



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Philippe ROYER

Le 19 septembre 2014

**ETUDE DU PRONOSTIC DES PATIENTS OLIGOMETASTATIQUES
ENCEPHALIQUES TRAITES PAR RADIOTHERAPIE
STEREOTAXIQUE HYPOFRACTIONNEE**

-

**EXPERIENCE DE L'INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE
AVEC LE CYBERKNIFE®**

Examineurs de la thèse :

M.	Didier PEIFFERT	Professeur	Président
M.	Luc TAILLANDIER	Professeur	Juge
M.	Olivier KLEIN	Professeur	Juge
Mme	Valérie BERNIER	Docteur	Directrice
Mme	Christelle CLEMENT-DUCHENE	Docteur	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle : • « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques » • « DES Spécialité Médecine Générale » • « Gestion DU – DIU »	Professeur Marc DEBOUVERIE Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-
Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ Oliéro
GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert
PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT -
Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET Jean-
François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul
VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL Professeur
Michel BOULANGE - Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure
Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON -
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ -
Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie) Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA
2^{ème} sous-section : (Physiologie)
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)
Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteure Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))
Docteure Lina BOLOTINE
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg

(R.F.A) Université de Pennsylvanie

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Dédicaces et remerciements

A Mon Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Didier Peiffert

Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour l'ensemble de votre enseignement, votre bienveillance et la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mon internat. Je considère comme un privilège de pouvoir apprendre l'oncologie-radiothérapie à vos côtés. Vous m'avez transmis votre approche clinique et pragmatique de notre art sans jamais perdre de vue l'intérêt de nos patients. Je suis fier de pouvoir continuer mon apprentissage au sein du département de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine. J'espère vous prouver que je suis digne la confiance que vous me témoignez. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A mon Juge,

Monsieur le Professeur Luc Taillandier

Professeur de Neurologie

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse et je vous en remercie. J'ai eu le plaisir de faire votre connaissance lors de mon stage d'initiation à la recherche dans votre laboratoire. Vos patients n'ont cessé de rapporter votre écoute, votre compétence et votre bienveillance. Je souhaite faire de ces qualités un exemple pour mon exercice futur. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A mon Juge,

Monsieur le Professeur Olivier Klein

Professeur de Neurochirurgie

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, de consacrer du temps à la lecture et à l'évaluation de ce manuscrit. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A ma Directrice de Thèse,
Madame le Docteur Valérie Bernier
Docteur en Médecine

Vous me faites l'honneur de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accompagné tout au long de sa réalisation. Je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré, votre disponibilité et votre enthousiasme dans la défense de vos convictions. En travaillant à vos côtés j'ai apprécié votre organisation, votre efficacité mais aussi vos qualités humaines, en particulier dans l'exercice délicat de l'onco-pédiatrie. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude, j'espère qu'il sera à la hauteur de votre confiance.

A mon Juge,
Madame le Docteur Christelle Clement-Duchene
Docteur en Médecine

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, de consacrer du temps à la lecture et à l'évaluation de ce manuscrit. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail, en particulier :

A Julia Salleron, pour son aide précieuse en biostatistiques.

A Jean-Christophe, Olivier, Céline Muller et Nathalie pour leurs relectures attentives et leurs remarques pertinentes.

A Julien, Aurélien et Jean-François pour leur aide dans le recueil de données.

A toutes les personnes qui m'ont accompagné pendant mon internat.

Au Dr C. Charra-Brunaud, pour m'avoir accompagné lors de mes premiers pas en radiothérapie. Externe, j'ai pu assister à l'une de vos consultations, puis interne, vous avez été mon premier binôme dans le service. Cette rencontre a été un élément fondateur de mon choix de spécialité, vous avez su me transmettre votre passion pour la radiothérapie et je vous en remercie. Je vous estime pour votre gentillesse, vos compétences et votre envie de transmettre vos connaissances.

Au Dr. Sophie Renard Oldrini, pour ta gentillesse, ton efficacité et ta disponibilité de chaque instant.

Au Dr. Anne-Sophie Baumann, pour ton aide et le plaisir que j'ai de travailler avec toi.

Au Dr Guillaume Vogin, pour tes rêves d'étoiles et ton enthousiasme qui nous inspire à regarder toujours plus loin.

Au Dr. Chira Ciprian, pour ta gentillesse, ton calme et ta disponibilité.

Au Dr. Jean-Christophe Faivre, mon futur co-assistant, pour ton engagement dans la défense et la formation des étudiants.

Au Dr. Lionnel Geoffrois, vos qualités humaines et de clinicien sont un modèle pour moi.

Au Dr. Céline Gavaille, pour ton dynamisme, ta disponibilité et ta gentillesse.

Aux anciens et actuels radiothérapeutes du service de l'ICL : Dr. Véronique Beckendorf, Dr. Mihai Levitchi, Dr. Hinda Mecerem, Dr. Christian Marchal, Dr. Pierre Graff, Dr. Laëtitia Tournier-Rangeard, Dr. Hélène Taste-George, Dr. Marie-Virginie Moreau, Dr. Natacha Bourry.

A mes amis et co-internes de « rayons » : Anne-Agathe, Ronan, Dany, Andres, Raphael, Maria, Claire, Myriam, Jean-Philippe, Nathalie, Julien, Thomas, Jean François et Anaïs. Ainsi que tous ceux du côté de « la chimio » : Charlotte, Camille, Aurélien, Vincent, Cyril, Anne, Philippe T., Marie et Imane.

A l'équipe de physique médicale de l'ICL, pour m'avoir accueilli comme l'« un des leurs » lors de mon année de Master 2. Merci de m'avoir appris à faire la différence entre une chambre d'ionisation et une diode à semi-conducteur.

A toutes les manipulatrices et les quelques manipulateurs du service de radiothérapie de l'ICL, à toutes les secrétaires et à toute l'équipe du 1er Daum. Je vous estime en tant que collègues et je compte nombre d'entre vous parmi mes amis. J'ai beaucoup de plaisir à travailler avec vous, vous m'avez appris beaucoup et continuez de m'apprendre chaque jour.

Au service d'oncologie médicale et du SISSPO : Pr. Thierry Conroy, Dr. Mathilde Deblock, Dr. Marie-Christine Kaminsky, Dr. Maria Rios, Dr. Lionel Uwer, Dr. Béatrice Weber, Pr. Ivan Krakowski, Dr. Nathalie Crétineau, Dr. Aline Henry, Dr. Hubert Rousselot.

A tout le service de radiodiagnostic de l'ICL : Dr. Philippe Henrot, Dr. Bruno Boyer, Dr. Philippe Troufléau, Dr. Guillaume Oldrini, Dr. Andréa Moiseï et l'ensemble des manipulateurs radio pour votre accueil et m'avoir appris les bases de la radio-anatomie.

A tous ceux qui m'ont accompagné dans mon parcours de vie

A ma chère et tendre maman, pour ton amour inconditionnel qui m'a porté jusqu'ici. Contre vents et marées tu as toujours été là pour moi, forte et bienveillante. Toutes les précieuses valeurs que tu m'as transmises m'accompagnent chaque jour.

A mon Papa, pour le soutien et la fierté que tu me portes. Ton attachement et ton dévouement à tes patients sont un exemple pour moi.

A ma sœur Frédérique, et Thiemo qui partage sa vie, je vous souhaite tout le bonheur du monde

A Charles-Eric, Jean-Brice et Clotilde, ma deuxième famille de cœur.

A Olivier, mon travel buddy, ami de geek et squash partner. Merci pour ton amitié et de m'avoir accompagné depuis le désert jordanien jusqu'aux volcans d'Indonésie.

A François, le « tac » de « tic » et « tac », mon cher compère marseillais. L'internat n'aurait pas été le même sans toi, merci pour tous ces moments passés ensemble. Malheureusement ton cœur et le climat lorrain t'ont poussé vers le Sud. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta femme Muriel et ta petite Elisa.

A Neelesh, pour m'avoir ouvert les portes de ta famille qui m'a accueilli avec beaucoup de chaleur. Je t'apprécie ta franchise et ta façon de me dire les choses sans prendre de détours..

A Gaby, camarade brésilo-grolandais, pour ta gentillesse et bonne humeur de chaque instant.

A Goré et Cécile, pour avoir partagé des bières en chanson depuis les montagnes alpines à celles de l'Himalaya.

Aux carabins et cracrabins, compagnons d'armes avec qui j'ai partagé mes plus belles années de mon externat : Steph, Stiloo, Pierre, Sébastien et tous les compagnons de l'ADCN.

A Julie, Armelle, Elise, Sandrine, Magalie, Lucie, Cédric, Thomas, les piliers des deuxièmes parties de soirées.

A Rodolphe, Remi et Laure : la « DQ Team », pour nos nuits passées à faire des mesures puis à défendre la faille de l'invocateur.

A Maryline, Aurélie, Séverine, Caroline, estimées collègues devenues amies depuis l'époque où le 1^{er} Daum était le 1^{er} Droit.

A Roxane, amie et confidente depuis notre rencontre à Malte. Merci de m'avoir donné refuge lors de l'année parisienne de mon Master.

A Bastien G., Ronan, Gwendal et Nicolas, compagnons d'internat au Lycée Fabert de Metz, aux soirées endiablées à jouer à Sa Mère La P.

A Bastien K. et Tiffanie, mes amis du collège La Fontaine de Saint Avold.

A mes compagnons de voyages : Horacio, Juan, Marie, Arnaud, Yun, Eric, Annabelle, Géraldine et tous ceux que j'oublie.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

Dédicaces et remerciements	p.8
Serment.....	p.16
I. Introduction	p.18
II. Patients et méthodes.....	p.19
III. Résultats.....	p.24
IV. Discussion.....	p.28
V. Conclusion.....	p.37
VI. Bibliographie.....	p.38
VII. Tableaux et figures.....	p.43
VIII. Annexes.....	p.57

I. Introduction

Les métastases cérébrales surviennent chez près de 30% des patients atteints de cancer (1). Historiquement ce diagnostic était synonyme de pronostic péjoratif avec une survie limitée à un ou deux mois en cas de soins de support exclusifs. Le premier traitement à avoir démontré son efficacité est l'irradiation encéphalique en totalité (IET) qui permet de prolonger la survie globale à six mois (2).

Certains groupes de patients se distinguent par une survie globale sensiblement meilleure et ont été identifiés grâce à des facteurs pronostiques tels que l'indice de Karnofsky, l'âge, le nombre de métastases cérébrales, leur volume, le contrôle de la maladie primitive ou encore l'absence de métastases extra-cérébrales. Plusieurs scores pronostiques, prenant en compte divers facteurs cités précédemment, ont été validés dans la littérature médicale : le score historique Recursive Partitioning Analysis (RPA) du Radiation Therapy Oncology Group (3), modifié par Yamamoto et al. (4) ; le Graded Prognostic Assessment (GPA) (5,6) et son évolution le Disease-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) plus spécifique selon l'histologie de la tumeur primitive (7) ; le Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases (SIR) développé spécifiquement pour la radiothérapie stéréotaxique non fractionnée (8) ; et le Basic Score for Brain Metastases (BSBM) (9).

C'est en priorité pour ces patients de meilleur pronostic, dits « longs survivants » que se pose la question de l'intérêt d'un traitement local plus intensif, voir même curateur. Plusieurs essais randomisés ont comparé l'IET à des associations IET et exérèse neurochirurgicale (10,11) ou la radiothérapie stéréotaxique en fraction unique (12,13) des métastases cérébrales avec des bénéfices en survie globale et sans progression, en préservation de l'indépendance fonctionnelle et de l'état général des patients.

L'allongement de la survie de ce groupe de patients pose également la question d'une toxicité potentielle de l'IET sur les fonctions neurocognitives. Les données disponibles dans la littérature sont limitées, méthodologiquement discutables et parfois contradictoires avec, entre autres, un facteur de confusion entre la part des troubles cognitifs induits par la progression de la maladie cérébrale, voire systémique et ceux radio-induits. Plusieurs études randomisées ont mis en évidence une toxicité neurocognitive après IET qui était auparavant méconnue compte tenu du mauvais pronostic et de la faible survie des patients métastatiques

encéphaliques. Cette toxicité peut être diverse et multiple : altération de la fluence verbale, la vitesse motrice, la mémoire à court terme (14) mais aussi et principalement à plus long terme (15,16). Chez les patients les plus longs survivants, indemnes de progression, l'IET peut donc induire une altération des fonctions cognitives. Ces études montrent par ailleurs que le pronostic cognitif après radiothérapie est également étroitement lié à une nouvelle progression cérébrale qui est le premier facteur de survenue de ces troubles.

Pour les patients traités par radiothérapie stéréotaxique se pose alors la question d'identifier ceux qui tireraient bénéfice d'une IET complémentaire de ceux qui n'en bénéficieraient pas, afin d'éviter de les exposer à un risque potentiel de troubles neurocognitifs radio-induits.

Le but de cette étude est d'évaluer, chez les patients porteurs de métastases cérébrales, les facteurs prédictifs en termes de survie globale, survie sans progression locale et survie sans progression métastatique encéphalique à distance, pour *in fine* évaluer bénéfice de la réalisation d'une IET complémentaire et tenter d'identifier les patients qui n'en tireraient pas bénéfice.

