We reported the following mean volumes of healthy brain (brain - GTV): $V_{23.1\text{Gy}}$, $V_{21\text{Gy}}$, $V_{18\text{Gy}}$, $V_{14\text{Gy}}$, $V_{10\text{Gy}}$ and $V_{5\text{Gy}}$ which were 6.43 cc, 8.02 cc, 10.76 cc, 16.64 cc, 28.38 cc, 76.86 cc respectively. There were none dosimetric predictive factors of RN whether in univariate analysis or multivariate analysis.

Other symptoms monitored during and with the waning of SRT were hemorrhage, neurological deficit, intra-cranial hypertension and epilepsy, in 7%, 8%, 4% and 2% of cases, respectively.

3.3 Survival

Progression-free survival (PFS) at 6 months, 1 year, and 2 years was 67,9%, 40,9%, and 17,4% respectively. Median PFS was 10 months (Figure 1B).

Overall survival (OS) at 6 months, 1 year, and 2 years was 80,8%, 56,7%, and 34,1% respectively (Figure 1C). Median OS was 14 months. In univariate analysis, significant prognostic of OS were higher age (HR = 1.035, CI95% = 1.004 – 1.066, p = 0.024), poorer PS status (1.423, CI95% 0.805 – 2.515, p = 0.215), higher SIR score (HR = 0.661, CI95% = 0.537 – 0.813, p < 0.001), higher GPA score (HR = 0.493, CI95% = 0.333 – 0.731, p = 0.001), higher DS-GPA score (HR = 0.669, CI95% = 0.507 – 0.883, p = 0.008), higher lung mol-GPA (HR = 0.483 , CI95% = 0.315 – 0.743, p = 0.001) and presence of mutation (HR = 0.500, CI95% = 0.244 – 1.022, p = 0.041). In multivariate analysis, a higher SIR, GPA, and lung-mol GPA score remained significant prognostic factor of OS.

4. Discussion

In our retrospective series, we reported 101 unresected brain metastasis from NSCLC, < 5 cm, in 87 patients, treated by MF-SRT in 3 fractions according to French recommendations (44).

Lung cancer is the main etiology of brain metastasis but in most studies assessing brain RN or LC, primitive cancers were heterogenous with various fractionations (83,134,135,155,156). Only one recent trial conducted by Minniti et al. compared effectiveness of multi-fraction stereotactic radiosurgery for surgically resected or intact large brain metastases from NSCLC (87). That is why we focused on brain metastasis from NSCLC. Our results remained in agreement with previous studies in terms of LC, RN, and OS.

LC for unresected NSCLC large brain metastasis at 6 months, 1 year and 2 years was 95%, 87% and 79.9% respectively, which is equivalent compared to many series assessing LC of brain metastasis after SRT. For instance, Lehrer et al recently reported in an international meta-analysis evaluating MF-SRT versus SF-SRT. In MF-SRT, the 1-year LC of 92.9% and 79.2% for 2-3 cm and > 3 cm brain metastasis, respectively, which were satisfactory result compared to single fraction SRS, with relative reduction of radionecrosis (134). Garsa et al reported in 2014 predictive factors of individual tumor LC after SRT for NSCLC brain metastases which the estimated local control at 12 months was 74%. However, in this trial all patients were treated by Gamma Knife single-fraction SRS and the median prescription dose was 20 Gy (range, 14-24 Gy). Cerebellar tumor location, larger tumor volume, and lower conformity index were significant independent predictors of local failure. The adjusted 1-year local control rate for cerebellar lesions was 60%, compared with 77% for supratentorial lesions (controlling for tumor volume and conformality index), what support our results since we found in our study that cerebellar and cerebellar-temporal location were a pejorative predictive factor of local

control in univariate analysis, and cerebellar-temporal location in multivariate analysis (157). Vogelbaum et al, in an analysis of 202 patients composed of multiple types of metastatic malignancies treated with SRS, did not find any difference between the infratentorial and supratentorial metastasis (158). We also reported that maximum diameter (HR = 1.124, CI 95% = 1.044 – 1.210, p = 0.002) was associated with a pejorative prognostic LC. Minniti et al compared in 2019 effectiveness of multi-fraction stereotactic radiosurgery for surgically resected or intact large brain metastases from NSCLC. In the group treated by MF-SRS alone, LC was 96% (CI 95%, 90 – 100%) at 6 months and 92% (CI 95%, 85 – 99%) at 12 months, which is quite similar to our results (87).

Furthermore, one of the interests of our study was to report dosimetric predictive factor of LC and characterize a minimum dose delivered to the GTV, regarding a specific malignancy metastasis most found in the brain: NSCLC. Until 2020, only one review conducted by Wiggensraad et al. reported in 2011 a dose-effect relation in SRT with a minimum total dose prescribed. In this study, dose was prescribed through SF-SRS on brain metastasis corresponded to various histologies. Six-month local control rates were higher than 80% in almost all the series irrespective of dose, and at 12 months higher than 80%, higher than 60% and lower than 50% with single doses of ≥ 21 Gy, ≥ 18 Gy and ≤ 15 Gy, respectively, and 70% or higher with fractionated SRT. More specifically, using the linear-quadratic-cubic model, with an α/β of 12Gy, SRT applied with a BED₁₂ of at least 40 Gy, 12-month local-control rates of 70% and higher was found. A BED₁₂ value of 40 Gy have been translated into a single fraction of 20 Gy, 2 fractions of 11.6 Gy (23.2/2f) or 3 fractions of 8.5 Gy (25.5 Gy/3f). Nevertheless, results are difficult to apply due to definition of PTV margin varying from 0 to 2 mm, leading to a varying dose in the GTV, whereas GTV is always delineated as the same (84). To overcome this limitation, Dupic et al published in 2020 a study which focused on the minimum or near-minimum BED₁₂ delivered to the GTV (GTV D_{98%}) and not the marginal BED₁₂ prescribed to