II. Patients et méthodes

II.a. Patients : sélection et descriptif de la population

Cette étude est une étude rétrospective mono-centrique sur les patients traités à l'Institut de Cancérologie de Lorraine par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RTSH) pour une à trois métastases cérébrales de mars 2008 à février 2013.

Les critères de sélection étaient la présence d'une à trois métastases cérébrales nouvellement diagnostiquées et traitées par RTSH associée ou non à une IET. Tous les patients étaient naïfs de radiothérapie encéphalique ou de traitements neurochirurgicaux. Les patients ayant bénéficié d'une exérèse neurochirurgicale d'une ou de plusieurs lésions lors de la prise en charge initiale n'ont pas été sélectionnés. Les données ont été collectées après information et consentement écrit des patients.

Au total 102 patients ont été inclus, 67 hommes et 35 femmes. L'âge au premier diagnostic de métastase cérébrale variait de 32 ans à 87 ans pour une médiane de 62 ans. L'état général mesuré par l'Index de Karnofsky (IK) était de 80% en médiane, équivalant à un score OMS 1. Le site du cancer primitif était pulmonaire pour 62.7% des patients (68.8% d'adénocarcinome, 15.6% d'épidermoïde, 7.8% de carcinome à petites cellules et 7.8% d'indifférencié), mammaire pour 13.7% (85.7% de récepteurs hormonaux positifs et 42.9% d'HER2+++), rénal pour 5.9% (adénocarcinome), cutané (mélanome) pour 4.9% et d'autre origine pour 12.7%. La tumeur primitive était contrôlée depuis plus de 3 mois pour 69.6% des patients et non contrôlée pour 30.4% (avec 23.5% des patients dont le cancer primitif venait d'être diagnostiqué et n'avait pas encore reçu de traitement, et 6.9% qui progressaient malgré les traitements). Des métastases extra-crâniennes étaient présentes chez 25.5% des patients : 9.8% avec une maladie métastatique extra-crânienne contrôlée et 15.7% avec une maladie non contrôlée ou nouvellement diagnostiquée. Les patients qui présentaient des symptômes neurologiques au diagnostic représentaient 56.9% de la population. Le délai médian entre le diagnostic du cancer primitif et de la première métastase cérébrale était de 11 mois (intervalle 4 mois -19 ans). Le délai diagnostic des métastases cérébrales était inaugural pour 14.71% des patients (avant le diagnostic du cancer primitif), synchrone pour 20.6% (entre 0 et 6 mois du diagnostic du primitif) et à distance pour 64.7% (plus de 6 mois du primitif). Les métastases cérébrales étaient uniques pour 79.4% des patients, au nombre de deux pour 17.6% et de trois pour 2.9%. La taille médiane des métastases cérébrales était de 18mm (minimum de 3mm et maximum de 49mm) correspondant à un volume médian de 2.74 cm³ (minimum 0.36 cm³, maximum 51.0 cm³) [Tableau I].

Tous les patients ont été traités par RTSH robotisée Cyberknife® et 25.49% des patients ont bénéficié d'une IET complémentaire. Celle-ci a été administrée ou non en fonction des habitudes du radiothérapeute, en l'absence de recommandations de haut niveau de preuve sur son utilité par rapport à la surveillance active chez ces patients mono ou oligo-métastatiques. Les indications de radiothérapie stéréotaxique ont été validées en réunion de concertation pluridisciplinaire de neuro-oncologie.

II.b. Les traitements

II.b.1 La Radiothérapie Stéréotaxique Hypofractionnée (RTSH)

Toutes les irradiations stéréotaxiques ont été réalisées par Cyberknife[®], accélérateur linéaire miniaturisé de photons 6MV monté sur un bras robotisé dédié à la stéréotaxie. L'orientation des faisceaux ainsi que l'orientation de la table robotisée se fait selon 6 degrés de liberté (3 translations et 3 rotations). La précision géométrique du traitement est de l'ordre de 0.5mm, assuré par un masque de contention non invasif et par l'algorithme 6D skull, fondé sur la corrélation et le recalage dynamique entre des clichés radiographiques orthogonaux acquis régulièrement en cours de traitement et des images prédictives issues de la planification.

La planification débutait par la confection du masque de contention personnalisé non invasif et la réalisation d'un scanner cérébral dosimétrique en coupes millimétriques avec injection de produit de contraste iodé. Le scanner était ensuite fusionné à une IRM cérébrale datant de moins d'un mois. La délimitation du GTV (*Gross Tumor Volume*) était définie par le volume de l'hypersignal du gadolinium en IRM (séquences en pondération T1) et la prise de contraste visible sur le scanner dosimétrique. Une marge géométrique isotropique de 1 à 2 mm était ajoutée au GTV pour générer le PTV (*Planning Target Volume*). La dose prescrite sur le PTV était de 23.3 Gy en 3 fractions de 7.7 Gy sur l'isodose 70% normalisée pour une dose maximum de 33 Gy, et un étalement de 3 à 7 jours. Les contraintes de dose aux organes à risque étaient en dose maximale de 6.8 Gy pour le tronc cérébral, 13.8 Gy pour les nerfs optiques et 10.5 Gy pour le chiasma.

Les caractéristiques dosimétriques des lésions métastatiques traitées par RTSH sont présentées [Tableau II] : Volume, dose minimum (Dmin), dose médiane (Dmed), Dose maximum (Dmax), Indice de conformation (IC) et la couverture (%)

Le délai médian entre le diagnostic de métastase cérébrale et le début de la radiothérapie stéréotaxique était de 2 mois (0.5mois à 6 mois)

II.b.2 L'irradiation encéphalique en totalité (IET)

L'IET, lorsqu'elle a été réalisée en complément de l'irradiation stéréotaxique, était délivrée en technique conformationnelle tridimensionnelle par un accélérateur linéaire en photons de 6MV. La dose prescrite était de 30 Gy en 10 à 12 fractions avec un étalement médian de 16 jours (minimum 14 jours, maximum 23 jours). L'IET était réalisée principalement avant la RTSH, avec un délai médian de 2 semaines.

II.c. Le suivi de la population

Les patients étaient examinés selon un rythme hebdomadaire pendant la radiothérapie puis suivis en consultation tous les trois mois avec réalisation d'une IRM cérébrale, ou plus précocement en cas d'apparition de nouvelle symptomatologie neurologique. La date d'origine pour la survie globale est la date de diagnostic de la maladie métastatique cérébrale.

Nous avons réservé le terme de récurrence locale ou contrôle local pour les événements se rapportant uniquement aux lésions cérébrales initialement traitées et utilisé celui de récurrence cérébrale à distance pour les nouvelles métastases cérébrales apparues à distance des lésions traitées. La réponse locale était évaluée selon les critères RECIST (17). La réponse complète (RC) est définie par la disparition de toute prise de contraste pathologique, la réponse partielle (RP) par la diminution de 30% de la taille de la lésion, la progression par une augmentation de taille de 20% de la lésion. La maladie était considérée stable (SM) pour les lésions ne répondant à aucun des critères sus cités. La dernière IRM réalisée avant le scanner dosimétrique était prise comme référence. La progression encéphalique à distance était définie par l'apparition d'une nouvelle métastase à distance des lésions traitées. Les effets secondaires aigus (<3 mois) et chroniques (>3mois) de grade ≥ 3 ont été relevés selon l'échelle du CTCAE v4 du NCI. Tout nouveau symptôme neurologique non présent à l'initiation de la radiothérapie et non expliqué par une progression de la maladie métastatique cérébrale a été considéré comme effet secondaire. Les radionécroses asymptomatiques n'ont pas été considérées comme un effet secondaire. Les critères suggestifs de radionécrose à l'IRM étaient : une prise de contraste T1 avec un hyposignal central et un œdème périphérique, une persistance des prises de contraste sur plusieurs IRM de suivi ou une absence de perfusion (18). Le diagnostic de radionécrose était retenu après relecture des imageries et validation par une réunion de concertation pluridisciplinaire de neuro-oncologie.

II.d. Analyse statistique

Les groupes « RTSH seule » versus « RTSH + IET » ont été comparés par un test du Chi-deux ou du Fisher Exact pour les paramètres qualitatifs et par un test de Mann-Whitney pour les paramètres numériques.

La survie globale a été décrite par la méthode de Kaplan Meier et comparée entre les deux groupes par le test du Log Rank. Les facteurs pronostiques suivants ont été testés en analyse bivariée par un modèle de Cox: l'âge, l'état général (OMS), le contrôle de la maladie primitive, l'histologie de la maladie primitive, la présence de métastases extra crâniennes, le contrôle de la maladie extra crânienne, le nombre de métastases cérébrales, la taille maximale de la lésion, le volume du GTV, la présence de symptômes neurologiques, le délai apparition des métastases cérébrales par rapport au diagnostic de la maladie primitive, la réalisation ou non d'une IET complémentaire. Les scores pronostiques ont également été testés : RPA, RPA modifié, GPA, DS-GPA, SIR et BSBM. Les résultats sont exprimés par le hasard ratio et l'intervalle de confiance à 95%.

L'incidence du décès neurologique, de la progression locale, l'incidence d'une nouvelle métastase, a également été étudiée. Pour ces critères, les modèles de survie en risque compétitifs ont été utilisés. En effet, pour l'évènement « décès neurologique », le décès pour une autre cause a été considéré comme évènement concurrent. Pour les évènements « progression locale » et « apparition d'une nouvelle métastase », le décès toute cause a été considéré comme un évènement concurrent. La date d'origine pour ces deux derniers évènements était la date de la dernière imagerie avant le début du traitement par Cyberknife® et la date de dernières nouvelles était la date de dernière imagerie disponible. La survenue de ces évènements a été décrite par l'estimation de l'incidence cumulée selon la méthode de Gooley, et al. (19) et comparée par la méthode de Gray (20).

Les facteurs pronostiques de progression locale et d'apparition de nouvelle métastase à distance ont été recherchés dans le groupe des patients traités par RTSH seule. Les analyses bivariées ont été réalisées par la méthode de Fine and Gray (21). Les résultats sont exprimés par le hasard ratio et l'intervalle de confiance à 95%.

Le niveau de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC 25513; version 9.2).

III. Résultats

III.a. Survie globale, facteurs prédictifs et scores pronostiques

Le suivi médian était de 18.8 mois (1 à 69 mois), 66.7% des patients étaient décédés lors de la dernière mise à jour de la base de données en juin 2014. Sur les 68 patients décédés, la part de décès secondaire à une progression de la maladie métastatique encéphalique était de 45.6%. La médiane de survie globale était de 21 mois [IC95% 14 ; 28], La probabilité de survie était de 74 % à 1 an, de 47.5% à 2 ans et de 30.6% à 3 ans **[figure 1]**. La classification des patients selon les différents scores pronostiques est exposée **[tableau III]**. Neuf patients n'ont pas pu être classés selon le DS-GPA en raison de l'absence de score spécifique pour certaines histologies.

Les résultats de l'analyse bivariée des facteurs pronostiques pour la survie globale sont présentés **[tableau IV]**. Les facteurs pronostiques impactant positivement la survie sont : l'état général OMS 0 ($p=0.0002$), le contrôle de la maladie primitive ($p=0.001$), l'absence de métastase extra-cérébrale ($p=0.026$), la taille maximale de la métastase $<20\text{mm}$ ($p=0.005$), le volume du GTV $<5\text{cm}^3$ ($p=0.0005$) et l'âge <65 ans ($p=0.067$),

Les facteurs qui ne se sont pas révélés significatifs dans cette étude en terme de survie sont le nombre de métastases cérébrales uniques versus >1 ($p=0.17$), le sexe ($p=0.18$), le site du cancer primitif (poumon versus sein) ($p=0.11$), le délai d'apparition de la métastase cérébrale : inaugurale versus à distance ($p=0.93$) ; synchrone versus à distance ($p=0.54$), la présence de symptôme neurologique au diagnostic ($p=0.36$), le contrôle de la maladie métastatique extra cérébrale si présence de métastases extra-cérébrales ($p=0.56$) et la réalisation d'une IET complémentaire ($p=0.85$).

Tous les scores pronostiques étaient prédictifs de la survie avec comme seuils : score RPA=1 ($p=0.001$), GPA ≥ 3.5 ($p<0.0001$), DS_GPA ≥ 3.5 ($p=0.0021$), SIR ≥ 8 ($p<0.0001$) et BSBM=3 ($p<0.0001$). L'analyse du groupe pronostique intermédiaire RPA 2 ne montrait pas de différence entre le groupe RPA 2a vs RPA 1 Hazard Ratio (HR) 1.63 [IC95% 0.86 ; 3.08] ($p=0.13$). Cette différence était significative à partir du seuil 2b : RPA 1+2a vs RPA $\leq 2b$ HR 3.99 [IC95% 2.40 ; 6.65] ($p<0.0001$).

III.b Influence de l'IET sur la survie, le décès d'origine neurologique, le risque de récurrence locale et de l'apparition de nouvelles métastases cérébrales.

Les caractéristiques des groupes RTSH seule et RTSH + IET sont résumées [tableau I]. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes pour les principaux facteurs pronostiques à savoir l'âge ($p=0.81$), la taille maximale de la plus grosse lésion ($p=0.45$), le volume de la plus grosse lésion ($p=0.84$), les grades RPA ($p=0.64$), GPA ($p=0.33$), DS-GPA ($p=0.22$) ou SIR ($p=0.07$). Seul l'état général était significativement moins bon dans le groupe RTSH+IET pour le score OMS ($p=0.008$). L'analyse statistique a donc été ajustée selon le statut OMS.

La survie globale à 1 an, 2 ans et 3 ans dans les groupes RTSH et RTSH + IET est respectivement de 78.9% contre 61.5% ; 48.2% contre 44.4% et 32.6% contre 14.8% pour une médiane de 21.5 mois contre 20.1 mois [figure 2], sans différence significative : HR 0.94 [IC95% 0,52 ; 1,68] ($p=0.83$).

L'incidence du décès neurologique dans les groupes RTSH et RTSH + IET était de 9.2% contre 15.4% à un an et de 23.8% contre 27.6% à deux ans sans différence significative HR 1.00 [IC95% 0,46 ; 2,20] ($p=0.99$).

Le risque d'apparition de nouvelle métastase cérébrale à distance du site traité, à 6 mois, un an et 2 ans est respectivement de 11.8%,23.7% et 32.1% pour le groupe RSTH, contre 11.5%, 11.5% et 23.5% pour le groupe RTSH + IET HR 1,67 [IC95% 0.67 ; 4.19] ($p=0.27$) [figure 3]. Le délai médian d'apparition de nouvelle métastase cérébrale est de 7,5 mois dans le groupe RTSH et de 8.75 mois dans le groupe RTSH + IET.

Les taux de réponse locale dans les groupes RTSH et RTSH + IET sont respectivement de 30.0% vs 53.1% pour les réponses complètes, 37.5% vs 21.9 % pour les réponses partielles et 21.2% vs 12.5% pour la stabilité avec une différence à la limite de la significativité en faveur d'une meilleure réponse du groupe RTSH + IET ($p=0.056$). La différence entre les deux groupes en terme de réponse complète était significative ($p=0.036$), en faveur du groupe avec IET. Le délai médian pour atteindre la réponse maximale (partielle ou complète) est de 5.6 mois dans le groupe RTSH et de 5.1 mois dans le groupe RTSH + IET. Six métastases ont été exclues de cette analyse (quatre dans les groupe RTSH et deux

dans le groupe RTSH+IET) car ces patients étaient décédés avant leur première IRM d'évaluation.

Le risque de progression locale des métastases irradiées des groupe RTSH et RTSH + IET était à 6 mois de 9.5% contre 14.7%, à un an de 25% contre 17.6% et à deux ans de 37.7% contre 23.7% HR 1.57 [IC95% 0.69 ; 3.57] (p=0.28) **[figure 4]**. Le délai médian en cas de progression locale était de 10.6 mois dans le groupe RTSH et de 3.9 mois dans le groupe RTSH + IET (moyenne 10.5 mois vs 9.1 mois).

Le risque de progression locale et/ou d'apparition d'une nouvelle métastase cérébrale dans les groupes RTSH et RTSH + IET était à 6 mois de 21.1% contre 19.2%, à 1 an de 43.4% contre 26.9%, à deux ans de 58.9% contre 35% HR 2.01 [IC95% 1.02 ; 4.27] (p=0.043) **[figure 5]**

Les comparaisons en termes de survie globale, apparition de nouvelles métastases, et de progression locale entre les groupes RTSH seule et RTSH+IET sont résumées **[tableau V]**, sans et avec ajustement au score OMS.

III.c. Analyse du groupe traité par RTSH seule : facteurs prédictifs de progression locale et d'apparition de nouvelles métastases cérébrales

L'analyse du groupe des 76 patients traités par RTSH seule **[tableau VI]** a retrouvé comme facteurs pronostiques de progression locale le diamètre maximal de la lésion $\geq 20\text{mm}$ HR 2.84 [IC95% 1.44 ; 5.61] (p=0.0027), le volume maximal de la lésion $\geq 5\text{cm}^3$; HR 4.18 [IC95% 2.10 ; 8.33] (p<0.0001), la présence de symptômes neurologiques HR 2.93 [IC95% 1.26 ; 6.85] (p<0.0001). Les autres facteurs n'ont pas d'influence significative.

En ce qui concerne le risque d'apparition de nouvelles métastases cérébrales à distance, le seul facteur pronostique retrouvé est l'âge du patient < 65ans; HR 3.53 [IC95% 1.18 ; 10.55] (p=0.02). Le nombre de métastases >1 montre une tendance mais non significative HR 2.52 [IC95% 0.85 ; 7.46] (p=0.096).

Aucun score pronostique RPA, GPA, DS-GPA ou BSBM n'est prédictif d'un risque de progression locale ou à distance. Seul un SIR <8 était prédictif du risque de récurrence locale accru $p=0.003$ HR 2.96 [IC95% 1.45 ; 6.06] $p=0.003$.

III.d. Les traitements de rattrapage

Sur la population des 102 patients, 32 (31.4%) ont présenté une nouvelle métastase cérébrale au cours de leur suivi, 26 dans le groupe RTSH seule (incidence brute de 34.2%) et 6 dans le groupe RTSH+IET (incidence brute de 23.1%). Le nombre de nouvelles métastases lors de la récurrence à distance est comparable dans le groupe RTSH seule et RTSH+IET : métastase unique 50 % vs 50%, deux métastases 26.9% vs 16% et plus de deux métastases 23.1% et 33%. Le traitement de rattrapage a concerné 19 des 26 patients en rechute encéphalique à distance (73.1%) dans le groupe RTSH seule : 14 IET (53.8%), 4 nouvelles RTSH (15.4%), une irradiation encéphalique conventionnelle partielle (3.8%) et 7 patients n'ont pas eu de nouveau traitement local : chimiothérapie ou soins de support exclusifs (26.9%). Seulement un patient (16.6%) dans le groupe RTSH+IET a bénéficié d'un traitement de rattrapage par RTSH et 5 (83.4%) n'ont pas été retraités.

Sur les 118 métastases traitées il y a eu au total 41 progressions locales : 32 dans le groupe RTSH seule (incidence brute de 38.1%) et 9 dans le groupe RTSH+IET (incidence brute de 26.47%). Dans le groupe RTSH seule, 23 des 32 progressions locales (71.9%) ont bénéficié d'un nouveau traitement : 11 par IET (34.4%), 7 par RTSH (21.88%), 4 par chirurgie (12.5%), 1 par chirurgie + IET (3.13%) et 9 (28.1%) n'ont pas eu de retraitement local. Aucune des 9 progressions locales dans le groupe RTSH+IET n'a bénéficié de traitement de rattrapage. Sur le total de ces 23 traitements de rattrapage seules 9 métastases (39.1%) ont présenté une nouvelle progression locale et 14 (60.9%) ont été définitivement contrôlées. Le contrôle local global à la date des dernières nouvelles en incluant les traitements de rattrapage est de 77.1% dans l'ensemble de la population : 78.6% dans le groupe RTSH seule et de 73.52% dans le groupe IET sans différence significative ($p=0.82$).

Au total dans le groupe RTSH seule, 21 patients (27.6%) ont reçu un IET de rattrapage pour une progression locale et/ou une progression cérébrale à distance et 55 patients (72.4%)

n'en n'ont pas reçu dont 29 (38.2%) qui n'ont jamais présenté de progression locale ou à distance.

III.e. Les effets secondaires des traitements

Les effets secondaires aigus de grade ≥ 3 CTCAE selon le NCI ont été observées pour 8 patients (7.84%) : 5 épilepsies (dont 2 survenues au décours d'une séance de RTSH), une hypertension intra crânienne (HTIC) avec hémiparésie et deux décès. Un décès secondaire à une HTIC et l'autre suite à un accident vasculaire cérébral dont le lien direct avec la radiothérapie n'est pas établi.

Les effets secondaires chroniques de grade ≥ 3 ont été observées pour 11 patients (10.8%) : 4 radionécroses symptomatiques, 3 épilepsies, une hémiparésie, une ataxie, un trouble mnésique sévère et une hémorragie cérébrale pour un patient sous anti-vitamines K oraux dont le lien direct avec la radiothérapie n'est pas clairement établi.

Au total 5 radionécroses ont été relevées dans cette étude (4.9%), 4 symptomatiques et une asymptomatique avec un délai médian d'apparition de 14 mois à partir de la fin de la RTSH (9 ; 36 mois).

Il n'y avait pas de différence significative en terme de toxicité entre les groupes RTSH et RTSH + IET avec une incidence des toxicités aiguës de 9.2% contre 3.5% ($p=0.67$), des toxicités chroniques de 11.8% contre 7.9% ($p=0.72$) dont un taux radionécrose de 3.9% contre 7.7%.

IV. Discussion

Cette série est caractérisée par une excellente homogénéité des traitements de radiothérapie puisque tous les patients ont reçu la même dose et le même fractionnement en radiothérapie stéréotaxique. La sélection des patients est également très homogène avec des patients principalement mono-métastatiques et en bon état général.

IV.a Survie globale et facteurs pronostiques

La médiane de survie globale de notre série est sensiblement supérieure aux séries publiées dans la littérature : 21 mois contre 5 à 16 mois selon les séries (22–33). Ce bon résultat peut s'expliquer par la sélection de nos patients : 79.4% de métastases uniques et 95.1% d'état général OMS 0-1.

A titre de comparaison, les médianes de survie attendues pour les groupes les plus favorables des principaux scores pronostiques sont pour les RPA 1= 7.7mois (35.3% des patients) (3), GPA [3.5 -4] = 11 mois (24.1% des patients) (5). Cette différence peut s'expliquer par le fait que dans ces séries historiques, les patients n'ont pas bénéficié de radiothérapie stéréotaxique : traitement par IET seule pour le score RPA ou seulement une faible proportion pour le score GPA. Il existe également un effet probable lié aux progrès des traitements sur la maladie systémique car seuls 45.6% des décès étaient imputables à la progression cérébrale. C'est-à-dire que pour la moitié des patients le pronostic vital était lié à l'évolution de la maladie systémique.

La date d'origine de calcul pour la survie de notre étude est la date du premier diagnostic de métastase cérébrale. Cette date d'origine, lorsque celle-ci est précisée, varie selon les études et pour certaines la date retenue était celle de la fin d'irradiation. Cependant le délai médian entre le diagnostic de métastase cérébrale et la fin de la RTSH de notre étude est relativement court (2 mois), ce choix de la date d'origine ne modifie donc pas la survie de manière notable.

Les principaux facteurs indépendants de bon pronostic en survie, identifiés dans notre étude, sont l'état général OMS=0, l'âge <65ans, le contrôle de la maladie primitive depuis plus de 3 mois, la présence de métastases extra-cérébrales, et la taille <20mm ou le volume <5cm³ de la plus grosse lésion cérébrale. Le nombre de métastases cérébrales est également classiquement retrouvé dans la littérature avec un seuil variable entre 1 et >3 mais compte tenu de la sélection de notre population avec 79.4% de métastases uniques et aucun patient avec plus de trois lésions, ce facteur n'est pas ressorti significativement (4,5,7,8). Le site et l'histologie de la maladie primitive sont également des facteurs pronostiques, bien que non retrouvé significatif dans notre étude par un manque d'effectif. Les médianes de survies publiées sont de 7 mois pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules, 4.9 mois pour les carcinomes bronchiques à petites cellules, 5.3 mois pour les cancers gastro-intestinaux, 6.7 mois pour les mélanomes, 9.6 mois pour les cancers du rein, et 13.8 mois pour les cancer

du sein (7). Pour le cancer du sein, la présence de récepteurs hormonaux et la surexpression de HER2 sont de pronostic favorable, avec une médiane de 25.3 mois pour les patientes positives pour ces deux récepteurs, aboutissant à une proposition de score spécifique, le Breast-GPA, qui intègre ces facteurs (10).

Si tous les scores pronostiques sont bien corrélés à la survie, leur utilité en pratique clinique a été étudiée par Zindler et al (34) sur 380 patients traités par radiochirurgie stéréotaxique avec une médiane de survie globale de 7.7 mois. Cette médiane est sensiblement meilleure pour les patients appartenant aux groupes pronostiques les plus favorables, allant de 13.4 mois à 24.3 mois selon les différents scores. La spécificité de ces scores pour détecter les patients long survivants ($\geq$ à 1an) est très bonne respectivement pour le RPA; GPA; DS-GPA ; SIR ; BSBM de 0.89; 0.98; 0.93; 0.90 ; 0.81 mais avec une mauvaise sensibilité respectivement 0.29; 0.1; 0.19; 0.27; 0.39. C'est-à-dire qu'en pratique une certaine proportion de patients potentiellement longs survivants sont classés en pronostic intermédiaire sans qu'aucun score ne permette vraiment de différencier les bons des mauvais pronostics de cette classe. Dans notre série la proportion de ces pronostics intermédiaires était importante : 61.8% des patients étaient classés RPA 2 et 71.57% GPA [1.5-3] avec malgré tout une survie à un an de la série de 74%. Yamamoto et al. ont proposé une subdivision de la classe intermédiaire RPA II, spécifiquement pour des patients traités par radiochirurgie stéréotaxique pour affiner la sélection des indications thérapeutiques chez ces patients. Cette sous classification est basée sur l'état général, le contrôle de la maladie primitive, la présence de métastases cérébrales (7). Dans notre étude la survie globale du sous-groupe RPA 2a était proche du groupe RPA1 mais était significativement différente des groupes RPA $\leq$ 2b HR 3.99 [IC95% 2.40 ; 6.65] ($p < 0.0001$). La classification RPA modifiée présente donc un intérêt pour stratifier les patients de pronostic intermédiaire et aider à sélection des indications thérapeutiques.