the PTV influenced by the use of margins, SRT techniques unlike. Therefore, this study demonstrated that a GTV $D_{98\%}$ higher than 29 Gy in 3 fractions (corresponding to a GTV $BED_{12,98\%} \geq 52.4$ Gy) as a strong reproducible significant predictive factor of local control in MF-SRT for brain metastases whatever the histology (155). In our study, we identified a GTV D_{\min} threshold of 27.4 Gy in three fractions corresponding to a GTV BED_{\min} of 48.2 Gy using the linear quadratic model. This threshold divided population in two groups (33 and 54 for GTV $D_{\min} < 27.4$ Gy and GTV $D_{\min} \geq 27.4$ Gy respectively). The 1-year LC was significantly improved when GTV $D_{\min} \geq 27.4$ Gy (97.1% versus 73.1%, $p = 0.013$). The median was not reached in GTV $D_{\min} \geq 27.4$ Gy, whereas that was 43 months in GTV $D_{\min} < 27.4$ Gy. More investigations should be necessary to conclude to the real impact of GTV D_{\min} threshold. Despite GTV $D_{98\%}$ did not remained as significant predictive factor of LC in multivariate analysis, a discriminant threshold of 29 Gy had been identified with higher 1-year LC for GTV $D_{98\%} \geq 29$ Gy than for GTV $D_{98\%} < 29$ Gy (95.7% vs 71.2% respectively, $p = 0.006$).

Dosimetric data collected for each brain metastasis from NSCLC is not sufficient on its own to explain local control. Another important factor for LC is the choice of systemic treatment. Indeed, the chosen agent must be effective against the primary cancer, but also be able to cross the blood-brain barrier. It is systematically discussed before local treatment. Even if most chemotherapies do not easily pass the blood-brain barrier, the anarchic neo-angiogenesis of brain metastases, responsible for an alteration of the blood-brain barrier, makes the diffusion of some cytotoxic agents possible. For example, platinum-based chemotherapies induce equivalent cerebral and extra-cerebral response rates, usually between 30 and 50% (64). Tumors with high PDL1 expression ($\geq 50\%$) are accessible to pembrolizumab in first line (159). Other immunotherapies such as Nivolumab or Atezolizumab may be used with brain response rates and satisfactory safety of use. Mutations are often present in adenocarcinoma, and enabled the development of innovative targeted therapies, essentially TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) for

EGFR mutations or ALK gene rearrangement. Osimertinib is the preferred drug in case of EGFR mutations due to a better penetration in the central nervous system compared to 2nd generation TKI, and a better control of brain metastases (160). A clear decrease in brain progression with alectinib versus crizotinib: 12% versus 45%, (cause-specific hazard ratio 0.16, $p < 0.001$), associated with an intrabrain response rate of 88% for alectinib versus 50% for crizotinib was observed in ALEX study (11). In our study, systemic treatment concerned 60% of patients: chemotherapy (63%), Avastin (5.7%), targeted therapies (19.2%): Erlotinib (13.5%), Alectinib (1.9%), Olaparib (1.9%), immunotherapy (15.3%). Diverse treatments were administered, and do not lead to any conclusions about the association with LC.

Radionecrosis is the most common adverse event of SRT, but its physiopathology is poorly understood. Several risk factors have been described, including the total dose of radiotherapy delivered, tumor volume, fractionation (low number of fractions), healthy brain parenchyma and previous irradiation. Other factors are mentioned such as the spread of the treatment, infratentorial location, the combination with chemotherapy (82,83,111,135,148,156,161,162).

In our study, RN was observed in 19.4% at the end of the follow-up, and 1-year actual RN risk rate was 15.4 %, which is consistent to the results reported in the literature (87,106,107,139,147).

Among RN cases, symptoms were observed in 5.9%. All patients were treated with MF-SRS, given it is now proved that MF-SRS has to be preferred to SRS for large brain metastasis to reduce the risk of radionecrosis, while maintaining or improving LC (134). Healthy brain receiving high dose, especially $V_{23.1Gy}$, V_{21Gy} and V_{18Gy} , is an important predictive factor of RN in MF-SRS treated in 3 fractions (135,155,163,164). In MF-SRS (3 fractions), the most significant prognostic factor reported to date for RN is the brain volume receiving high doses: $V_{23.1Gy} \geq 5$ cc (163), $V_{21Gy} \geq 20.9$ cc (164) and $V_{18Gy} \geq 30.2$ cc (135). No dosimetric factors in our study were independent predictive factors of RN in univariate or multivariate

analysis, probably because of the limitation of healthy brain parenchyma (mean V23.1Gy, V21Gy and V18Gy of 6.4 cc, 8.0 cc and 10.8 cc respectively, which are globally lower than the previous published thresholds). Dyslipidemia was the only significant predictive factor of RN in multivariate analysis (HR = 3.436, CI 95% = 1.140 – 10.355, p = 0.028) and competing risk model (HR = 2.69, CI 95% = 1.076 – 6.72, p = 0.03) in our study. To date, no data in the literature have been reported showing an association between dyslipidemia and RN. Disorders of the microvascularization caused by dyslipidemia may partially explain this results, nevertheless high blood pressure and diabetes, also responsible of microangiopathy, did not appear as predictive factor of RN. More investigation are necessary to conclude.

5. Conclusion

In conclusion, MF-SRT according to French recommendation (i.e 3x7.7Gy at the envelope, corresponding to isodose 70%, with PTV=GTV+2mm) of brain metastasis from NSCLC enables obtaining high LC rates with few RN. LC, RN and OS rates we reported in this retrospective series of brain metastasis from NSCLC are consistent with results observed in series with heterogenous primitive tumors.

GTV D_{\min} remained a predictive factor of better LC in NSCLC brain metastasis with a threshold of $GTV D_{\min} \geq 27.4$ Gy.

No dosimetric predictive factors of RN were found in this study. However, dyslipidemia was identified as a potential predictive factor of radionecrosis, which may be explained by microvascular disorders. Further studies are needed to explore this hypothesis.



Conclusion

La RTSH (en 3x7.7Gy en enveloppe, isodose 70%) des MC de CBNPC donne des taux de contrôle locaux élevés avec peu de radionécrose. Une Dmin au GTV d'au moins 27.4Gy pourrait être proposée afin d'optimiser les objectifs dosimétriques. Cette étude n'a pas permis d'identifier de nouveaux facteurs prédictifs.

Clermont-Ferrand, le
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le
Le Président du Jury

31/08/21


Pr Pierre VERREULLE

Références bibliographiques

1. Cox JD, Yesner RA. Adenocarcinoma of the lung: recent results from the Veterans Administration Lung Group. *Am Rev Respir Dis.* nov 1979;120(5):1025-9.
2. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris).* 1992;148(6-7):477-87.
3. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology (Williston Park).* juill 1999;13(7):941-54, 957-61; discussion 961-962, 9.
4. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am.* juill 1996;7(3):337-44.
5. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 15 oct 1996;78(8):1781-8.
6. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
7. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts JG, Villatoro R, et al. Non-small cell lung cancer patients with brain metastases treated with first-line platinum-doublet chemotherapy: Analysis from the European FRAME study. *Lung Cancer.* déc 2015;90(3):427-32.
8. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 19 oct 2017;19(11):1511-21.
9. Masson E. Métastases cérébrales d'un cancer bronchique non à petites cellules : du traitement standardisé au traitement personnalisé [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/864120>
10. Alexander BM, Brown PD, Ahluwalia MS, Aoyama H, Baumert BG, Chang SM, et al. Clinical trial design for local therapies for brain metastases: a guideline by the Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases working group. *Lancet Oncol.* janv 2018;19(1):e33-42.
11. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 août 2017;377(9):829-38.
12. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer.* avr 2015;88(1):108-11.
13. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 15 mai 2002;94(10):2698-705.

14. Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, Powell CA, Pearson GDN, Shiau MC, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology*. mars 2007;242(3):882-8.
15. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. oct 2005;75(1):5-14.
16. Gaudino S, Di Lella GM, Russo R, Lo Russo VS, Piludu F, Quaglio FR, et al. Magnetic resonance imaging of solitary brain metastases: main findings of nonmorphological sequences. *Radiol Med*. oct 2012;117(7):1225-41.
17. Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer*. 15 avr 2008;112(8):1827-34.
18. Fidler IJ. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled with 125 I-5-iodo-2'-deoxyuridine. *J Natl Cancer Inst*. oct 1970;45(4):773-82.
19. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. juill 1988;45(7):741-4.
20. Quattrocchi CC, Errante Y, Gaudino C, Mallio CA, Giona A, Santini D, et al. Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *J Neurooncol*. oct 2012;110(1):79-87.
21. Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, Firtel RA, Ginsberg MH, Borisy G, et al. Cell migration: integrating signals from front to back. *Science*. 5 déc 2003;302(5651):1704-9.
22. Chang YS, di Tomaso E, McDonald DM, Jones R, Jain RK, Munn LL. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 déc 2000;97(26):14608-13.
23. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. août 1989;8(2):98-101.
24. Neoplastic Diseases: A Treatise on Tumours. By James Ewing, A.M., M.D., Sc.D., Professor of Pathology at Cornell University Medical College, N.Y.; Pathologist to the Memorial Hospital. Third edition. Royal 8vo. Pp. 1127, with 546 illustrations. 1928. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. Ltd. 63s. net. *BJS (British Journal of Surgery)* [Internet]. 1928 [cité 16 mars 2021];16(61):174-5. Disponible sur: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.1800166126>
25. Goodison S, Kawai K, Hihara J, Jiang P, Yang M, Urquidi V, et al. Prolonged dormancy and site-specific growth potential of cancer cells spontaneously disseminated from nonmetastatic breast tumors as revealed by labeling with green fluorescent protein. *Clin Cancer Res*. 1 sept 2003;9(10 Pt 1):3808-14.
26. Marchetti D, Li J, Shen R. Astrocytes contribute to the brain-metastatic specificity of melanoma cells by producing heparanase. *Cancer Res*. 1 sept 2000;60(17):4767-70.
27. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, Kuniyasu H, Bucana CD, Ellis LM, et al. Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis. *Cancer Res*. 1 sept 2000;60(17):4959-67.

28. Delmaire C, Savatovsky J, Boulanger T, Dhermain F, Le Rhun E, Métellus P, et al. [Brain metastases imaging]. *Cancer Radiother.* févr 2015;19(1):16-9.
29. Swift PS, Phillips T, Martz K, Wara W, Mohiuddin M, Chang CH, et al. CT characteristics of patients with brain metastases treated in RTOG study 79-16. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 janv 1993;25(2):209-14.
30. Duygulu G, Ovali GY, Calli C, Kitis O, Yünter N, Akalin T, et al. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings. *Eur J Radiol.* avr 2010;74(1):117-20.
31. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FFP, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics.* oct 2012;32(5):1343-59.
32. Cha S, Lupo JM, Chen M-H, Lamborn KR, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* juill 2007;28(6):1078-84.
33. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology.* mars 2002;222(3):715-21.
34. Van Dijk P, Sijens PE, Schmitz PI, Oudkerk M. Gd-enhanced MR imaging of brain metastases: contrast as a function of dose and lesion size. *Magn Reson Imaging.* 1997;15(5):535-41.
35. Essig M, Anzalone N, Combs SE, Dörfler A, Lee S-K, Picozzi P, et al. MR imaging of neoplastic central nervous system lesions: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* mai 2012;33(5):803-17.
36. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious adverse reaction to gadolinium - 1997-2006-2016. Part 1. *Acta Radiol.* mai 2016;57(5):515-20.
37. Kim ES, Chang JH, Choi HS, Kim J, Lee S-K. Diagnostic yield of double-dose gadobutrol in the detection of brain metastasis: intraindividual comparison with double-dose gadopentetate dimeglumine. *AJNR Am J Neuroradiol.* juin 2010;31(6):1055-8.
38. 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.
39. 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.
40. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 1994;29(4):711-7.
41. Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors: Executive Summary. *Neurosurgery.* 1 mars 2019;84(3):550-2.