Tous les scores reprennent les principaux facteurs pronostiques identifiés : état général, âge, contrôle de la maladie primitive, présence de métastases cérébrales et nombre de métastases [tableau VII]. Seuls le SIR et de DS-GPA ont la spécificité de prendre en compte respectivement le volume tumoral et l'histologie de la maladie primitive. Aucun score pronostique ne se distingue particulièrement en prédiction des patients longs survivants. Le RPA reste une référence solide et le DS-GPA semble apporter une précision supplémentaire. Le SIR reste intéressant particulièrement en radiothérapie stéréotaxique car il est le seul à prendre en compte le volume tumoral, pourtant facteur pronostique important chez les patients oligométastatiques. Cette donnée est malheureusement difficile à obtenir en routine clinique

mais elle est corrélée au plus grand diamètre de la lésion et doit aider à la décision, en particulier concernant les patients classés comme pronostic intermédiaire RPA et DS-GPA avec un meilleur pronostic pour les lésions ≤ 20 mm.

IV.b. Analyse des facteurs de risque de récurrence locale et de nouvelle localisation métastatique cérébrale à distance.

Le contrôle local à 1 an de notre série (75% sans IET et 82.4% avec IET) est comparable aux données de la littérature : 68.9 à 93 % (23,25,27–29,31). Le principal facteur prédictif est la taille de la lésion ou son volume qui sont tous deux étroitement corrélés. Le caractère symptomatique des lésions est également prédictif de moindre réponse locale mais ce critère est très étroitement au volume lésionnel et disparaît en analyse multivariée.

Concernant la progression métastatique encéphalique à distance nous n'avons pas identifié de facteurs prédictifs significatifs en dehors de l'âge <65 ans. Ce facteur n'est pas retrouvé dans la littérature et correspond probablement à un artefact dans notre population. Il n'y a pas de facteurs pronostiques clairement identifiés dans la littérature ; le nombre de métastases cérébrales >3 (critère d'exclusion de notre étude) est souvent retrouvé (23,35) mais également parfois contesté (36). Les autres facteurs souvent cités sont la présence de métastases extra-crâniennes, contrôlées ou non (23,35,36). Dans notre série le risque de développer une nouvelle métastase à 1 an est plutôt faible : 23.7% pour le groupe sans IET et 11.5 % pour le groupe avec IET, comparé à la littérature : 12% à 64% selon les populations (25,27,28,31,32). Ce faible taux est expliqué par la sélection des patients, majoritairement mono-métastatiques sans métastase extra cérébrale évolutive.

IV.c. Quel bénéfice attendre de l'IET complémentaire ?

L'ajout d'une IET complémentaire n'apporte pas de bénéfice en termes de survie globale ni en réduction du risque de décès d'origine neurologique, entre les groupes RTSH et RTSH + IET, conformément aux données publiées (12,14,23,33) et confirmées par deux méta-analyses (37,38). Cependant en terme de contrôle local, le taux de réponses complètes observées est supérieur dans le groupe RTSH+IET (53.1% vs 30%). Ceci se traduit également par un meilleur contrôle local à 1 an dans le groupe RTSH+IET (82.4% vs 75%). Le risque de

développer une nouvelle métastase cérébrale à 1 an est également plus faible dans le groupe RTSH+IET par rapport dans le groupe RTSH, respectivement 11.5 % contre 23.7 %. Cette tendance de bénéfice en contrôle local et cérébral à distance n'atteint pas le seuil de la significativité dans notre étude mais elle est également confirmée par les données des méta-analyses (37,38). Si l'on considère le contrôle de la maladie cérébrale, le bénéfice du groupe RTSH+IET vs RTSH apparaît significatif mais ne se traduit pas en bénéfice en termes de survie ou de risque de décès neurologique probablement en raison des possibilités et de l'efficacité des traitements de rattrapage.

IV.d. Quelle dose et quel fractionnement pour un meilleur contrôle local ?

Les premières recommandations sur le niveau de dose maximale tolérable pour la radiothérapie stéréotaxique cérébrale proviennent RTOG 90-05 (39) : 24 Gy pour des lésions ≤ 20 mm, 18Gy entre 21 et 30mm et 15 Gy pour des lésions >30 mm. Mais celles-ci sont issues d'une série de ré-irradiation de lésions cérébrales primitives et secondaires, récidivantes après une première irradiation conventionnelle. Elles ne sont donc sans doute pas adaptées pour une irradiation stéréotaxique exclusive de première intention de lésions uniquement secondaires. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la dose optimale. La méta-analyse de Wiggensraad et al. sur l'effet dose apporte quelques éléments de réponse : la dose par fraction devrait être > 18 Gy en fraction unique pour espérer un contrôle local supérieur à 70%, correspondant à une dose biologique équivalente (DBE) d'au moins 40Gy (pour un alpha/beta de 12 Gy). Ceci correspond à une dose de 8.5 Gy en 3 fractions (40). Le fractionnement de 23.1 Gy en 3 fractions de notre étude correspond à une DBE_{12} de 32.51 Gy (54.21 Gy pour la dose maximum de 33Gy en 3 fractions) ce qui semble peut être insuffisant pour un traitement exclusif. L'IET complémentaire, lorsque elle est réalisée, apporte une dose supplémentaire de 30Gy en 12 fractions ($DBE_{12}=31.07$ Gy) et explique les meilleurs taux de contrôle local et de réponses complètes. Ces résultats sont en faveur d'une escalade de dose pour les traitements en RTSH pour atteindre au moins 8.5Gy en 3 fractions. Sur ce principe, Minniti et al. a publié une série de 135 patients traités avec un fractionnement de 3x12Gy pour les lésions de <20 mm et 3x9Gy pour les lésions >20 mm, sur l'isodose 80-90%, avec un contrôle local de 88% et un taux de radionécrose radiologique acceptable de 7%(32). Il faut garder à l'esprit le risque de complications supplémentaires induites par l'augmentation de la dose en

radiothérapie stéréotaxique, en particulier en cas de nécessité de ré-irradiation par IET de rattrapage en cas de progression métastatique cérébrale multiple.

En dehors de la dose prescrite, le deuxième paramètre influençant le contrôle local est la marge autour du GTV. Il n'y a pas de recommandation pour utiliser une marge >1mm en plus de la marge du PTV qui est liée à la précision de la technique d'irradiation.(40,41)

IV.e. Les traitements de rattrapage

L'allongement de la survie des patients métastatiques cérébraux expose à un risque plus important de voir apparaître au cours du suivi une récurrence encéphalique locale ou à distance. Le taux de progression encéphalique est plus important dans le groupe RTSH seule mais il existe des possibilités de traitement local de rattrapage notamment par radiothérapie stéréotaxique, chirurgie ou encore par IET puisqu'elle n'a pas été réalisée lors du premier temps de traitement.

Concernant le traitement des nouvelles métastases du groupe RTSH seule, elles ont majoritairement fait l'objet d'une IET bien que 50% de ces rechutes correspondaient à une métastase unique et 26.9% à seulement deux métastases. Sur les 26 patients en rechute cérébrale à distance, seuls 4 patients ont bénéficié d'un nouveau traitement par radiothérapie stéréotaxique. Le traitement par IET a été préféré dans la plupart des cas car cette série correspond à notre expérience initiale en radiothérapie stéréotaxique et nous avons fait le choix à l'époque de ne pas retarder une nouvelle fois l'IET. Cependant il est envisageable de traiter ces nouvelles localisations en radiothérapie stéréotaxique, en particulier lorsque leur nombre est inférieur ou égal à 3 (42) et certains auteurs ont étudié la possibilité de surseoir une nouvelle fois à l'IET lorsqu'elle n'a pas été faite (43).

Concernant la récurrence locale des lésions déjà irradiées dans le groupe traité uniquement par RTSH, sur les 23 lésions retraitées, toutes modalités confondues, près des deux tiers (61%) ont été définitivement contrôlées. Les ré-irradiations sont plus à risque de complications locales mais ont prouvé leur efficacité et leur faisabilité (43–45).

Le taux de contrôle local est inférieur dans le groupe RTSH seule par rapport au groupe RTSH+IET mais si l'on prend en compte la possibilité des traitements de rattrapage on n'observe plus de différence. Le taux brut de contrôle des lésions traitées à la date des dernières nouvelles en incluant les traitements de rattrapage était comparable dans le groupe

RTSH et RTSH+IET : 78.6% vs 73.52% (non significatif). Dans le groupe traité uniquement par RTSH, seuls 27.1% des patients ont reçu finalement une IET de rattrapage, elle a donc pu être évitée pour 72.4% des patients.

L'incidence plus importante de récurrence encéphalique, locale ou à distance dans le groupe RTSH seule, ne se traduit pas par une diminution de la survie globale ou une augmentation du risque de décès neurologique (37,38) avec cependant comme conséquence un taux de traitement itératif plus important pour les patients en rechute.

IV.f. Les effets secondaires de la radiothérapie cérébrale

Deux décès sont survenus en cours de RTSH, un décès secondaire à une HTIC non contrôlée par le traitement médical et un autre secondaire à un AVC hémorragique massif à distance du volume irradié, chez un patient sous anticoagulant dont le lien direct avec la radiothérapie n'est pas établi. Les autres toxicités aiguës correspondent principalement à des crises d'épilepsies et des signes HTIC qui ont pu être bien contrôlés par une corticothérapie et des traitements antiépileptiques. Ils n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. La tolérance de la RTSH est donc très satisfaisante.

La principale complication chronique de la radiothérapie stéréotaxique est la radionécrose. Le taux de radionécrose de 4.9% est comparable aux séries publiées (32,46,47). L'incidence varie de 2 à 22% pour les radionécroses radiologiques et de 1 à 14% pour celles qui sont asymptomatiques (18,48,49). Le risque de survenue de radionécrose dépend de la dose, du volume traité et du volume d'encéphale sain recevant un certain niveau de dose (18,46,50). Le volume d'encéphale sain recevant une dose équivalente à une dose unique de 12Gy (V12Gy) ou 14 Gy (V14Gy) sont les éléments les mieux corrélés au risque de radionécrose avec un faible risque en dessous des seuils de V12Gy<10cm³ (risque = 0 % si V12 < 3,4 cm³, risque > 10 % si V12 Gy > 8.5 cm³) (50) et ou V14Gy <7cm³ (risque = 0%) (46). Le diagnostic différentiel entre radionécrose et progression locale est complexe (51,52). Les séquences spécifiques de perfusion et de diffusion en IRM (53), l'imagerie en TEP-FDG biphasé (54) ou encore à la F-DOPA (55) peuvent aider à orienter ce diagnostic différentiel. La certitude diagnostique ne peut être obtenue qu'avec une preuve histologique. Sur les cinq patients de notre série qui ont été opérés pour une récurrence locale suspectée à l'imagerie, un patient ne présentait pas de récurrence mais une radionécrose sans cellules néoplasiques résiduelles.

Concernant le traitement des radionécroses cérébrales, quatre études ont montré l'intérêt du bévacizumab. Ces études portaient sur des effectifs faibles (≤ 14 patients) dont trois étaient rétrospectives (56–58) et une seule prospective randomisée en double aveugle sur 14 patients comparant un bras recevant 4 cures de bevacizumab 7.5mg/kg toutes les trois semaines contre un bras placebo. Tous les patients traités par bevacizumab ont montré une diminution de la prise de contraste T1, en moyenne de 63% et une amélioration des symptômes neurologiques. Il n'y avait pas d'amélioration dans le bras placebo. Le bénéfice était maintenu sur une durée médiane de 10 mois.(59)

Le nombre d'effets secondaires était trop faible pour mettre en évidence une différence significative entre le groupe traité avec et sans IET dans notre étude. Cependant l'apport d'une dose supplémentaire avec l'IET devrait se traduire a priori par un taux de complications tardives plus importantes puisque ces dernières sont dose-dépendantes, que ce soit pour le taux de radionécrose (60) ou d'altération neurocognitive (14,16). Les méta-analyses confirment que la réalisation d'une IET après une radiothérapie stéréotaxique majore les complications (37,38) avec un rapport bénéfice risque qui reste à définir.