42. 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.
43. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* juill 2006;13(7):674-81.
44. Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. [Radiotherapy for brain metastases]. *Cancer Radiother.* sept 2016;20 Suppl:S80-87.
45. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2006;(3):CD003869.
46. Ma TM, Grimm J, McIntyre R, Anderson-Keightly H, Kleinberg LR, Hales RK, et al. A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation. *Radiother Oncol.* nov 2017;125(2):234-40.
47. Ghia A, Tomé WA, Thomas S, Cannon G, Khuntia D, Kuo JS, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2007;68(4):971-7.
48. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a « how-to » technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2010;78(4):1244-52.
49. Gutiérrez AN, Westerly DC, Tomé WA, Jaradat HA, Mackie TR, Bentzen SM, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2007;69(2):589-97.
50. Hsu F, Carolan H, Nichol A, Cao F, Nuraney N, Lee R, et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1-3 brain metastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* avr 2010;76(5):1480-5.
51. Prokic V, Wiedenmann N, Fels F, Schmucker M, Nieder C, Grosu A-L. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2013;85(1):264-70.
52. van Kesteren Z, Belderbos J, van Herk M, Olszewska A, Lamers E, De Ruyscher D, et al. A practical technique to avoid the hippocampus in prophylactic cranial irradiation for lung cancer. *Radiother Oncol.* févr 2012;102(2):225-7.
53. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2015;91(4):710-7.
54. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):387-95.

55. Zindler JD, Bruynzeel AME, Eekers DBP, Hurkmans CW, Swinnen A, Lambin P. Whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for 4-10 brain metastases: a phase III randomised multicentre trial. *BMC Cancer*. 25 juill 2017;17(1):500.
56. Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 août 2018;8:CD012086.
57. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 sept 2004;22(17):3608-17.
58. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer*. 15 févr 1992;69(4):972-80.
59. Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, et al. Biodistribution of ⁸⁹Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther*. mai 2010;87(5):586-92.
60. Grimm SA. Treatment of brain metastases: chemotherapy. *Curr Oncol Rep*. févr 2012;14(1):85-90.
61. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 2016;375(19):1823-33.
62. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 4 mai 2019;393(10183):1819-30.
63. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
64. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Ann Oncol*. nov 2011;22(11):2466-70.
65. Bailon O, Chouahnia K, Augier A, Bouillet T, Billot S, Coman I, et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. *Neuro Oncol*. avr 2012;14(4):491-5.
66. Lim SH, Lee JY, Lee M-Y, Kim HS, Lee J, Sun J-M, et al. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. avr 2015;26(4):762-8.
67. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2016;27(suppl 5):v1-27.
68. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases:

- early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):976-83.
69. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr U-P. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res.* 1 janv 2010;16(1):269-78.
 70. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 15 avr 2015;21(8):1896-903.
 71. Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *Clin Cancer Res.* 15 févr 2012;18(4):938-44.
 72. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2 janv 2020;382(1):41-50.
 73. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 4 mars 2017;389(10072):917-29.
 74. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 1997;37(4):745-51.
 75. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2000;47(4):1001-6.
 76. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2000;46(5):1155-61.
 77. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruíz S, Vanderlinden B, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2004;60(1):218-24.
 78. 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.* 1 févr 2012;30(4):419-25.
 79. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol.* 1 juin 2017;3(6):827-31.
 80. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2012;82(5):2111-7.

81. Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE, Allen KJ, et al. Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2015;91(1):100-8.
82. 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.
83. 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.* 15 mai 2011;6:48.
84. Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol.* mars 2011;98(3):292-7.
85. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2000;47(2):291-8.
86. 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.
87. Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Anzellini D, Bianciardi F, Tolu B, et al. Comparative effectiveness of multi-fraction stereotactic radiosurgery for surgically resected or intact large brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* juin 2019;132:119-25.
88. Robinet G, Thomas P, Breton JL, Léna H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol.* janv 2001;12(1):59-67.
89. Miyawaki E, Kenmotsu H, Mori K, Harada H, Mitsuya K, Mamesaya N, et al. Optimal Sequence of Local and EGFR-TKI Therapy for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases Stratified by Number of Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2019;104(3):604-13.
90. Joubert A, Vogin G, Devic C, Granzotto A, Viau M, Maalouf M, et al. [Radiation biology: major advances and perspectives for radiotherapy]. *Cancer Radiother.* août 2011;15(5):348-54.
91. Song CW, Cho LC, Yuan J, Dusenbery KE, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy/stereotactic radiosurgery and the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2013;87(1):18-9.
92. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* août 1989;62(740):679-94.
93. Chapman JD, Gillespie CJ. The power of radiation biophysics-let's use it. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2012;84(2):309-11.
94. Brenner DJ, Sachs RK, Peters LJ, Withers HR, Hall EJ. We forget at our peril the lessons built into the α/β model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2012;82(4):1312-4.

95. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):240-3.
96. Witham TF, Okada H, Fellows W, Hamilton RL, Flickinger JC, Chambers WH, et al. The characterization of tumor apoptosis after experimental radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005;83(1):17-24.
97. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science.* 16 mai 2003;300(5622):1155-9.
98. Song CW, Kim M-S, Cho LC, Dusenbery K, Sperduto PW. Radiobiological basis of SBRT and SRS. *Int J Clin Oncol.* août 2014;19(4):570-8.
99. Grellier N, Belkacemi Y. [Biologic effects of high doses per fraction]. *Cancer Radiother.* avr 2020;24(2):153-8.
100. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):234-9.
101. Sheu T, Molkentine J, Transtrum MK, Buchholz TA, Withers HR, Thames HD, et al. Use of the LQ model with large fraction sizes results in underestimation of isoeffect doses. *Radiother Oncol.* oct 2013;109(1):21-5.
102. Wang JZ, Huang Z, Lo SS, Yuh WTC, Mayr NA. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy. *Sci Transl Med.* 7 juill 2010;2(39):39ra48.
103. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2014;88(2):254-62.
104. Guerrero M, Carlone M. Mechanistic formulation of a lineal-quadratic-linear (LQL) model: split-dose experiments and exponentially decaying sources. *Med Phys.* août 2010;37(8):4173-81.
105. 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.* 22 mai 2004;363(9422):1665-72.
106. 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.
107. Kocher M, Soffiatti 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.* 10 janv 2011;29(2):134-41.
108. Churilla TM, Ballman KV, Brown PD, Twohy EL, Jaeckle K, Farace E, et al. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for Limited Brain Metastases: A

- Secondary Analysis of the North Central Cancer Treatment Group N0574 (Alliance) Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2017;99(5):1173-8.
109. Kondziolka D, Kano H, Harrison GL, Yang H-C, Liew DN, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. *Clinical article. J Neurosurg.* mars 2011;114(3):792-800.
 110. Akyurek S, Chang EL, Mahajan A, Hassenbusch SJ, Allen PK, Mathews LA, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral metastases arising from breast cancer. *Am J Clin Oncol.* juin 2007;30(3):310-4.
 111. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics [Internet].* 1 févr 2006 [cité 8 févr 2021];64(2):419-24. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301605023692>
 112. Asao C, Korogi Y, Kitajima M, Hirai T, Baba Y, Makino K, et al. Diffusion-weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol.* juill 2005;26(6):1455-60.
 113. Yoshii Y, Sugimoto K, Fujiwara K. Progressive enlargement of a mass lesion in late cerebral radionecrosis. *J Clin Neurosci.* juin 2011;18(6):853-5.
 114. Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, De Michele D, Katz DA, Patronas NJ, et al. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJR Am J Roentgenol.* janv 1988;150(1):189-97.
 115. Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, Suh JH, Kumar A, Vogelbaum MA, et al. Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *J Neurooncol.* déc 2013;115(3):469-75.
 116. Patel TR, McHugh BJ, Bi WL, Minja FJ, Knisely JPS, Chiang VL. A comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol.* déc 2011;32(10):1885-92.
 117. Peterson AM, Meltzer CC, Evanson EJ, Flickinger JC, Kondziolka D. MR imaging response of brain metastases after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Radiology.* juin 1999;211(3):807-14.
 118. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger JC, Lunsford LD. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* mars 2010;66(3):486-91; discussion 491-492.
 119. Huang J, Wang A-M, Shetty A, Maitz AH, Yan D, Doyle D, et al. Differentiation between intra-axial metastatic tumor progression and radiation injury following fractionated radiation therapy or stereotactic radiosurgery using MR spectroscopy, perfusion MR imaging or volume progression modeling. *Magn Reson Imaging.* sept 2011;29(7):993-1001.
 120. Barajas RF, Chang JS, Sneed PK, Segal MR, McDermott MW, Cha S. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2009;30(2):367-72.

121. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* août 2010;99(1):81-8.
122. Masson E. Radionécrose après traitement des gliomes malins et des métastases cérébrales : un challenge diagnostique en IRM [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/931795/radionecrose-apres-traitement-des-gliomes-malins-e>
123. Chernov MF, Hayashi M, Izawa M, Usukura M, Yoshida S, Ono Y, et al. Multivoxel proton MRS for differentiation of radiation-induced necrosis and tumor recurrence after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Brain Tumor Pathol.* avr 2006;23(1):19-27.
124. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer.* 20 juin 2001;96(3):191-7.
125. Caroline I, Rosenthal MA. Imaging modalities in high-grade gliomas: pseudoprogression, recurrence, or necrosis? *J Clin Neurosci.* mai 2012;19(5):633-7.
126. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol.* sept 2013;15(9):1257-63.
127. Sadraei NH, Dahiya S, Chao ST, Murphy ES, Osei-Boateng K, Xie H, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with bevacizumab: the Cleveland clinic experience. *Am J Clin Oncol.* juin 2015;38(3):304-10.
128. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2011;79(5):1487-95.
129. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GHJ, Murphy ES, Stockham AL, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2013;87(3):449-57.
130. Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol.* juin 2013;113(2):313-25.
131. Hanna A, Boggs DH, Kwok Y, Simard M, Regine WF, Mehta M. What predicts early volumetric edema increase following stereotactic radiosurgery for brain metastases? *J Neurooncol.* avr 2016;127(2):303-11.
132. Lee C-C, Yen C-P, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan J. Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg.* janv 2014;120(1):52-9.
133. Redmond AJ, Diluna ML, Hebert R, Moliterno JA, Desai R, Knisely JPS, et al. Gamma Knife surgery for the treatment of melanoma metastases: the effect of intratumoral hemorrhage on survival. *J Neurosurg.* déc 2008;109 Suppl:99-105.

134. Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG, Brown PD, Sahgal A, Chiang VL, et al. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2019;103(3):618-30.
135. 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 2016;95(4):1142-8.
136. Feuvret L, Vinchon S, Martin V, Lamproglou I, Halley A, Calugaru V, et al. Stereotactic radiotherapy for large solitary brain metastases. *Cancer Radiother.* mars 2014;18(2):97-106.
137. Jeong WJ, Park JH, Lee EJ, Kim JH, Kim CJ, Cho YH. Efficacy and Safety of Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases. *J Korean Neurosurg Soc.* sept 2015;58(3):217-24.
138. Murai T, Ogino H, Manabe Y, Iwabuchi M, Okumura T, Matsushita Y, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife for the treatment of large brain metastases: a dose escalation study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* mars 2014;26(3):151-8.
139. 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.
140. Miller JA, Bennett EE, Xiao R, Kotecha R, Chao ST, Vogelbaum MA, et al. Association Between Radiation Necrosis and Tumor Biology After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2016;96(5):1060-9.
141. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Fortin D, Kenny B, Michaud K, et al. Tumor bed radiosurgery after resection of cerebral metastases. *Neurosurgery.* avr 2008;62(4):817-23; discussion 823-824.
142. Do L, Pezner R, Radany E, Liu A, Staud C, Badie B. Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2009;73(2):486-91.
143. Jensen CA, Chan MD, McCoy TP, Bourland JD, deGuzman AF, Ellis TL, et al. Cavity-directed radiosurgery as adjuvant therapy after resection of a brain metastasis. *J Neurosurg.* juin 2011;114(6):1585-91.
144. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2014;88(1):130-6.
145. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiother.* févr 2015;19(1):66-71.
146. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 20 oct 2015;33(30):3475-84.
147. Moravan MJ, Fecci PE, Anders CK, Clarke JM, Salama AKS, Adamson JD, et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer.* 1 avr 2020;126(7):1390-406.
148. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Dose-volume considerations in radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1991;57(1-2):99-105.

149. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, Petti PL, Lamborn KR, Larson DA, et al. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2001;51(5):1313-9.
150. Chin LS, Ma L, DiBiase S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg.* juin 2001;94(6):899-904.
151. Lupattelli M, Ali E, Ingrosso G, Saldi S, Fulcheri C, Borghesi S, et al. Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases: Imaging Tools and Dosimetric Predictive Factors for Radionecrosis. *J Pers Med.* 4 juill 2020;10(3).
152. Masson E. Évaluation de la radiothérapie fractionnée en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales de l'adulte : résultats cliniques et médicoéconomiques à 2 ans [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/195231/article/evaluation-de-la-radiotherapie-fractionnee-en-cond>
153. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mai 1991;21(1):109-22.
154. 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.
155. Dupic G, Brun L, Molnar I, Leyrat B, Chassin V, Moreau J, et al. Significant correlation between gross tumor volume (GTV) D98% and local control in multifraction stereotactic radiotherapy (MF-SRT) for unresected brain metastases. *Radiother Oncol.* janv 2021;154:260-8.
156. Valéry CA, Cornu P, Noël G, Duyme M, Boisserie G, Sakka LJ, et al. Predictive factors of radiation necrosis after radiosurgery for cerebral metastases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003;81(1-4):115-9.
157. Garsa AA, Badiyan SN, DeWees T, Simpson JR, Huang J, Drzymala RE, et al. Predictors of individual tumor local control after stereotactic radiosurgery for non-small cell lung cancer brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2014;90(2):407-13.
158. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee S-Y, Li L, Barnett GH, Suh JH. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg.* juin 2006;104(6):907-12.
159. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
160. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim D-W, Yang JC-H, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2016;22(20):5130-40.
161. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2006;65(2):499-508.

162. Keller A, Doré M, Cebula H, Thillays F, Proust F, Darié I, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy to the Resection Bed for Intracranial Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2017;99(5):1179-89.
163. Inoue HK, Seto K-I, Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J-I, et al. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res.* 1 juill 2013;54(4):727-35.
164. 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.

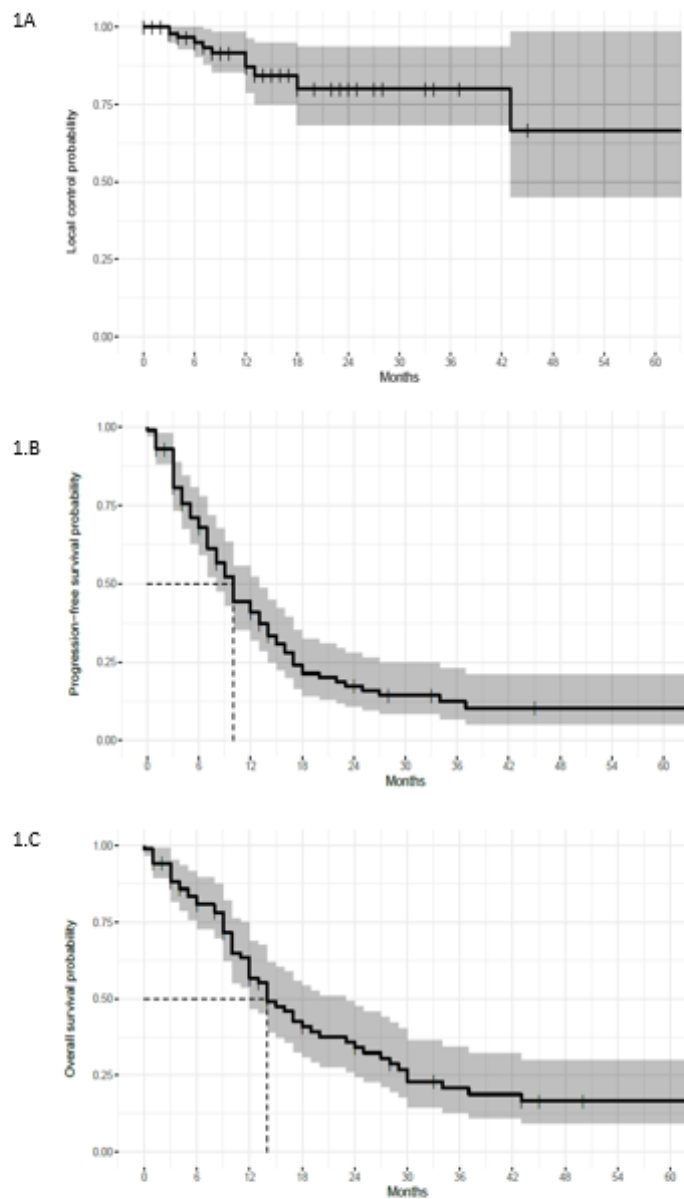
Patients characteristics		
Total		87
Gender	Female	28 (32.2%)
	Male	59 (67.8%)
Age mean (min-max)		63.1 (31.5 - 84.8)
Medical history	HTA	33 (37.9%)
	Diabete	12 (13.8%)
	Dyslipidemia	23 (26.4%)
Systemic treatment	yes	52 (60%)
	no	35 (40%)
PS	0	31 (30.7%)
	1	54 (53.5%)
	2	15 (14.9%)
	≥ 3	1 (1%)
Prognostic score mean (min-max)	SIR	6 (2 - 9)
	RPA	1.9 (1 - 3)
	GPA	2.5 (0.5 - 4)
	DS.GPA	2.4 (0 - 4)
	lung-molGPA	2 (0.5 - 3.5)
Number of metastases treated per patient	1	56 (55.4%)
	2	23 (22.8%)
	≥ 3	22 (21.8%)
Brain metastasis characteristics		
Total		101
Tumor volume	Maximum diameter (mm)	24.5 (10 - 46)
	GTV (cc)	5.75 (0.2 - 26.4)
	PTV (cc)	10.2 (0.7 - 39)
Prior treatment	WBRT	26 (26%)
	SRT	1 (1%)
NSCLC histology	Adenocarcinoma	83 (82%)
	Epidermoid carcinoma	16 (16%)
	other	2 (2%)

Mutation	yes	19 (19%)
	no	82 (81%)
Location	cerebellar-temporal	35 (34%)
	frontal	32 (32%)
	occipital	15 (15%)
	parietal	17 (17%)
	other	2 (2%)

Table I. Patients and Brain metastasis characteristics

SRT characteristics		
Technique		
	Dynarc	59 (58%)
	Vmat	42 (42%)
OTT (days) mean (mean - max)		5.8 (4 - 10)
GTV doses (Gy)		
	Dmin	27.7 (7.3 - 31.6)
	D98%	29.2 (9 - 32)
	Dmean	31.5 (26.6 - 33.5)
	Dmax	33.2 (27.7 - 35.9)
PTV doses (Gy)		
	Dmin	21.8 (6.1 - 27.3)
	D98%	24.9 (7.4 - 29.5)
	Dmean	29.9 (25 - 32.1)
	Dmax	33.1 (27.7 - 35.9)
	V70%	99.3 (73.2 - 100)
(Brain - GTV) doses (Gy)		
	V23.1	6.4 (1.4 - 26)
	V21	8 (1.6 - 31.1)
	V18	10.8 (2.1 - 39.7)
	V14	16.6 (3.1 - 61)
	V10	28.3 (5.2 - 99.4)
	V5	76.9 (15.6 - 249.4)

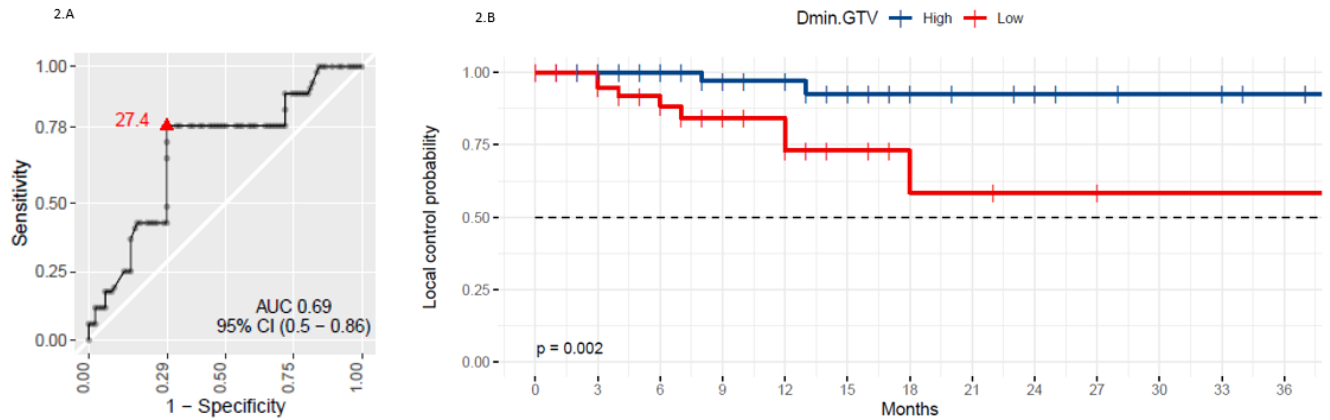
Table II. SRT characteristics



Abbreviations :

MF-SRT, Multifraction Stereotactic Radiotherapy. NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer

Figure 1. Local control, progression-free survival and overall survival curves Probability of local control (1.A), probability of progression-free survival (1.B) and overall survival (1.C) for the 87 patients receiving MF-SRT for brain metastases from NSCLC.



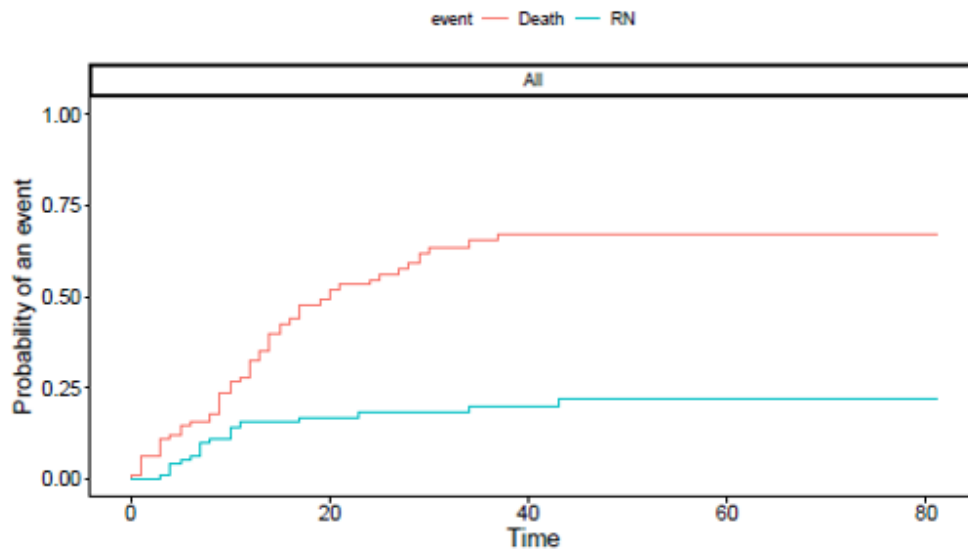
Abbreviations :

AUC, Area under the curve. GTV, Gross tumor volume. GTV D_{min}, Minimal dose delivered to GTV.

Figure 2. Local control curve according to GTV D_{min}.

2.A. ROC curve of the binary classifier for the local control curve, given by GTV D_{min}.

2.B. Local control curves of 101 brain metastasis from NSCLC treated with MF-SRS in three fractions. The difference between those receiving a GTV D_{min} ≥ 27.4 Gy (high) and those < 27.4 Gy (low) was significant (p = 0.002).



Abbreviation :
 RN, radionecrosis

Figure 3. Cumulative incidence curve for radionecrosis with death as a competing risk.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

Nom, Prénom

Signature

Contrôle local et radionécrose des métastases cérébrales de carcinomes bronchiques non à petites cellules traitées par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée au Centre Jean Perrin : Evaluation de facteurs prédictifs.

Résumé :

CONTEXTE ET OBJECTIFS La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RTSH) est une des modalités croissantes du traitement des métastases cérébrales (MC). Les facteurs pouvant influencer le contrôle local (CL) ou la survenue de radionécrose (RN) ont été reportés dans de nombreuses études mais l'essentiel des populations comprenait des histologies hétérogènes voire des doses de RTSH hétérogènes. L'objectif de notre étude était de reporter des facteurs prédictifs de CL et de RN des MC de carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) traités par RTSH au Centre Jean Perrin selon le protocole recommandé par la SFRO.

METHODE De 2012 à 2020, 87 patients avec 101 métastases cérébrales ont été inclus rétrospectivement. L'âge médian était de 63 ans (min - max : 37 – 85). Le GTV correspondait à la prise de contraste sur l'IRM dosimétrique T1Gado. Le PTV correspondait au GTV + 2mm. Le diamètre maximum moyen des MC était de 24.5mm (min - max : 10 – 46) et le volume moyen de 5,8cc (min - max : 0.2 – 26.4). Les patients étaient traités en arcthérapie dynamique non coplanaire (DynaArc) de Mai 2012 à Février 2016, puis en modulation d'intensité volumétrique par arcthérapie (VMAT) de Mars 2017 à Janvier 2020. La dose totale prescrite était de 33Gy à l'isocentre, et 23.1Gy en enveloppe (isodose 70%) en DynArc, et 33Gy au GTV et 23.1Gy au PTV en VMAT, en 3 fractions. La durée médiane du suivi pour tous les patients était de 12 mois (min - max : 0 – 90).

RESULTATS Le taux de contrôle local à 6 mois, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 95%, 87% et 79,9%. En analyse multivariée, 3 facteurs prédictifs ont été mis en évidence, dont 2 étaient en faveur d'un meilleur contrôle local : une Dmin au GTV élevée (HR = 0.822, p = 0.012), et une localisation autre que cérébelleuse ou temporale (HR = 0.215, p = 0.037), alors qu'un grand diamètre maximal était prédictif d'un mauvais contrôle local (HR = 1.124, p = 0.02). Une Dmin au GTV à 27.4Gy a été retenue comme seuil discriminant les courbes de CL. En cas de Dmin GTV \geq 27.4Gy, le CL à 1 an était de 95.3% versus 75.1 % en cas de Dmin GTV < 27.4Gy. Aucune différence de contrôle local n'était retrouvée entre les techniques DynArc et VMAT. L'incidence cumulée de RN à 6 mois, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 6,3%, 16,7% et 18,1%. En analyse multivariée, seule la dyslipidémie était prédictive de RN (HR = 2.69, p = 0.03). Aucun facteur prédictif dosimétrique de RN n'a été retrouvé dans notre étude.

CONCLUSION La RTSH (en 3x7.7Gy en enveloppe, isodose 70%) des MC de CBNPC donne des taux de contrôle locaux élevés avec peu de radionécrose. Une Dmin au GTV d'au moins 27.4Gy pourrait être proposée afin d'optimiser les objectifs dosimétriques. Cette étude n'a pas permis d'identifier de nouveaux facteurs prédictifs.

Mots-clés :

- Radiothérapie stéréotaxique
- Métastases cérébrales
- Cancer bronchique non à petites cellules
- Contrôle local
- Radionécrose