Les effets secondaires neurocognitifs peuvent être multiples (troubles des apprentissages, de la mémoire, du langage, indépendance fonctionnelle ...) et ne peuvent pas être recueillis sur des données rétrospectives. Les études de Meyers et al. (15) sont les premières à évoquer un déclin cognitif après l'IET avec une réduction, entre autres, de la vitesse motrice (31%) et de la fluence verbale (7%). L'impact de l'irradiation cérébrale prophylactique sur la cognition a été évalué chez des patients en rémission complète d'un cancer du poumon à petites cellules, c'est-à-dire sur un encéphale indemne de toute lésion cérébrale, avec un déclin mnésique et de l'apprentissage verbal à un an mis en évidence sur l'Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) mais sans différence observée sur les scores MMSE et ADL (61). L'étude d'Aoyama et al. (16) a comparé l'altération du score MMSE chez les patients traités par radiothérapie stéréotaxique + IET versus radiothérapie stéréotaxique seule. Le premier groupe avait un pronostic cognitif plus favorable les deux premières années en raison d'un meilleur contrôle local mais déclinait au-delà de deux ans par rapport au groupe radiothérapie stéréotaxique seule, qui lui demeurait stable. Enfin l'étude de Chang et al. (14) est la seule étude randomisée avec comme objectif principal l'évaluation de la cognition chez les patients porteurs de une à trois métastases cérébrales traitées par radiothérapie stéréotaxique + IET versus radiothérapie stéréotaxique seule. Elle a été arrêtée précocement en raison d'une altération de la mémoire du rappel du test HVLT à 4 mois de 64% dans le

premier groupe contre 24 % dans le deuxième. Les résultats de cette étude sont controversés car l'évaluation cognitive a été faite précocement à 4 mois alors qu'il existe des possibilités de récupération et que le pronostic fonctionnel à long terme est probablement plus pertinent. De plus survie sans récurrence intra cérébrale était nettement supérieure dans le groupe radiothérapie stéréotaxique + IET comparativement au groupe radiothérapie stéréotaxique seule (73% vs 27% $p=0.003$).

Ces mêmes études montrent par ailleurs que le pronostic neurocognitif après radiothérapie est étroitement lié à la progression cérébrale, qui est le premier facteur de survenue de troubles fonctionnels. Si les récurrences sont plus fréquentes pour les patients traités par RTSH seule, cette étude montre que ces récurrences, si elles surviennent, peuvent être traitées efficacement avec le même pronostic en termes de survie, de risque de décès d'origine neurologique et de contrôle local que le groupe traité d'emblée avec une IET complémentaire. Les altérations neurocognitives induites par les récurrences sont au moins partiellement réversibles en cas de bonne réponse tumorale. En revanche chez les longs survivants indemnes de progression, l'IET peut induire une altération des fonctions cognitives séquellaires et définitives, d'autant plus significative que la survie est longue (16).

Il est donc nécessaire d'évaluer l'impact de l'IET sur les fonctions neurocognitives par d'autres essais prospectifs comme l'essai NCT00377156, actuellement en cours. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée qui prévoit d'inclure 500 patients porteurs de une à trois métastases cérébrales traitées par radiothérapie stéréotaxique +/- IET dont l'objectif principal est l'évaluation neurocognitive.

Les connaissances actuelles suggèrent que la toxicité neurocognitive radio-induite, en particulier mnésique serait liée à l'irradiation hippocampique. Cette zone fonctionnelle ne représente que 2.1% du volume encéphalique. Elle n'est que rarement le siège de métastases cérébrales : 3.3% des métastases surviennent dans le volume de l'hippocampe avec une marge de 5mm (62). Elle pourrait être préservée au moyen de techniques d'irradiation innovantes telles que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sur accélérateurs linéaires classiques ou en Tomotherapy®. Cette stratégie d'épargne hippocampique est techniquement réalisable (63) et pourrait permettre de diminuer le risque de toxicité (64,65) tout en conservant le bénéfice en termes de contrôle local de l'IET. Les travaux actuels sur une série de 18 patients concluent que la D40 % aux deux hippocampes ne devrait pas dépasser la dose seuil équivalente de 7.4 Gy (α sur $\beta=2$) pour préserver la mémoire de

rappel à 18 mois, évaluée par le test Wechsler Memory Scale-III Word List (66). Ces perspectives intéressantes méritent d'être confirmées sur de plus grandes séries de patients.

V. Conclusion

Le traitement par RTSH avec Cyberknife® à la dose de 23.1Gy en 3 fractions est un traitement efficace et bien toléré pour le traitement des métastases cérébrales. L'efficacité en termes de contrôle local et d'effets secondaires de notre série est comparable aux séries publiées. Les scores pronostiques en survie les plus pertinents pour sélectionner patients longs survivants sont le RPA et le DS-GPA. Le SIR est le seul score pronostique prédictif du risque de récurrence locale et le score RPA modifié présente un intérêt pour discriminer les patients de pronostic intermédiaire avec un groupe 2a qui reste de pronostic favorable. L'IET complémentaire apporte un gain en contrôle local et en contrôle du risque d'apparition de nouvelles métastases cérébrales. La perte en contrôle local en cas d'abstention d'IET lors d'un traitement par RTSH pourrait être compensée en augmentant la dose délivrée par la RTSH pour optimiser la réponse. Pour des patients sélectionnés, de pronostic le plus favorable : RPA 1 ou DS-GPA ≥ 3.5 , il est possible de surseoir à l'IET et la réserver pour un éventuel traitement de rattrapage sans sur-risque en termes de survie globale et de risque de décès d'origine neurologique. Le bénéfice pour ces patients longs survivants serait une amélioration du pronostic fonctionnel et neurocognitif. Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser une surveillance par IRM rapprochée et d'accepter un risque plus important de traitement de rattrapage, qui reste cependant efficace. Pour les patients de pronostic intermédiaire : RPA=2 ou DS-GPA [1.5-3] l'IET doit être associée à la radiothérapie stéréotaxique, en particulier lorsque la taille des lésions cérébrales est $>20\text{mm}$ et/ou leur nombre >1 en raison du risque plus important de récurrence locale ou à distance. L'épargne hippocampique ouvre une perspective intéressante pour diminuer le risque de toxicité de l'irradiation encéphalique en totalité tout en conservant le bénéfice en contrôle de la maladie métastatique cérébrale.

VI. Bibliographie

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2865–72.
2. Scoccianti S, Ricardi U. Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Feb;102(2):168–79.
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 1;37(4):745–51.
4. Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, et al. Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):1399–405.
5. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Feb;70(2):510–4.
6. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):419–25.
7. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Jul;77(3):655–61.
8. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1155–61.
9. 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*. 2004 Sep 1;60(1):218–24.
10. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22;322(8):494–500.
11. 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*. 1993 Jun;33(6):583–90.
12. 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*. 2004 May 22;363(9422):1665–72.

13. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Sep 1;45(2):427–34.
14. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1037–44.
15. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):157–65.
16. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Aug 1;68(5):1388–95.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009 Jan;45(2):228–47.
18. 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.* 2011;6(48):1–9.
19. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med.* 1999 Mar 30;18(6):695–706.
20. Gray R. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Stat.* 1988;16:1141–54.
21. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999 Jun 1;94(446):496–509.
22. Manning MA, Cardinale RM, Benedict SH, Kavanagh BD, Zwicker RD, Amir C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jun 1;47(3):603–8.
23. 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 J Am Med Assoc.* 2006 Jun 7;295(21):2483–91.
24. Lindvall P, Bergström P, Löfroth P-O, Tommy Bergenheim A. A comparison between surgical resection in combination with WBRT or hypofractionated stereotactic irradiation in the treatment of solitary brain metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2009 Sep;151(9):1053–9.
25. Aoki M, Abe Y, Hatayama Y, Kondo H, Basaki K. Clinical outcome of hypofractionated conventional conformation radiotherapy for patients with single and no more than three metastatic brain tumors, with noninvasive fixation of the skull without whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Feb 1;64(2):414–8.
26. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2006 Oct;81(1):18–24.

27. Narayana A, Chang J, Yenice K, Chan K, Lymberis S, Brennan C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2007;85(2-3):82–7.
28. Giubilei C, Ingrosso G, D’Andrea M, Benassi M, Santoni R. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Neurooncol.* 2009 Jan;91(2):207–12.
29. Kwon AK, Dibiase SJ, Wang B, Hughes SL, Milcarek B, Zhu Y. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases. *Cancer.* 2009 Feb 15;115(4):890–8.
30. Marchetti M, Milanese I, Falcone C, De Santis M, Fumagalli L, Brait L, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for oligometastases in the brain: a single-institution experience. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2011 Jun;32(3):393–9.
31. De Potter B, De Meerleer G, De Neve W, Boterberg T, Speleers B, Ost P. Hypofractionated frameless stereotactic intensity-modulated radiotherapy with whole brain radiotherapy for the treatment of 1–3 brain metastases. *Neurol Sci.* 2013 May;34(5):647–53.
32. Minniti G, D’Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2014 Apr;117(2):295–301.
33. Ma L-H, Li G, Zhang H-W, Wang Z-Y, Dang J, Zhang S, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with or without whole-brain radiotherapy for patients with newly diagnosed brain metastases from non-small cell lung cancer. *J Neurosurg.* 2012 Dec;117 Suppl:49–56.
34. Zindler JD, Rodrigues G, Haasbeek CJA, De Haan PF, Meijer OWM, Slotman BJ, et al. The clinical utility of prognostic scoring systems in patients with brain metastases treated with radiosurgery. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2013 Mar;106(3):370–4.
35. Sawrie SM, Guthrie BL, Spencer SA, Nordal RA, Meredith RF, Markert JM, et al. Predictors of Distant Brain Recurrence for Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol.* 2008 Jan;70(1):181–6.
36. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, Allen PK, McAleer MF, Chiu MS, et al. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1;85(3):656–61.
37. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases: Meta-Analysis for Brain Metastases. *Cancer.* 2012 May 1;118(9):2486–93.
38. Duan L, Zeng R, Yang K-H, Tian J-H, Wu X-L, Dai Q, et al. Whole brain radiotherapy combined with stereotactic radiotherapy versus stereotactic radiotherapy alone for brain metastases: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2014;15(2):911–5.
39. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291–8.
40. Wiggensraad R, Kanter AV, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose–effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol.* 2011 Mar;98(3):292–7.

41. Noël G, Simon JM, Valery CA, Cornu P, Boisserie G, Hasboun D, et al. Radiosurgery for brain metastasis: impact of CTV on local control. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2003 Jul;68(1):15–21.
42. Kim DH, Schultheiss TE, Radany EH, Badie B, Pezner RD. Clinical outcomes of patients treated with a second course of stereotactic radiosurgery for locally or regionally recurrent brain metastases after prior stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2013 Oct;115(1):37–43.
43. Yomo S, Hayashi M. The efficacy and limitations of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment after failed whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Neurooncol*. 2013 Jul;113(3):459–65.
44. Noël G, Mazon J-J. [Reirradiation in primary or secondary brain tumors]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Oct;14(6-7):421–37.
45. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Apr 1;70(5):1350–60.
46. Inoue HK, Seto K-I, Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J-I, et al. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res (Tokyo)*. 2013 Jul 1;54(4):727–35.
47. Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E, et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(3):549–58.
48. 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*. 2013 Dec;115(3):469–75.
49. 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*. 2013 Jun;113(2):313–25.
50. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 15;77(4):996–1001.
51. Kickingeder P, Dorn F, Blau T, Schmidt M, Kocher M, Galldiks N, et al. Differentiation of local tumor recurrence from radiation-induced changes after stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastasis: case report and review of the literature. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2013;8:52.
52. Stockham AL, Tievsky AL, Koyfman SA, Reddy CA, Suh JH, Vogelbaum MA, et al. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2012 Aug;109(1):149–58.
53. Kang TW, Kim ST, Byun HS, Jeon P, Kim K, Kim H, et al. Morphological and functional MRI, MRS, perfusion and diffusion changes after radiosurgery of brain metastasis. *Eur J Radiol*. 2009 Dec;72(3):370–80.
54. Horky LL, Hsiao EM, Weiss SE, Drappatz J, Gerbaudo VH. Dual phase FDG-PET imaging of brain metastases provides superior assessment of recurrence versus post-treatment necrosis. *J Neurooncol*. 2011 May;103(1):137–46.

55. Lizarraga KJ, Allen-Auerbach M, Czernin J, DeSalles AAF, Yong WH, Phelps ME, et al. (18)F-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2014 Jan;55(1):30–6.
56. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Feb 1;67(2):323–6.
57. Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, Rock J, Doyle T, Anderson J, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol*. 2009 Aug;94(1):63–8.
58. 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*. 2013 Sep;15(9):1257–63.
59. 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*. 2011 Apr 1;79(5):1487–95.
60. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):134–41.
61. Sun A, Bae K, Gore EM, Movsas B, Wong SJ, Meyers CA, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):279–86.
62. 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*. 2007 Jul 15;68(4):971–7.
63. 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*. 2010 Nov 15;78(4):1244–52.
64. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P, Sevela O, Prochazka T, Vrzal M, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2014;9:139.
65. Oskan F, Ganswindt U, Schwarz SB, Manapov F, Belka C, Niyazi M. Hippocampus sparing in whole-brain radiotherapy. A review. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al*. 2014 Apr;190(4):337–41.
66. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):348–54.

VII. Tableaux et figures

Tableau I : Descriptif de la population

		Population n=102 (%)	RTSH seul n=76 (%)	RTSH+IET n=26 (%)
Age (années)				
	médian (min-max)	62,5 [32-87]	63 [39-87]	58,5 [32-79]
Sexe				
	homme	67 (65,7%)	48 (63,2%)	19 (73,1%)
	femme	35 (34,3%)	28 (36,8%)	7 (26,9%)
Score OMS				
	0	49 (48%)	42 (55,3%)	7 (26,9%)
	1	48 (47,1%)	32 (42,1%)	16 (61,5%)
	2	5 (4,9%)	2 (2,6%)	3 (11,5%)
IK				
	100	27 (26,5%)	26 (34,2%)	1 (3,8%)
	90	24 (23,5%)	16 (21,1%)	8 (30,8%)
	80	31 (30,4%)	21 (27,6%)	10 (38,5%)
	70	17 (16,7%)	11 (14,5%)	6 (23,1%)
	60	2 (2%)	2 (2,6%)	0 (0%)
	50	1 (1%)	0 (0%)	1 (3,8%)
Nombre de MC				
	1	81 (79,4%)	67 (88,2%)	14 (53,8%)
	2	18 (17,6%)	9 (11,8%)	9 (34,6%)
	3	3 (2,9%)	0 (0%)	3 (11,5%)
Taille maximale des MC (mm)				
	médiane (min-max)	18 (5-49)	18.5 (5-42)	17.5 (5-49)
Délai d'apparition de la MC				
	inaugurale	15 (14,7%)	10 (13,2%)	5 (19,2%)
	synchrone	21 (20,6%)	13 (17,1%)	8 (30,8%)
	à distance	66 (64,7%)	53 (69,7%)	13 (50%)
Symptôme neurologique				
	oui	58 (56,9%)	45 (59,2%)	13 (50%)
	non	44 (43,1%)	31 (40,8%)	13 (50%)
Site du cancer primitif				
	poumon	64 (62,8%)	44 (57,9%)	20 (76,9%)
	sein	14 (13,7%)	12 (15,8%)	2 (7,7%)
	mélanome	5 (5,9 %)	4 (5,3%)	1 (3,8%)
	rein	6 (5,9%)	6 (5,9%)	0 (0,0%)
	autre	13 (13%)	10 (13,2%)	3 (11,5%)
Contrôle du cancer primitif				
	oui	71 (69,6%)	56 (73,7%)	15 (57,7%)
	non	31 (30,4%)	20 (26,3%)	11 (42,3%)
Métastase extra-cérébrale (MEC)				
	contrôlée	10 (9,8%)	8 (10,5%)	2 (7,7%)
	non contrôlée	16 (15,7%)	12 (15,8%)	4 (15,4%)
	absente	76 (74,5%)	56 (73,7%)	20 (76,9%)

MC = Métastase Cérébrale MEC= Métastase Extra Cérébrale

Tableau II : Caractéristiques et données dosimétriques des métastases cérébrales irradiées par RTSH

		Médiane	écart-type
GTV	Volume (cm3)	2,83	8,24
	D min (Gy)	24,74	2,27
	D med (Gy)	29,70	1,09
	D max (Gy)	33,00	0,00
	Couverture (%)	100,00	0,63
PTV	Volume (cm3)	5,66	11,43
	D min (Gy)	21,95	1,70
	D med (Gy)	28,14	3,66
	D max (Gy)	33,00	0,00
	couverture (%)	99,50	1,71
	Index de conformation	1,43	1,86

Tableau III : Répartition de la population selon les différents scores pronostiques en survie globale

		Total n=107 (%)	RTSH seule n=76 (%)	RTSH + IET n=26 (%)
RPA	1	36 (35,3%)	28 (36,8%)	8 (30,8%)
	2	63 (61,8%)	46 (60,5%)	17 (65,4%)
	2a	34 (33,3%)	28 (36,8%)	6 (23,1%)
	2b	20 (19,6%)	14 (18,4%)	6 (23,1%)
	2c	9 (8,8%)	4 (5,3%)	5 (19,2%)
	3	3 (2,9%)	2 (2,6%)	1 (3,8%)
GPA	[3,5-4]	25 (24,5%)	21 (27,6%)	4 (15,4%)
	[3]	28 (27,5%)	19 (25%)	9 (34,6%)
	[1,5-2,5]	45 (44,1%)	33 (43,4%)	12 (46,2%)
	[0-1]	4 (3,9%)	3 (3,9%)	1 (3,8%)
DS-GPA	[3,5-4]	30 (29,4%)	25 (32,9%)	5 (19,2%)
	[3]	26 (25,5%)	18 (23,7%)	8 (30,8%)
	[1,5-2,5]	31 (30,4%)	22 (28,9%)	9 (34,6%)
	[0-1]	6 (5,9%)	4 (5,3%)	2 (7,7%)
	NC	9 (8,8%)	7 (9,2%)	2 (7,7%)
SIR	[8-10]	45 (44,1%)	37 (48,7%)	8 (30,8%)
	[4-7]	53 (52%)	38 (50%)	15 (57,7%)
	[1-3]	4 (3,9%)	1 (1,3%)	3 (11,5%)
BSBM	3	48 (47,1%)	39 (51,3%)	9 (34,6%)
	2	36 (35,3%)	25 (32,9%)	11 (42,3%)
	1	17 (16,7%)	11 (14,5%)	6 (23,1%)
	0	1 (1%)	1 (1,3%)	0 (0%)

Tableau IV : Analyse bivariée des facteurs pronostiques en survie

	p value	HR (IC 95%)
Sexe		
homme vs femme	0,17	1,43 (0,85-2,42)
Age		
≥65ans vs <65ans	0,067	1,58 (0,97-2,58)
Score OMS		
≤1 vs 0	0,0002	2,72 (1,62-4,57)
Site du cancer primitif		
poumon vs sein	0,11	2 ,00 (0,85-4,71)
Délai d'apparition de la MC		
inaugurale vs à distance	0,9346	1,03 (0,52-2,05)
synchrone vs à distance	0,5447	1,2 (0,67-2,17)
Contrôle cancer primitif		
Oui vs non	0,0012	0,43 (0,26-0,72)
Présence de MEC		
Oui vs non	0,0264	1,79 (1,07-3)
Contrôle de MEC (si présente)		
Oui vs non	0,849	1,09 (0,46-2,6)
Nombre de MC		
2-3 vs 1	0,1729	1,5 (0,84-2,69)
Symptômes neurologiques		
oui vs non	0,358	1,26 (0,77-2,04)
Taille maximale de la MC		
>=20mm vs <20mm	0,0054	1,98 (1,22-3,2)
Volume maximal de la MC		
>=5cm3 vs <5cm3	<0,0001	2,84 (1,74-4,65)
IET complémentaire		
Oui vs Non	0,41	1,28 (0,72-2,24)
Score RPA		
≤2 vs 1	0,001	2,55 (1,46-4,44)
GPA		
≤3 vs >3	<0,0001	2,91 (1,75-4,81)
DS-GPA		
≤3 vs >3	0,0021	2,25 (1,34-3,76)
SIR		
≤7 vs >7	<0,0001	2,97 (1,77-4,99)
BSBM		
≤3 vs 3	<0,0001	3,12 (1,86-5,22)

MC = Métastase Cérébrale MEC= Métastase Extra Cérébrale

Tableau V : Comparaison des groupes de patients traités par RTSH seule et RTSH + IET

		RTSH	RTSH + IET	[RTSH] vs [RTSH + IET]		[RTSH] vs [RTSH + IET] ajusté à l'OMS	
		n=76 (%)	n=26 (%)	HR (95% IC)	p value	HR (95% IC)	p value
Survie globale							
	1 an	60 (78,9%)	16 (61,5%)	0,78 (0,45-1,38)	p=0,41	0,94 (0,52-1,68)	p=0,83
	2 ans	37 (48,2%)	12 (44,4%)				
	3 ans	25 (32,6%)	4 (14,8%)				
Incidence décès neurologique							
	1 an	7 (9,2%)	4 (15,4%)	0,71 (0,33-1,52)	p=0,37	1,00 (0,46-2,20)	p=0,99
	2 ans	18 (23,8%)	7 (27,6%)				
incidence progression cérébrale à distance							
	6 mois	9 (11,8%)	3 (11,5%)	1.51 (0.62-3.66)	p=0,36	1,67 (0,67-4,19)	p=0,27
	1 an	18 (23,7%)	3 (11,5%)				
	2 ans	24 (32,1%)	6 (23,5%)				
délais apparition nouvelle MC (mois)		7,5	8,7				
Réponse locale maximale							
	complète	24 (30%)	17 (53,1%)		p=0,056		
	partielle	30 (37,5%)	7 (21,9%)				
	stable	17 (21,3%)	4 (12,5%)				
	lésion évolutive	9 (11,3%)	4 (12,5%)				
delais median réponse locale max (mois)		5,6	5,1				
Incidence progression locale							
	6 mois	8 (9,5%)	5 (14,7%)	1.49 (0.71-3.13)	p=0,29	1,57 (0,69-3,57)	p=0,28
	1 an	21 (25%)	6 (17,6%)				
	2 ans	32 (37,7%)	8 (23,7%)				
delais median progression locale (mois)		10,6	3,9				
Incidence progression cérébrale locale ou a distance							
	6 mois	16 (21,1%)	5 (19,2%)	1.85 (0.93-3.68)	p=0.079	2,01 (1,02-4,27)	p=0,043
	1 an	33 (43,4%)	7 (26,2%)				
	deux ans	45 (58,9%)	9 (35%)				

Tableau VI. Analyse bivariée du groupe traité par RTSH seule, recherche des facteurs pronostiques de progression locale ou d'apparition de nouvelle métastase

	Progression Locale (p)	Nouvelle métastase (p)
Sexe homme vs femme	0,560	0,260
Age ≥65ans vs <65ans	0,113	0,024
Score OMS ≤1 vs 0	0,187	0,510
Origine du cancer primitif poumon vs sein	0,117	0,847
Type MC inaugurale vs à distance	0,562	0,980
synchrone vs à distance	0,519	0,256
Contrôle du cancer primitif Oui vs non	0,545	0,466
Présence MEC Oui vs non	0,766	0,203
Contrôle MEC (si présente) Oui vs non	0,824	0,581
Nombre de MC >1 vs 1	0,730	0,096
Symptômes neurologique oui vs non	0,013	0,763
Taille maximale de la MC ≥20mm vs <20mm	0,003	0,896
Volume maximal de la MC ≥5cm3 vs <5cm3	<,0001	0,814
Score RPA ≤2 vs 1	0,348	0,918
GPA ≤3 vs >3	0,275	0,703
DS-GPA ≤3 vs >3	0,748	0,992
SIR ≤7 vs >7	0,003	0,980
BSBM ≤3 vs 3	0,191	0,470

MC = Métastase Cérébrale MEC= Métastase Extra Cérébrale

Tableau VII : Répartition des facteurs intégrés dans les différents scores pronostiques

	RPA	RPA II	GPA	DS-GPA	SIR	BSBM
Etat général (IK)						
Age						
Présence MEC						
Contrôle de la tumeur primitive						
Nombre de MC						
Volume des MC						
Type de cancer primitif						

MC = Métastase Cérébrale MEC= Métastase Extra Cérébrale

Figure 1 : Survie globale de l'ensemble de la population

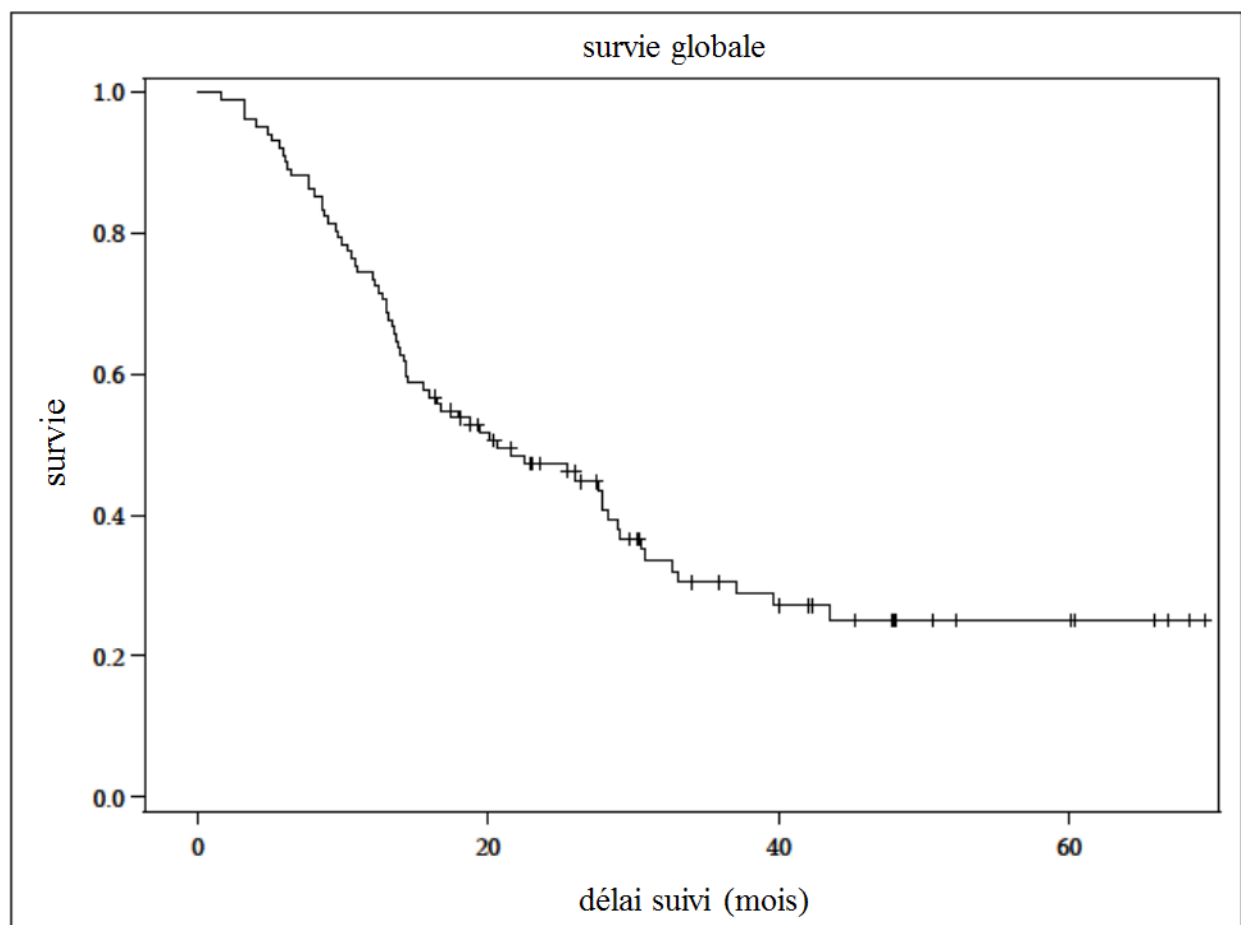


Figure 2 : Survie globale des groupes RTSH seule et RTSH + IET

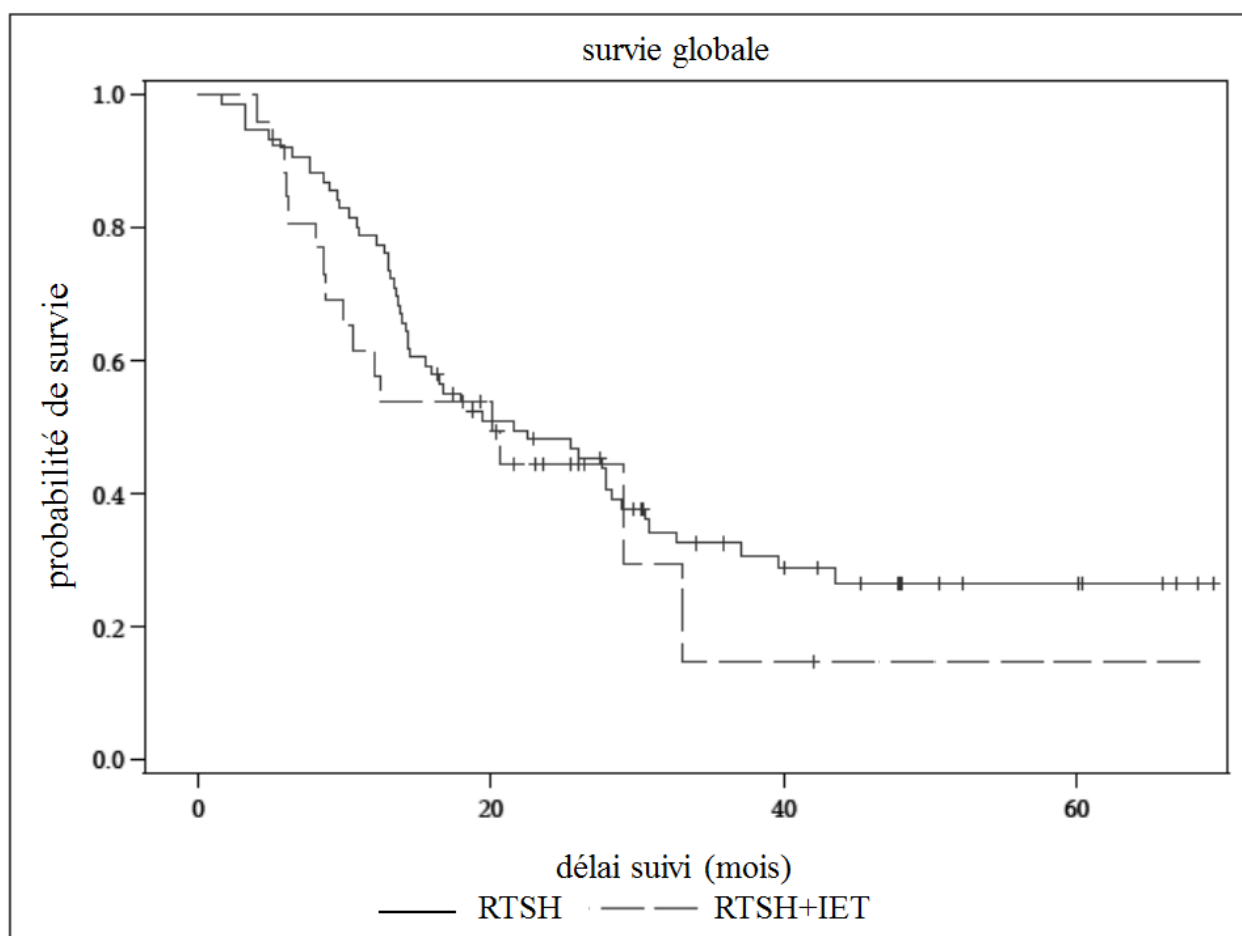


Figure 3 : Incidence de l'apparition de nouvelles métastases cérébrales des groupes RTSH seule et RTSH + IET

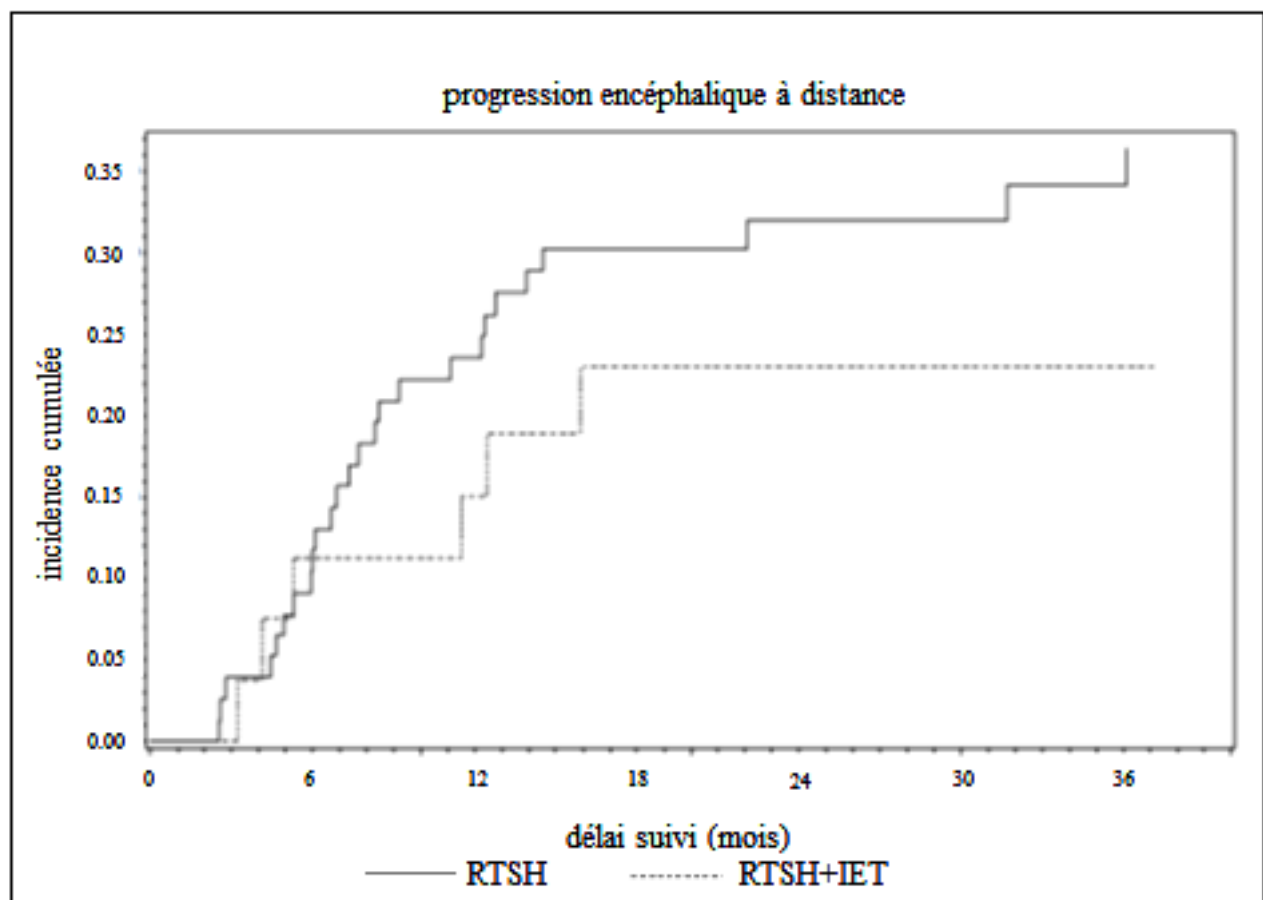


Figure 4. Incidence de la progression locale des groupes RTSH seule et RTSH + IET

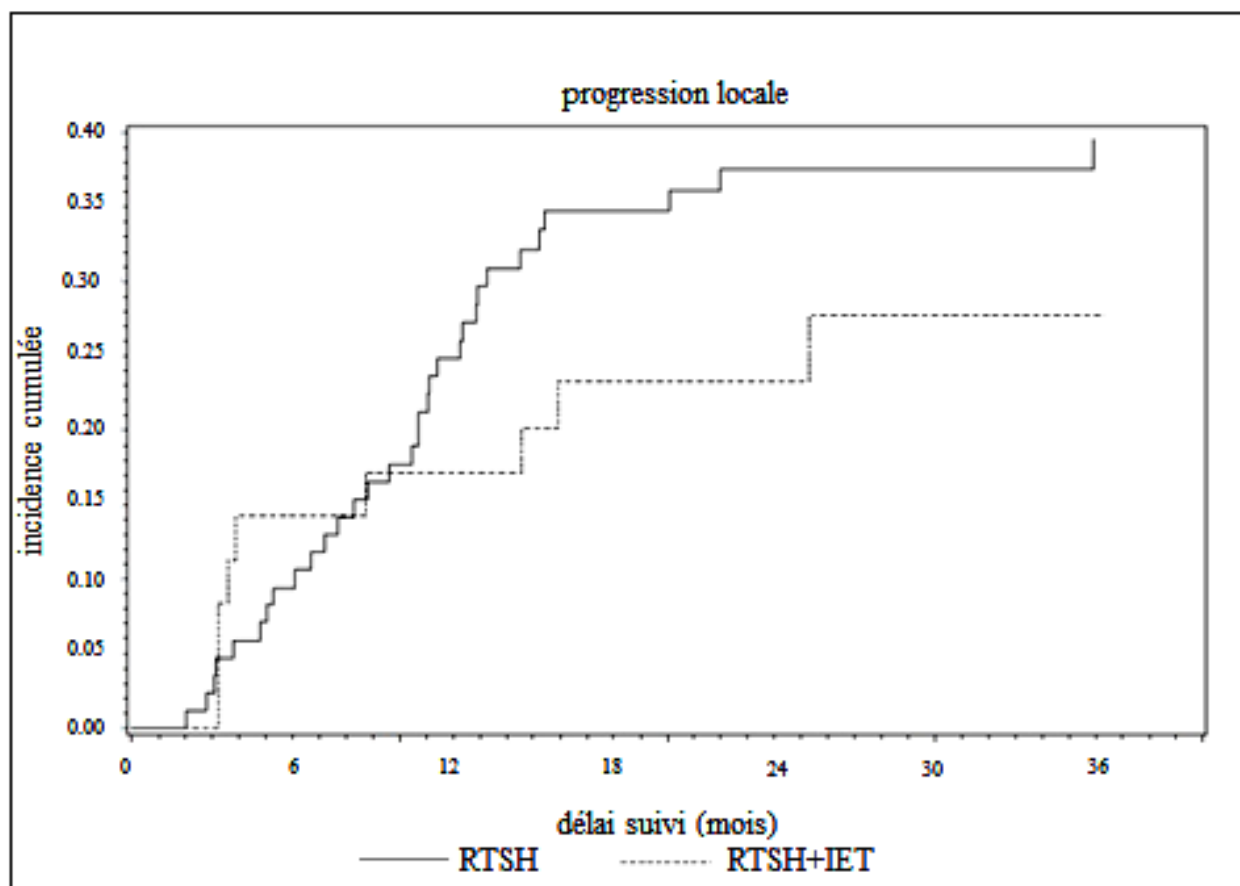


Figure 5 : Incidence de la progression locale et/ou de l'apparition de nouvelles métastases cérébrales des groupes RTSH seule et RTSH + IET

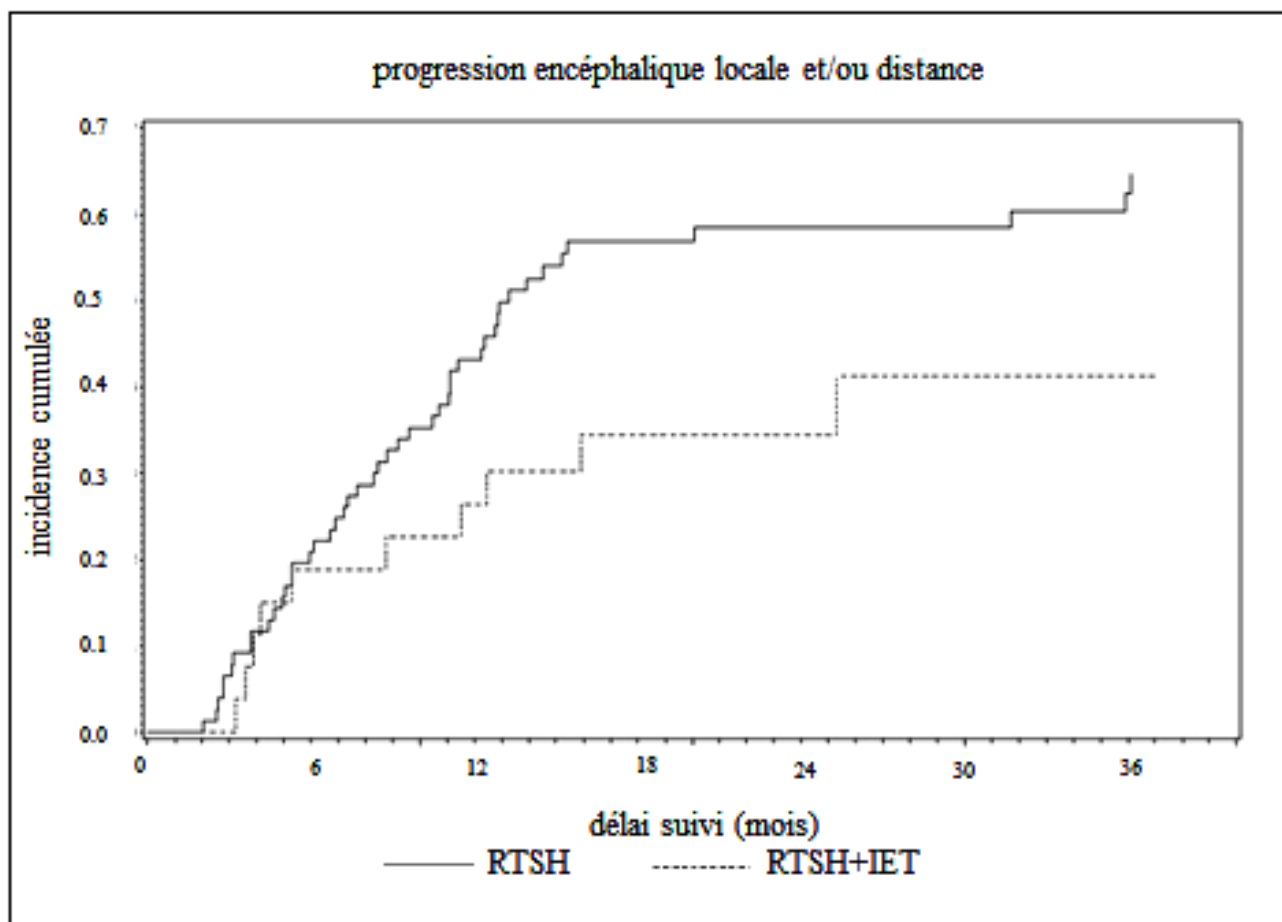
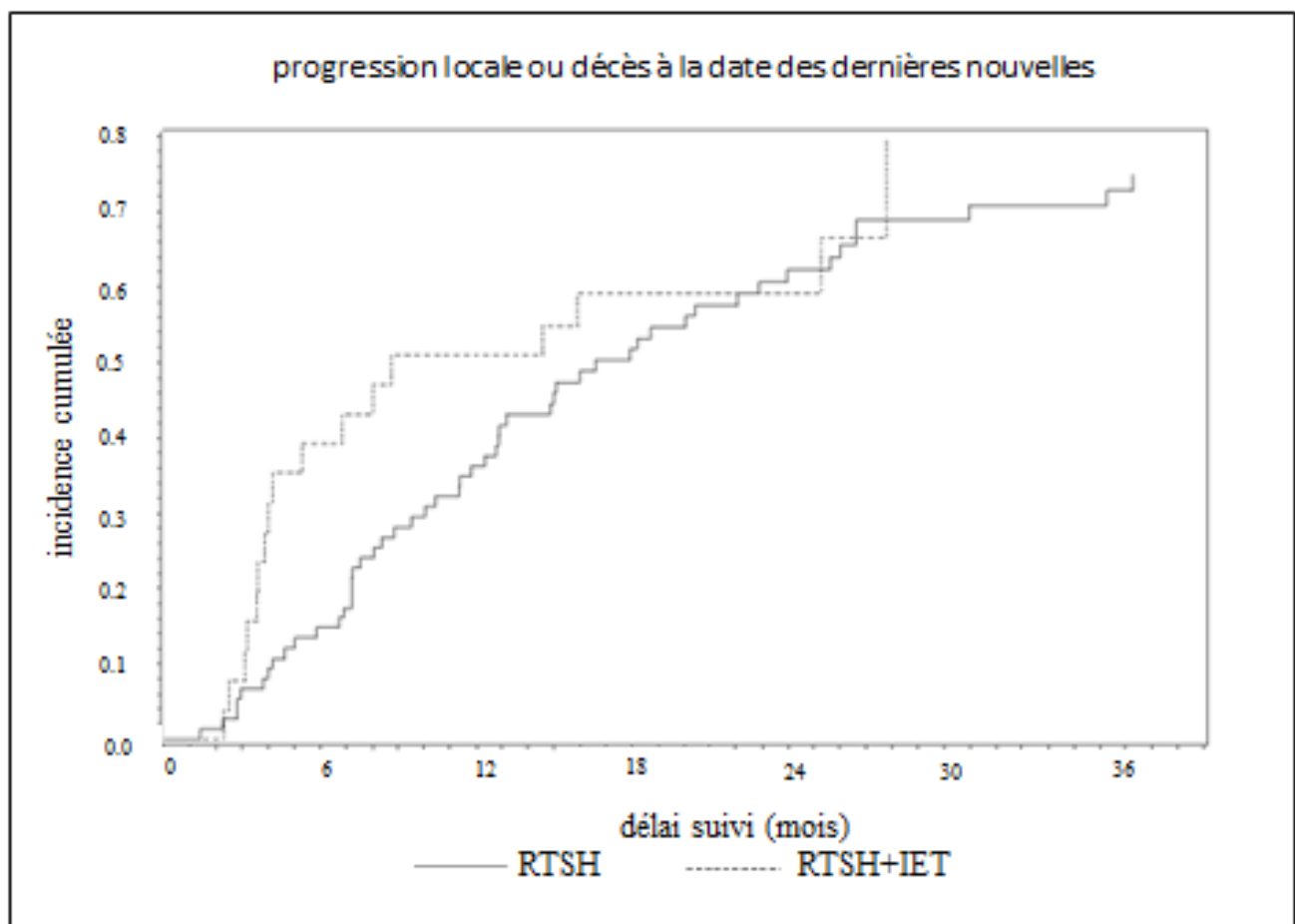


Figure 6 : Incidence de la progression locale ou d'un décès à la date des dernières nouvelles en incluant les traitements de rattrapage des groupes RTSH seule et RTSH+IET



VIII. Annexes

VIII.a. Abréviations / Définitions

- CTV : Clinical Target Volume ou volume cible anatomo-clinique, extensions microscopiques de la tumeur
- GTV : Gross Tumor Volume, maladie visualisable par toutes données cliniques et d'imagerie.
- IC : Index de Conformation = $VTV/VPTV$ (rapport du volume total traité (TV) dans l'isodose de prescription et du volume cible planifié (PTV) dans la même isodose), l'idéal est une valeur de 1
- IET : Irradiation encéphalique en totalité
- IK : Indice de Karnofsky
- MC : Métastase cérébrale
- MEC : Métastase extra cérébrale
- PTV : Planning Target Volume est obtenu par l'addition d'une marge autour du CTV qui comprend la prise en considération du mouvement des organes l'incertitude de repositionnement à chaque séance de radiothérapie

VIII.b Scores pronostiques (issues du référentiel ANOCEF)

Classification RPA

	RPA I	RPA II	RPA III
Index de Karnofsky ≥ 70	≥ 70	≥ 70	< 70
Age	≤ 65 ans	> 65 ans	Indifférent
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non	Indifférent
Métastases extracrâniennes	Non	Oui	Indifférent
	Tous les facteurs	Ni RPA II ni RPA III	Un seul facteur

Médiane de survie globale

RPA I : 7.1 mois

RPA II: 4.2 mois

RPA III: 2.3 mois

Classification RPA modifiée pour le groupe RPA II

	0	1
Index de Karnofsky	90% ou 100%	70% ou 80%
Métastases extra crânienne	Non	Oui
Tumeur primitive contrôlée	Oui	non

II-a : somme des 3 facteurs = 0 ou 1

Médiane de survie : 15.6 à 19.7 mois

II-b : somme des 3 facteurs = 2

Médiane de survie : 8.4 mois

II-c : somme des 3 facteurs = 3 ou 4

Médiane de survie : 5.2 à 3.5 mois

Classification GPA

Score GPA	0	0,5	1
Âge	>60 ans	50-59 ans	<50 ans
Karnofsky PS	<70	70-80	>80
Nombre de métastase cérébrale	>3	2-3	1
Métastase extra-cérébrale	oui	-	non

Classification DS-GPA

Diagnostic	Facteurs pronostiques	Scores				
CBPNPC/CBPPC	Age (ans)	0		0.5	1	
	IK	>60		50-60	<50	
	MEC	<70		70-80	90-100	
	# de MC	Présent		-	Absent	
Mélanome/cancer du rein		0		1	2	
	IK	<70		70-80	90-100	
Tumeurs gastro-intestinales		0	1	2	3	4
	IK	<70	70	80	90	100
Cancer du sein		0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
	IK	≤50	60	70-80	90-100	-
	Soustype biologique	Basal	-	Luminal A	HER2	Luminal B
	Age (ans)	≥60	<60	-	-	-

Classification SIR

	0	1	2
Age	<59	51-59	<51
Karnofsky	≤50	60-70	>70
Maladie systémique	Progression	Stable ou réponse partielle	Réponse complète ou absente
Volume de la lésion la plus importante	>13 cm ³	5-13 cm ³	<5 cm ³
Nombre de métastases	>2	1	1

Somme des valeurs de chaque paramètre : classe 1 (0-3), classe 2 (4-7), classe 3 (8-10).

Classification BSBM

Variable / Score	0	1
KPS	<80	80-100
Maladie métastatique extracérébrale	Oui	Non
Tumeur primitive contrôlée	Oui	Non
Total	0	3

Le score varie de 0 à 3 points. Plus le score est élevé, meilleure est la survie.

VU

NANCY, le **30 juillet 2014**

Le Président de Thèse

PROFESSEUR D. PEIFFERT

NANCY, le **30 juillet 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Professeur M. BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 25/08/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs : Analyse de la survie globale, du risque de décès neurologique, de progression locale, de l'apparition de nouvelles métastases cérébrales et de leurs facteurs pronostiques respectifs chez les patients oligométastatiques traités par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RTSH) Cyberknife®, associée ou non à une irradiation encéphalique en totalité (IET).

Patients et méthodes : Etude rétrospective institutionnelle sur 102 patients lors de leur prise en charge initiale pour une à trois métastases cérébrales dont 76 par RTSH seule et 26 par RTSH+IET. Les objectifs ont été évalués et comparés entre ces deux groupes selon la méthode de Kaplan-Meier et selon les critères RECIST pour la réponse locale.

Résultats : Il n'y avait pas de différence entre les groupes RTSH seule et RTSH+IET en termes de survie globale (médianes respectives de 21.5 mois et 20.1 mois), ni de risque de décès neurologique (respectivement 23.8% et 27.6% à deux ans). Le risque de progression métastatique cérébrale était plus important dans le groupe RTSH seule par rapport au groupe RTSH+IET avec respectivement un risque de progression locale à un an de 25 % contre 17.6 % et d'apparition de nouvelles métastases cérébrales à un an de 23.7 % contre 11.5 %. Après les éventuels traitements de rattrapage le contrôle local brut était identique dans les deux groupes, respectivement 78.6 % et 73.5 % et l'IET a pu être évitée pour 72.4 % des patients du groupe RTSH seule.

Conclusion : L'IET apporte un gain en contrôle local de la maladie métastatique cérébrale. Ne pas réaliser d'emblée l'IET, en complément de la RTSH, pour la réserver aux seuls traitements de rattrapage n'altère pas la survie globale ni le risque de décès neurologique chez les patients sélectionnés, de pronostic favorable.

TITRE EN ANGLAIS: Clinical outcome of patients treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy alone or with additional whole brain radiotherapy for one to three brain metastasis.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : métastase cérébrale, radiothérapie stéréotaxique, Cyberknife, irradiation encéphalique totale, facteurs pronostiques, contrôle local

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY