

Royaume du Maroc المملكة المغربية



كلية الطب والصيدلة

+٥٣٤٧٥١+ | +٥١٤٢٢٢+ ٨ +٥٥٠٧٧٠+

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Mémoire Intitulé

**LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES
MÉTASTASES CÉRÉBRALES**

Élaboré par

Docteur Kawtar LAKHMAIS

Née le : 09-01-1990 à Casablanca.

**Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité en Médecine
Option RADIOTHÉRAPIE**

Sous la direction du Professeur Touria BOUHAFIA

Session Juin 2021

Dr. Touria BOUHAFIA
Professeur
Oncologie
Tumeurs
Signature

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	2
INTRODUCTION.....	10
GENERALITES.....	12
Généralités sur les métastases cérébrales :	13
1-Epidémiologie des métastases cérébrales :	13
2-Imagerie des métastases cérébrales :.....	15
Généralités sur la radiothérapie stéréotaxique :	19
1-Techniques de radiothérapie stéréotaxique :	21
INDICATIONS DANS LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES. (Selon le référentiel de l'ANOCEF 2018)	60
1-Généralités :	60
Indépendamment du nombre de métastases et du type histologique, il est nécessaire de discuter (44) :	60
2-METASTASES CERVEALE A PARTIR D'UN CANCER DU SEIN :	62
3-METASTASES CERVEALE A PARTIR DU CANCER DU POU MON :	70
4-METASTASES PARENCHYMATEUSES DE MELANOMES	77
5-Cas de Métastase unique tout type histologique :	81
TOXICITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE.....	84
1-Voies optiques :	84
2-Tronc cérébral :.....	85

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

3-La radionécrose :.....	86
4-Toxicité de la SRS combinée aux thérapies ciblées	87
5-L'œdème cérébral et les anti-VEGF :	88
CONCLUSION.....	89
RÉSUMÉ.....	91
RÉFÉRENCES	93

LISTE DES FIGURES :

Figure1 : Patient atteint d'une MC d'un cancer du sein, image T1 gado immédiatement après SRS, (B) 5 mois après SRS, (C) 9 mois après SRS, (D) IRM de perfusion a montré une augmentation du rCBV dans la région pariétale (E) image illustrant la présence d'un adénocarcinome dans un tissu nécrotique après biopsie.

Figure 2 : Récidive tumorale illustrée en spectroscopie Monovoxel, ratio Cho/NAA à 2

Figure 3 : cyberknife

Figure 4: Novalis TX

Figure 5: Gammaknife

Figure 6: système de coordonnées dans l'espace(SFJRO)

Figure 7 : masque rigide sous anesthésie générale.(SFJRO)

Figure 8 : Masque rigide de Leksell.(SFJRO)

Figure 9: Masque de Talairach.(SFJRO)

Figure 10 : Masque de Talairach adaptations pour trajet oblique. .(SFJRO)

Figure 11 : Cadre de Brown–Robert–Wells (BRW) .(SFJRO)

Figure 12 : Cadre de Todd–Wells.(SFJRO)

figure 13: Système de Kelly.(SFJRO)

Figure 14 : Masque rigide bivalve de Brain Lab.(SFJRO)

Figure 15: Cadre GTC avec empreinte buccale et cale tête personnalisée.(SFJRO)

Figure 16 : marqueurs sur le cadre de stéréotaxie (SFJRO)

Figure 17 : coupe de scanner simulateur avec des repères V et N (SFJRO)

Figure 18 : reconstruction 3D dans l'espace repères et volume cible (SFJRO)

Figure 19 : système exactrac

Figure 20 : IRM de recalage.

Figure 21 : Schéma de l'équilibre électronique latéral en un point sur l'axe du faisceau de photons. a) Equilibre atteint lorsque $\text{rayon faisceau} > \text{rayon milieu}$. b) Manque d'équilibre électronique latéral lorsque $\text{rayon faisceau} < \text{rayon milieu}$.

Figure 22 : si la taille du champ diminue, la source est partiellement vue du point de mesure, il y a une sous estimation de la dose à l'axe par la chambre d'ionisation.

Figure 23 : Effet de Volume : La dose sera sous estimée d'autant plus que la taille du détecteur est grande / à la taille du faisceau.

Figure 25 : Formule de calcul du facteur de correction

Figure 26 : arbre décisionnel de la prise en charge des métastases cérébrales à partir d'un cancer du sein non triple négatif.

Figure 27 : arbre décisionnel de la prise en charge des métastases cérébrales à partir d'un cancer du sein triple négatif

Figure 28 : arbre décisionnel de la prise en charge des métastases cérébrales à partir d'un cancer du poumon non à petite cellules.

Figure 29 : arbre décisionnel de la prise en charge des métastases cérébrales à partir d'un cancer du poumon à petite cellules

Figure 30 : arbre décisionnel de la prise en charge des métastases cérébrales à partir d'un mélanome

Figure 31 : Classes de risque de radionécrose en fonction de la dose étudiée, des valeurs seuils et des auteurs

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : tableau comparatif entre les trois machines de radiothérapie stéréotaxique Gamaknife, CyberKnife et Novalis Tx selon David W et al.

Tableau 2 : Aperçu des changements apportés à la prescription de doses et aux rapports de dose des rapports 50, 62 et 83 de l'ICRU jusqu'au rapport 91 de l'ICRU.

Tableau 3 : contraintes de dose par organe en radiothérapie hypo fractionnée. délivrée en conditions stéréotaxiques (≥ 6 Gy par fraction) délivrée en condition stéréotaxique.

Tableau 4 : MSR FIELDS pour les machine de SRS communes .

Tableau 5 : Efficacité des traitements, déterminée par la survie médiane et l'absence de récurrence locale.

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

MC : Metastase cerebrales

BHE : Barrière hémato encéphalique.

CBNPC : Cancer bronchique non à petite cellule.

EGFR : Epidermal growth factor.

SRS: Stereotactic radiosurgery.

IRM: Imagerie par raisonnance magnétique.

HER : Recepteur à l'herceptine.

PDC : Produit de contraste.

RTS : Radiothérapie stéréotaxique.

ADC : Coefficient de diffusion de l'eau.

rCBV :volume sanguin cérébral relatif.

RN : Radio necrose.

NAA : N-acetyl aspartate.

APHP : Assistance des hôpitaux de Paris.

SFJRO : société française des jeunes radiothérapeutes.

TDM : Tomodensitométrie.

IGRT : Image guided radiotherapy.

GTV: Gross tumor volume.

CTV: clinical target r volume.

PTV: Planning target volume.

FSR: radiothérapie stéréotaxique fractionnée

RTOG : radiotherapy oncology group.

BED: Dose biologique efficace.

ICRU: international commission on radion units.

SBRT : stereotactic body radiation therapy.

IAEA: international atomic energy agency

TPS: Treatment planning system.

ANOCEF: association des neuro-oncologues d'expression française

IET : Irradiation encéphale in toto.

IK : indice de Karnofski.

HAS : Haute autorité de la santé.

RMCS : Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques.

RHCS : Radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique.

RTC3D : Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

IPC : Irradiation prophylactique cérébrale.

WBRT : whole brain radiotherapy.

SNC : Système nerveux central.

INTRODUCTION

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Les métastases représentent la première cause des tumeurs malignes cérébrales.

30% des patients cancéreux font des métastases au niveau cérébral. Dans 30 à 50 % des cas le point de départ est bronchique, puis vient le cancer du sein et le mélanome dans 10 à 20 % des cas (1).

L'approche curative est actuellement suivie de plus en plus dans le cadre de la maladie oligométastatique, l'avènement de la radiothérapie stéréotaxique a permis d'atteindre des résultats prometteurs dans cette approche (2).

Le traitement actuel des métastases cérébrales inclut la chirurgie, la radiothérapie de l'encéphale in toto, la radiochirurgie seule ou combinée (3).

Le but de cette revue est de mettre le point sur le rôle de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des métastases cérébrales.

GENERALITES

Généralités sur les métastases cérébrales :

1-Epidémiologie des métastases cérébrales :

1-1 Incidence :

L'incidence des MC(s) ne cesse pas d'augmenter. Ceci serait expliqué par l'amélioration des taux de survie globale suite à l'évolution des traitements anti-cancéreux, qui arrivent un peu mieux à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour empêcher la pullulation des cellules cancéreuses dans le parenchyme cérébral. Dans une série autopsique qui inclue 10 916 patients considérée parmi les plus larges, le taux d'incidence est de 8,7 % (4). Une incidence de 8.5 % à 9.6 % est reportée dans deux autres cohortes de patients. (5)(6).

1-2 Facteurs démographiques :

○ Sexe :

Le sexe ratio est de 1. Les MC(s) sont le plus souvent d'origine pulmonaire chez l'homme, cependant, elles sont souvent secondaires à un cancer du sein chez la femme.

○ Age :

Plus de 60% des patients atteints de MC(s) ont entre 50 et 70 ans, la fréquence décroît après 70 ans (7).

1-3 Topographie des métastases cérébrales :

Les MC sont localisées dans près de 85% à l'étage supra-tentorielle, dans 10%- 15% au niveau du cervelet et entre 3%-5% au niveau du tronc cérébral (8).

1-4 Cancers primitifs et incidence des MC(s)

Dans 30 à 50 % des cas le point de départ est bronchique, puis vient le cancer du sein et le mélanome dans 10 à 20 % des cas et les cancers de l'appareil digestif dans 4% à 6% des cas (1).

1-4-1 Cancer du poumon

L'intervalle médian entre le moment du diagnostic initial et la survenue des MC(s) est plus court dans les cancers du poumon ; il se situe entre 6 et 9 mois (9).

Au bilan initial, 10% des CPC ont déjà des MC(s), avec un taux qui atteint 80% après deux ans de survie(10).

L'incidence de MC(s) chez les patients atteints de CBNPC varie en fonction du statut mutationnel de la tumeur primitive. Dans les CBNPC mutés (EGFR), l'incidence est plus élevée que chez les patients avec un phénotype EGFR sauvage (11).

1-4-2 Cancer du sein :

Les MC(s) surviennent tardivement dans le cas du cancer du sein généralement entre 2 à 3 ans après le diagnostic initial (12). il a été montré que le sous-type tumoral est un facteur pronostic significatif, en effet l'incidence des métastases cérébrales dépend du sous-type histologique et moléculaire. dans le sous-type triple négatif elle est de 25% à 46% (13) (14).

Concernant le cancer du sein métastatique exprimant la protéine HER 2, 50% des patientes développeront de façon continue des MC(s) au cours du temps. Ce qui va expliquer l'augmentation de l'incidence des MC(s) dans ce sous-groupe, ainsi elle est estimée entre 25% et 41% (15) Par ailleurs, il a été rapporté que les MC(s)

répondent mieux à un traitement par radiochirurgie (SRS) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (HER2+)(15).

1-4-3 Mélanome Malin :

Le mélanome malin est caractérisé par son tropisme cérébral et sa radiorésistance. Il métastase au niveau cérébral après en moyenne 3,7 ans de son diagnostic initial.(16).

Dans 10% des métastases cérébrale diagnostiquée sans retrouver une lésion primitive. dans 75% des cas les MC(s) sont multiples et hémorragiques dans 30% des cas (17)(18).

Avant l'arrivée des thérapies ciblées, le taux de survie à 5 ans était de l'ordre de 3%.Il a été noté un gain de 4 à 8.3 mois en médiane de survie globale par l'utilisation de l'Ipilimumab (19).

2-Imagerie des métastases cérébrales :

2-1 L'IRM cérébrale :

L'IRM cérébrale constitue le standard pour le diagnostic des métastases cérébrales. Cet examen est indiqué au moment du diagnostic et constitue une image de référence pour l'évaluation de la réponse post thérapeutique.

Ensuite l'IRM cérébrale est indiquée pour la surveillance post thérapeutique notamment en cas de chirurgie elle est réalisée dans les 24 à 48 h en post opératoire dans le but de vérifier la présence de reliquat post opératoire.

Un scanner pourra être réalisé en cas de contre-indication à l'IRM.

2-1-1 Protocole de l'IRM dans le diagnostic et le suivi :

Les séquences recommandées en IRM diagnostique sont la séquence T1, la séquence 3 D avec injection de produit de contraste qui permet la détection des

lésions débutantes inférieures ou égale à 5 mm (20), puis une séquence T2 et FLAIR. Les séquence de diffusion/perfusion sont faites au cas par cas.

Après injection du produit de contraste la réalisation de la séquence 3D-FLAIR permet la détection des métastases inférieure à 10 mm situées au niveau du cortex cérébral.

Pour les métastases lepto-méningées le diagnostic se fait sur un hyper signal du LCR sur le FLAIR (21) Le tableau radiologique évocateur de métastase cérébrale est celui d'un nodule ou anneau rehaussée à l'injection de PDC et entourée d'un œdème marqué en péri lésionnel. La jonction substance blanche-substance grise représente le siège de prédilection des métastases cérébrales, ceci est expliquée par l'anatomie vasculaire de l'irrigation encéphalique.

Après un traitement des MC(s) par RTS, le défi du radiologue est de faire la différence entre une RN et une progression. Ceci peut être du aux faibles données de la littérature qui montrent le lien entre les données radiologiques et les résultats histologiques. Les IRM(s) de surveillance doivent être réalisées avec un rythme régulier, idéalement dans le même centre et interprétées par le même radiologue et selon les mêmes modalités de réalisation.

2-1-2 IRM de diffusion/perfusion :

Les séquences de diffusion reposent sur la détection des mouvements aléatoires de l'eau dans le parenchyme cérébral, en utilisant un coefficient de diffusion local. En effet, une hypercellularité est associée à une diminution de l'espace extra-cellulaire qui se traduit par une diminution du coefficient de diffusion de l'eau (ADC) et qui serait plus en faveur d'une progression tumorale (22). L'IRM de perfusion permet de caractériser la vascularisation de la tumeur, plusieurs outils sont utilisés en pratique

tels que la mesure du volume sanguin cérébral relatif (rCBV). Il est supposé que ce facteur augmente en cas de récurrence tumorale. Ainsi, il a été constaté chez 27 patients traités pour MC(s) par SRS, un seuil optimal de rCBV de l'ordre de 2.1, les patients qui ont présenté une récurrence avaient un seuil de rCBV variant entre 2.1 et 10, contre un rCBV entre 0.39 et 2.57 en faveur d'une RN (23)(24). L'utilisation de ce seuil permet d'obtenir une sensibilité de 100% et une spécificité de 95.2%. Sur cette base, le rCBV est devenu un outil intéressant pour la distinction entre RN et progression (figure 1) (23).

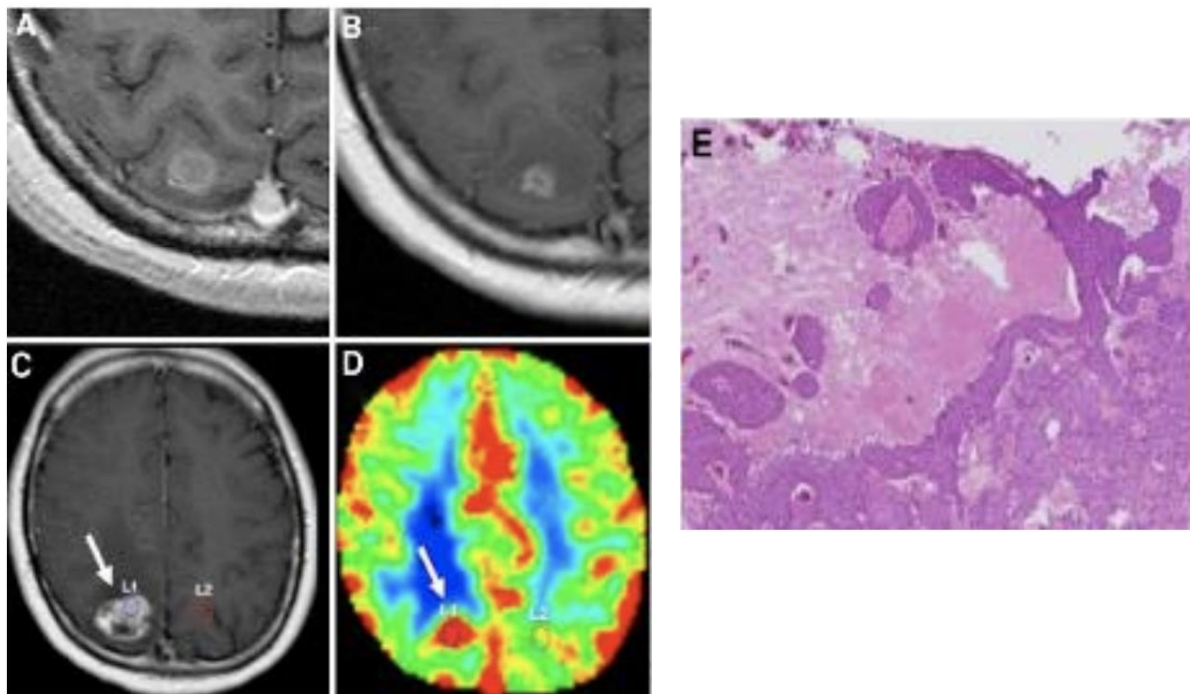


Figure 1: A) Patient atteint d'une MC d'un cancer du sein, image T1 gado immédiatement après SRS, (B) 5 mois après SRS, (C) 9 mois après SRS, (D) IRM de perfusion a montré une augmentation du rCBV dans la région pariétale (E) image illustrant la présence d'un adénocarcinome dans un tissu nécrotique après biopsie (23)

2-1-3 IRM spectroscopie :

L'imagerie spectroscopique de résonance magnétique permet d'étudier le métabolisme tumoral dans de très petits volumes 'voxels', les principaux composés étudiés sont : la choline, la N-acetyl aspartate (NAA), les neurotransmetteurs exprimés dans les neurones normaux, la créatinine et les lipides), les lactates (marqueurs de nécrose) sont également recherchés. L'analyse des données permet d'établir une cartographie de zone métaboliquement active qui sera matérialisée par un ensemble de pics spectraux correspondant aux composés suscités.

Un rapport Choline/NAA supérieur à 2 est reconnu pour être associé à des zones de prolifération cellulaire, ce qui pourrait prédire d'une progression tumorale et non pas d'une nécrose tumorale, un pic de lactates est associé à la présence de zones hypoxiques (25)(26).

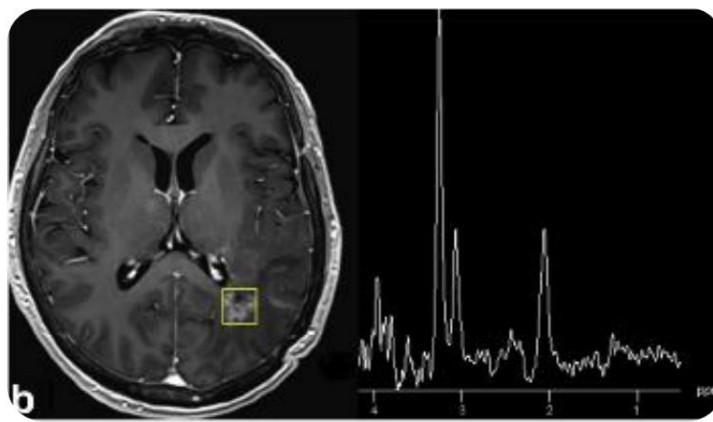


Figure 2 : Récidive tumorale illustrée en spectroscopie Monovoxel, ratio Cho/NAA à 2.3(27)

Généralités sur la radiothérapie stéréotaxique :

Historiquement le traitement des métastases cérébrales consistait en la corticothérapie qui permettait une médiane de survie à un mois, par la suite, la radiothérapie externe de l'encéphale en totalité est devenue le standard de la prise en charge (28).

En 1951 le neurochirurgien suédois Lars Leksell a inventé la technique de la radiothérapie stéréotaxique qui consistait initialement à la destruction à crane fermé par 1 dose unique massive de rayonnements ionisants d'une zone intracrânienne inextirpable. La procédure se résumait en deux étapes : un repérage 3D par radiographie standard au début avec la prise de 4 images antéropostérieure et latérales ensuite la localisation se basait sur des images scannographiques et le cadre rigide solidaire au crâne sur lequel sont montés des repères en plastique qui servaient comme un repère pour déterminer les coordonnées du volume cible. (29) Le principe de la radiothérapie stéréotaxique est basé sur la convergence en 1 point de multiples petits faisceaux millimétriques venant des 3 directions de l'Espace, ce qui crée un fort gradient de dose permettant de délivrer une dose très importante au volume cible avec un maximum de conformation et un minimum de dose dans les organes à risque à proximités.

L'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique a été décrite pour les petites tumeurs centimétriques qui sont profondément situées dans l'encéphale, celle-ci permettant de les détruire sans aucun risque d'ordre post-opératoire hémorragique ou infectieux. D'où l'appellation de cette technique mono fractionnée par la radiochirurgie (29).

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Plusieurs types de rayonnements ont été expérimenté par Mr Leksell et son équipe de physiciens Kurt Liden et Borje Larsson, rayons X à partir d'accélérateurs linéaires ou particules lourdes à partir d'un cyclotron, avant d'arriver en 1968 à la construction de la première forme du Gammaknife construit actuellement par ELEKTA au Suède qui se base sur l'émission des rayons X à partir d'une source de cobalt 60 (29).

Au fil des années la logique du monofractionnement a changé, surtout avec l'avènement des nouveaux logiciels de calcul et de planification de radiothérapie et depuis la radiothérapie stéréotaxique ne s'est plus restreint à la définition de radiochirurgie réalisée au bloc opératoire par une équipe de neurochirurgien et avec des contentions invasives.

L'essor des nouvelles techniques en radiothérapie a eu lieu au milieu des années 90, il a été favorisé par le développement des nouveaux moyens d'imagerie, des nouveaux logiciels de calculs, et des accélérateurs linéaires adaptés à la radiothérapie stéréotaxique avec imagerie embarquée. Ceci a permis le développement des protocoles de radiothérapie externe en conditions stéréotaxique qui peut délivrer plusieurs fractions avec une importante dose par fraction et pourrait intéresser des tumeurs légèrement plus grandes. La radiothérapie en condition stéréotaxique a été initiée en France à l'hôpital Tenon en 1986.APHP

L'évolution des nouvelles techniques a conduit par conséquent à une adaptation des moyens de contention, le masque rigide ne répondant plus aux contraintes du fractionnement et au confort des patients, tout en ayant une imagerie embarquée disponible actuellement, on a pu développer des masques thermoformés avec ou sans appui dentaire. Leur performance et leur apport en confort et en précision ont été prouvés dans plusieurs études en comparaison avec le cadre rigide. (30) (31) (32).

1-Techniques de radiothérapie stéréotaxique :

1-1-Machines :

Les machines adaptées sont des accélérateurs linéaires dans lesquels on intègre un collimateur additionnel qui permettra la réalisation de mini champs avec une taille maximale de 9,8 cm × 9,8 cm. Le collimateur additionnel peut être sous forme de micro-multi lames ou de cônes de diamètre fixe. L'épaisseur des microlames est entre 0,25-0,30 cm. Le diamètre des collimateurs conique est entre 0.5 et 3 cm.(33)

Les machines dédiées sont de trois types, les accélérateurs linéaires classiques avec collimateur micromultilames intégré et table robotisée (Novalis® (figure 3), Novalis TX® (Figure 4), les accélérateurs linéaires robotisés (CyberKnife®), les multisources de cobalt 60 (Gamma- Knife® (Figure 5)). Dans le cas particulier du CyberKnife® et du Novalis® TX, qui associent un robot ou un accélérateur linéaire, un système d'imagerie permettant le repositionnement en temps réel de précision inframillimétrique avec comme contention un simple masque trois points.

Les traitements par accélérateur se font soit par des multifaisceaux en arc (arthérapie), soit par multifaisceaux non disposés en arc. L'arthérapie peut se faire soit avec des faisceaux fixes (arthérapie à faisceaux fixes), soit avec déplacement des lames du

collimateur micromultilames à chaque arc (arcthérapie dynamique). Dans le cadre du Cyber-Knife®, les faisceaux se comptent par centaines.

Dans le cadre du Gamma-Knife®, l'ouverture de collimateur en regard des 192 sources de cobalt-60 permet de multiplier les portes d'entrées qui convergent vers la cible. Le traitement est plus aisé pour une cible sphérique. Si la cible a une forme différente, il est nécessaire de démultiplier le volume en multiples microsphères et donc de multiplier les isocentres.

Les appareils dédiés ont une précision plus importante du fait de la cohérence de leur structure mécanique.

Les appareils utilisés en radiothérapie stéréotaxique sont classés en deux catégories : appareils dédiés à la SRS et appareils adaptés.

3 machines dédiées sont commercialisées actuellement : premièrement Gammaknife par Elekta basée en Suède, il comporte 192 sources de cobalt 60 responsables de la production des rayons X, avec un point statique de convergence des faisceaux ce qui permet de délivrer une dose à ce point à l'ordre de 3,5 Gy/min, la durée du traitement dépend de la demi vie du cobalt. Le collimateur est de type circulaire dit Donut avec une pénombre de 2,2 à 8 mm.

Gammaknife n'offre pas la possibilité de fractionnement ni de conformité aux volumes complexes, pour lesquels on a recours aux multiples shots avec faibles homogénéité de dose. D'autres limites à cette machine sont : la nécessité de changement régulier des sources radioactives, les contraintes géométriques du masque rigide, un temps de traitement relativement long, et le traitement exclusif des localisations intracérébrales.

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

Pour ses avantages ; Le Gammaknife est idéal pour les lésions bénignes avec un contrôle qualité et une maintenance préventive minimaliste.

Les deux autres appareils dédiés à la stéréotaxie sont le Cyberknife par Accuray USA et le Novalis Tx par Brainlab Allemagne les deux sont des accélérateurs linéaires avec un collimateur circulaire : Iris ou micromultilames avec une pénombre de 3 mm pour le Novalis et 7 mm pour le _Cyberknife.

Le Cyberknife se caractérise par un bras robotisé qui tourne dans tous les plans de l'espace avec des centaines d'incidences de faisceaux. Ces appareils sont ainsi capables de délivrer la dose pour des volumes complexes en iso ou non isocentrique avec une haute conformité et homogénéité de dose. En plus la possibilité du fractionnement de dose et de traitement des localisations extra crâniennes. Le temps de traitement est entre 20 et 60 min (34).

L'inconvénient des deux dernières techniques est la nécessité d'un contrôle qualité étroit et d'avantage de maintenance préventive (34).

Tableau 1 : tableau comparatif entre les trois machines de radiothérapie stéréotaxique Gamaknife, CyberKnife et Novalis Tx selon David W et al. (34)

Features	Unit		
	Gamma Knife ^a	Novalis	CyberKnife
Photon source	Gamma ray	X-ray, s-band/6 MV	x-ray, x-band/6 MV
Output (monitor units) /variable	~3. 5 Gy/min, at installation	800/yes (100-800 MU/min)	300/no (400 for CK Express)
Penumbra of circular collimators	2.2 to 8 mm— <i>f</i> (helmet size and x, y, z planes)	<3 mm for all cones	<7 mm for all cones
Collimation system	Circular, donut type array	Circular or micro-multileaf	Circular
Flattening filter	NA	Yes/promotes homogeneous dose across beam profile	No/inhomogeneous dose across beam profile
Bunker requirements	Shielding for standard Co-60	Standard LINAC bunker	Requires 4-m ceiling height
Dose delivery	Static point of convergence	Isocentric dynamic or circular arc rotation Static segmented fields (IMRS/IMRT)	Isocentric and nonisocentric circular rotation
Extracranial treatment	No	Yes	Yes
Complex target method	Multiple shots High conformality Low homogeneity Less efficiency	IMRT/IMRS/dynamic arc High conformality High homogeneity Highest efficiency	Nonisocentric High conformality High homogeneity Less efficiency
Fractionation capability	No	Yes	Yes
Dedicated radiosurgery unit	Yes	Yes	Yes
Patient throughput			
Maximum no. of new points per site per year	600 (Pittsburgh 2005, per Gamma unit)	490 (UCLA 2004)	380 (Stanford 2003)
Average treatment time per SRS case	Dependent on cobalt half-life	20-40 min	40-60 min
Average treatment time per SRT case	NA	10-30 min	30-50 min
Software features	Image fusion Automated treatment planning Automatic positioning system Plan comparisons	Image fusion Automated treatment planning Arc and intensity modulation capabilities Forward and reverse planning capabilities Plan comparisons	Image fusion Automated treatment planning Nonisocentric treatment planning Forward and reverse planning capabilities Plan comparisons
Advantages	Ideal for functional lesioning Minimal preventive maintenance Simple quality assurance	Versatility in treatment planning (SRS vs SRT vs IMRS vs IMRT) Efficient, single isocenter solutions highest daily patient volume, 20-25 patients/d) Most dose homogeneity Extracranial targets Fractionation Robotic couch Infinite source of photons More preventive maintenance More quality assurance	Versatility in treatment planning (isocentric vs nonisocentric) Higher daily patient volumes Infinite source of photons Extracranial targets Fractionation More dose homogeneity
Disadvantages ^b	Cobalt reload Cobalt decay a dose rate variable Geometric constraints of fixed frame application More limited patient base Lower daily patient volume (5-7/d)	High output required for IMRS/IMRT	More preventive maintenance Most quality assurance Longer treatment times with lower output

NA indicates not applicable.

^a 4C model.

^b Patient throughput will depend on a number of variables, including the dose prescribed, the complexity of the plan (how many isocenters), and whether robotics are used (all latest models under review have robotics).

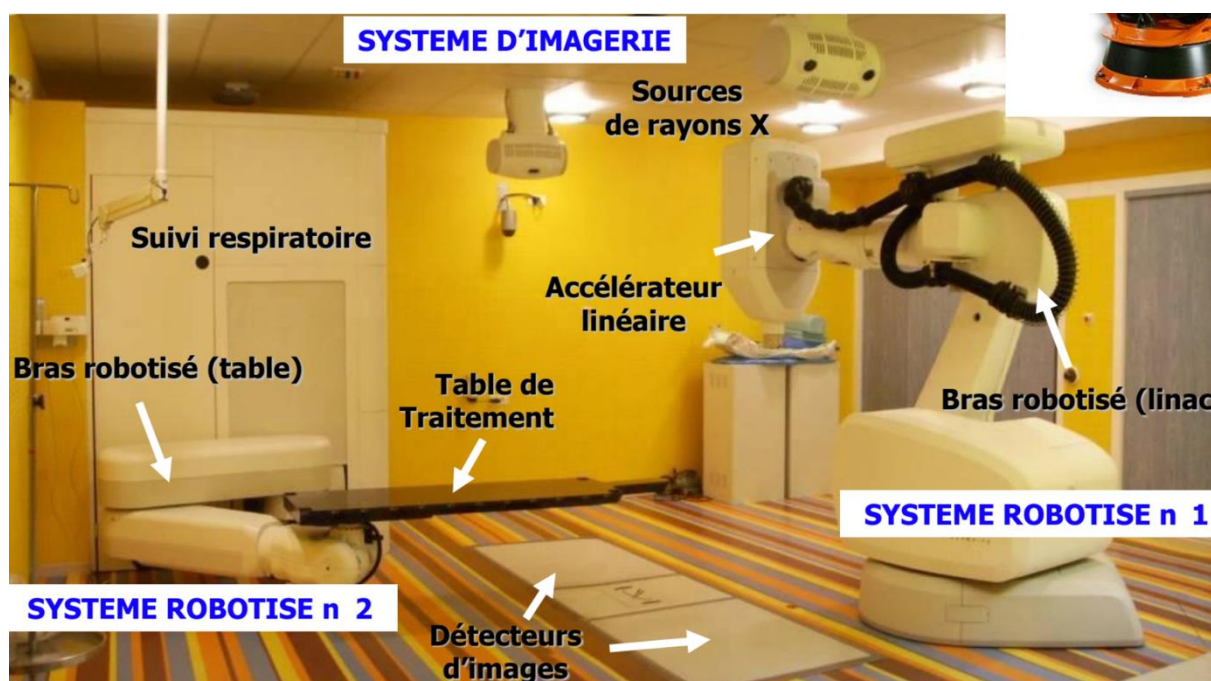


Figure 3: cyberknife



Figure 4: Novalis TX

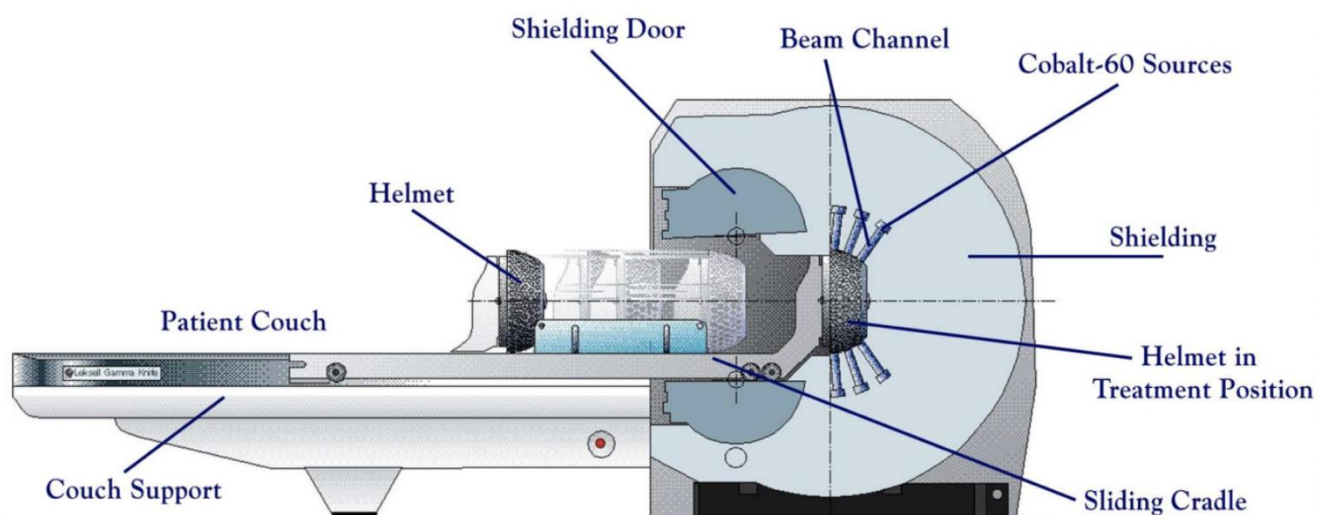


Figure 5: Gammaknife

1-2-Simulation :

1-2-1-Contention :

a- Masques rigides invasifs :

Pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, le cadre idéal est le plus rigide possible, le moins encombrant possible et compatible avec les différentes modes d'imagerie. Deux systèmes d'immobilisation sont utilisés :

Des cadres invasifs de stéréotaxie qui permettent de définir la position d'une structure grâce à un système de coordonnées dans l'espace (*figure 6*) et de l'atteindre pour procéder à une intervention. Ils sont posés sous anesthésie locale ou générale dans les services de neurochirurgie et enlevés après la séance (8) (*figure 7*).

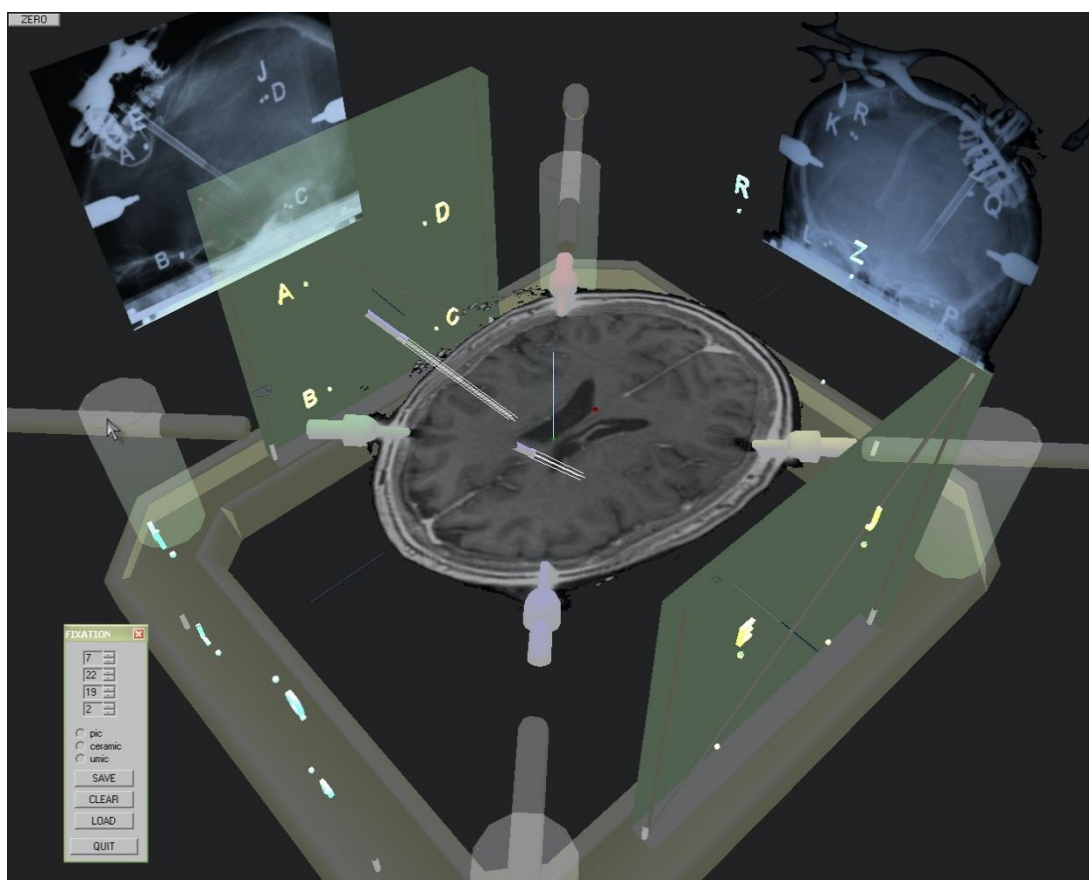


Figure 6: système de coordonnées dans l'espace(SFJRO)



Figure 7 : masque rigide sous anesthésie générale.(SFJRO)

Ils sont utilisés pour le traitement par GammaKnife® ou la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en séance unique sous accélérateur linéaire.

Différents cadres invasifs sont disponibles Leksell (*figure 8*), qui est utilisé pour la machine Gammanife , Talairach (*figure 9,10*), Brown-Roberts-Wells (*figure 11*), Cadre Todd-Wells (*Figure 12*), système de Kelly (*figure 13*)...

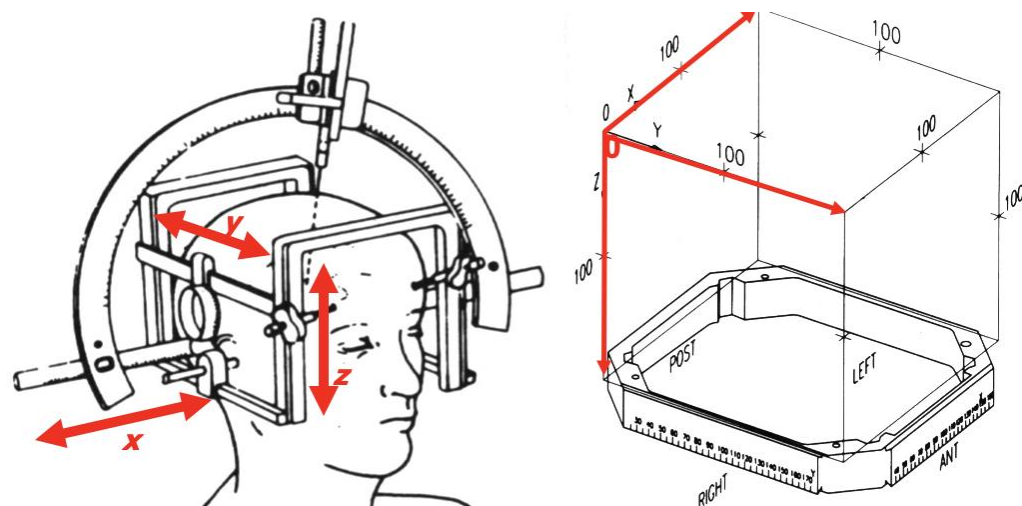


Figure 8 : Masque igide de Leksell.(SFJRO)

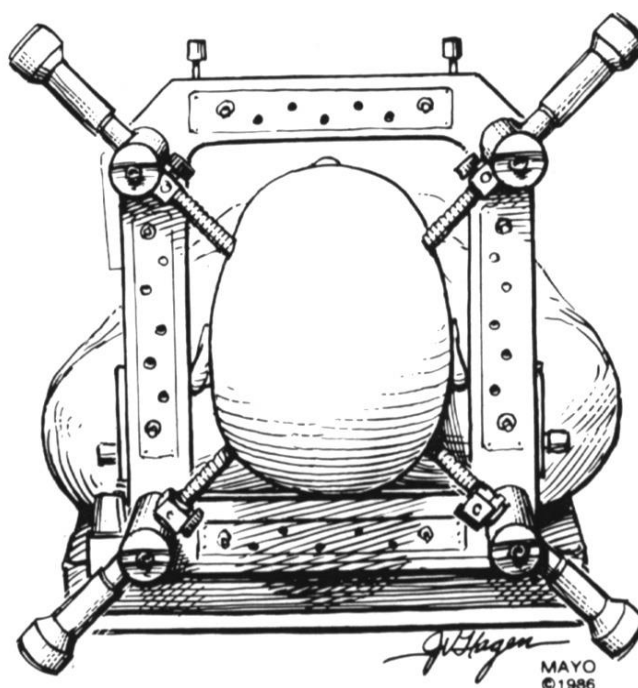


Figure 9: Masque de Talairach.(SFJRO)

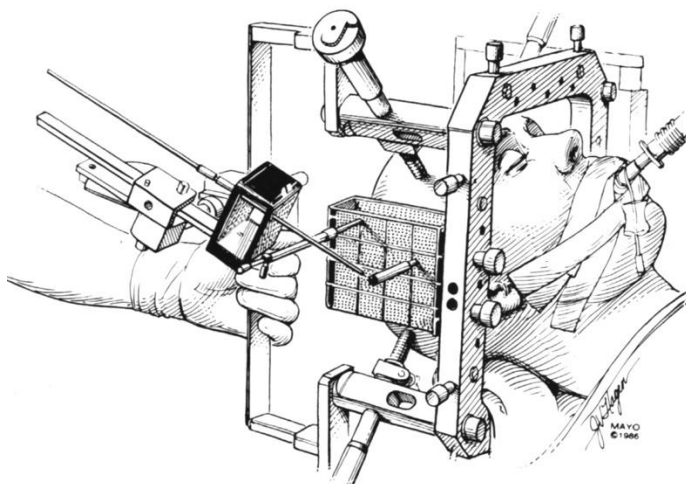


Figure 10 : Masque de Talairach adaptations pour trajet oblique. .(SFJRO)

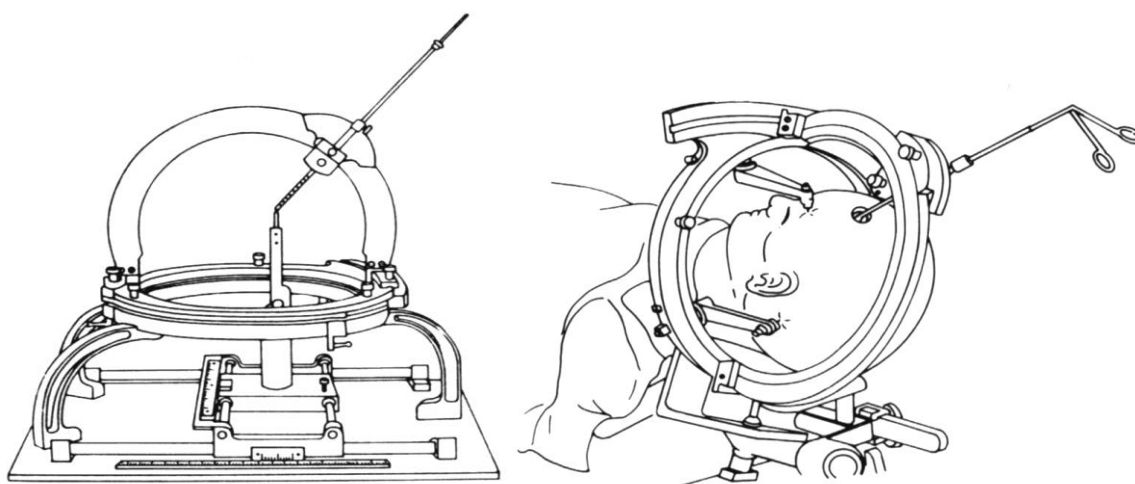


Figure 11 : Cadre de Brown-Robert-Wells (BRW) .(SFJRO)

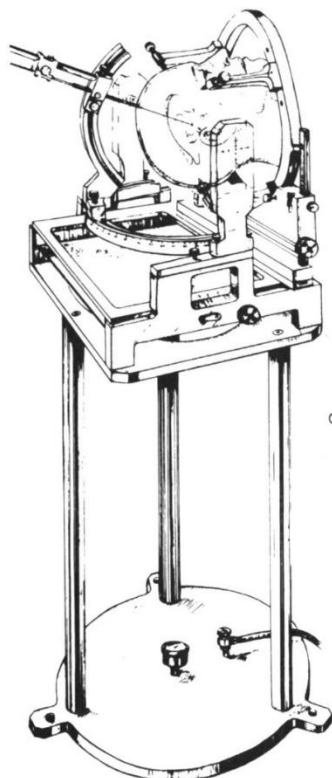


Figure 12 : Cadre de Todd-Wells.(SFJRO)

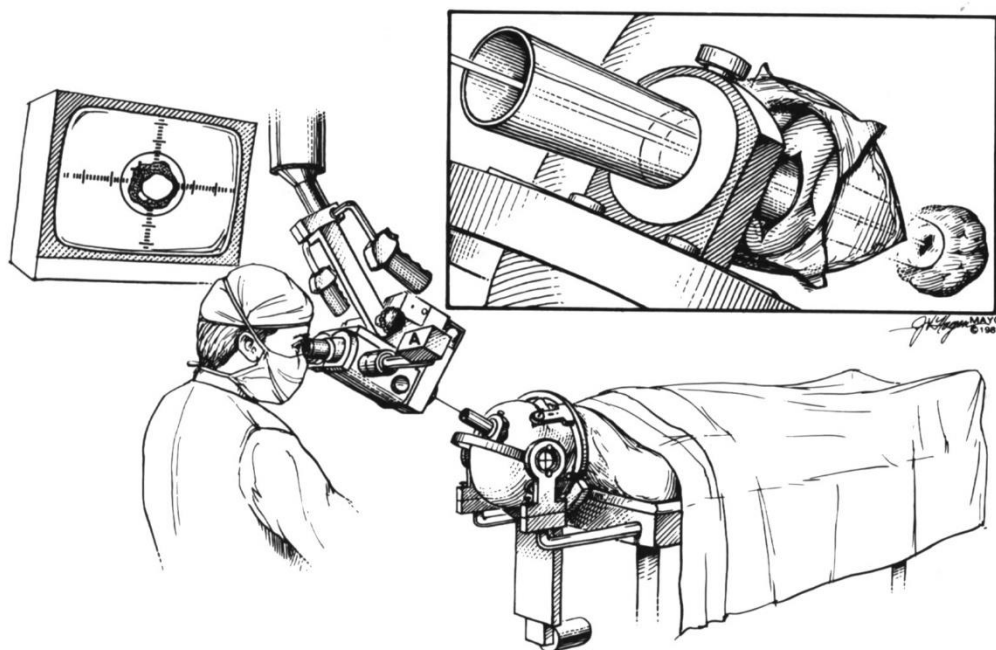


Figure 13: Système de Kelly.(SFJRO)

La fixation du cadre au crâne du patient se fait sur 4 points de fixation à l'aide de vis en acier dans la tête du patient ou pression de pointes sur la boîte crânienne. C'est un système d'immobilisation rigide dédié à un traitement monofractionné avec planification et traitement le jour de la pose du cadre.

b– Masques rigides thermoformés :

Les masques bivalves sont plus rigides avec des renforts (front, nez) et éventuellement un appui dentaire comme le brainlab (*Figure 14*) et le GTC (*Figure 15*). Il représente le système de référence de repérage pour les linacs et composé d'un ensemble d'éléments, associant principalement un support de masque, un masque bivalve (comportant deux parties, antérieure et postérieure) et une antenne qui va assurer le repositionnement du système durant le traitement. Pendant la phase de préparation, les deux parties du masque rigide sont ajustées au plus près du crane du patient, puis une acquisition scanner (sans injection de produit de contraste) imageant l'encéphale et le dispositif de repérage est réalisée en coupes millimétriques.



Figure 14 : Masque rigide bivalve de Brain Lab.(SFJRO)



Figure 15: Cadre GTC avec empreinte buccale et cale tête personnalisée.(SFJRO)

1-2-2-Scanographie dosimétrique :

La scanographie dosimétrique et l'IRM d'aide à la délinéation doivent être effectuées dans la semaine qui précède la première séance de radiothérapie, notamment en cas d'irradiation focalisée ou en conditions stéréotaxiques. La scanographie de repérage est systématique. L'épaisseur de coupes est de 1 à 1,25mm. L'injection de produit de contraste est inutile dans la majorité des cas, mais possible en cas d'irradiation de la cavité opératoire et en cas de contre-indication à l'IRM (24).

Pour le centrage on peut utiliser un cadre de repérage qui sera fixé sur le système d'immobilisation du patient (cadre de stéréotaxie) en prenant comme références les lasers de positionnement (stables et précis) matérialisant l'isocentre de traitement. On prendra ensuite des images simultanées du patient et des marqueurs de référence (fiduciaires). Les marqueurs en forme de N ou V intégrés aux images TDM fournissent une information géométrique précise concernant les coordonnées x, y, z des isocentres planifiés dans l'espace relativement au cadre de stéréotaxie et non pas d'après les coordonnées de la TDM. (Figure 16, Figure 17, Figure 18).

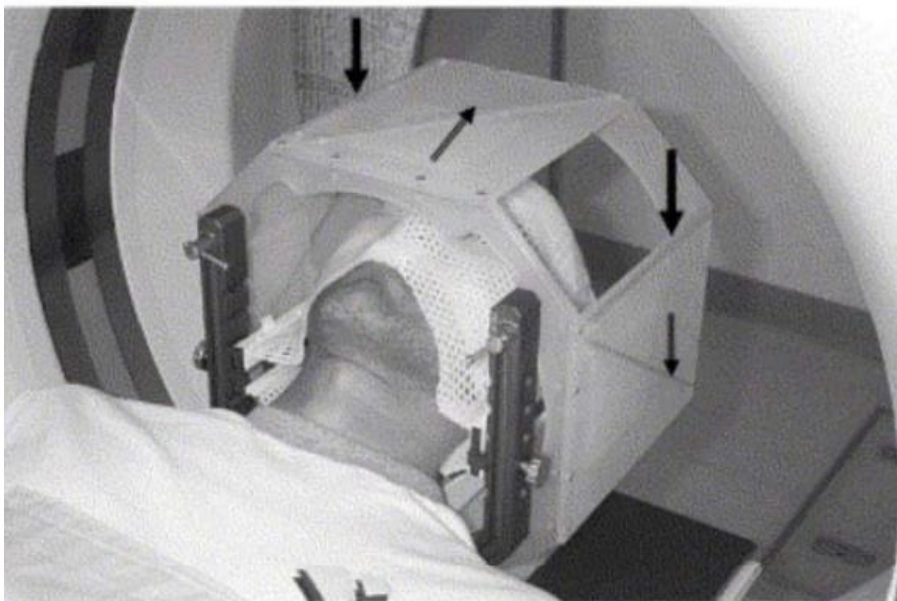


Figure 16 : marqueurs sur le cadre de stéréotaxie (SFJRO)



Figure 17 : coupe de scanner simulateur avec des repères V et N (SFJRO)

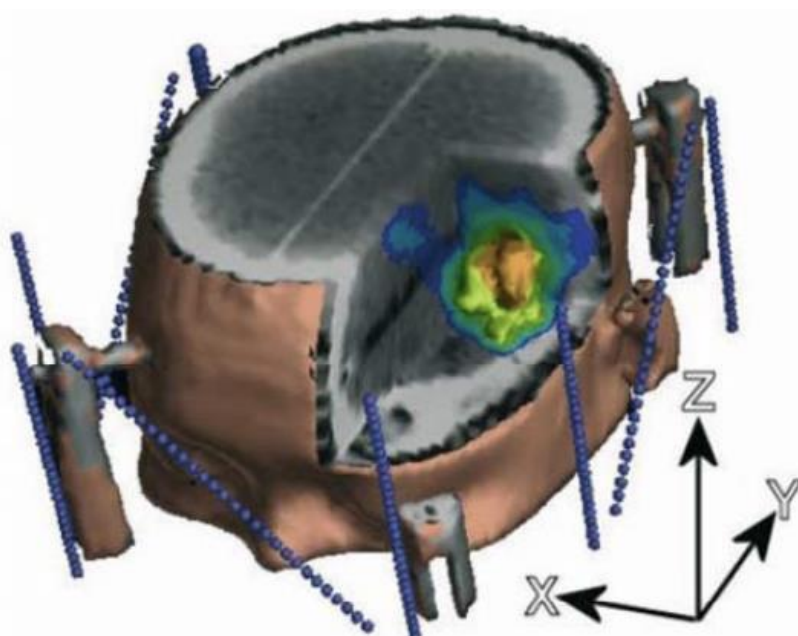


Figure 18 : reconstruction 3D dans l'espace repères et volume cible (SFJRO)

\$D'autres modalités d'imagerie sont disponibles notamment l'IRM et le Pet Scan qui permettent une grande précision. Le patient peut également être immobilisé par un masque thermoformé repositionnable de haute qualité qui évitera au patient la pose d'un cadre stéréotaxique au bloc opératoire. Le repérage et le centrage sur cible se fera grâce à l'IGRT (24). Cette approche est fiable grâce à la qualité et la précision de repositionnement des systèmes informatiques et d'imagerie « Exactrac ». Ce système d'imagerie associé à la table robotisée 6D (3 translations et 3 rotations) de l'accélérateur et au système de contention par masque permet de replacer la lésion avec une précision submillimétrique. Cette prise en charge dite « frameless » (sans cadre) est maintenant recommandée notamment quand les traitements comportent plusieurs séances (**figure 19**).

L'IRM est réalisée selon une séquence T1 gadolinium quelques jours avant la séance, pour acquérir les images des tissus mous. Le scanner de préparation est réalisé dans un temps très court après l'examen IRM pour éviter des différences de milieu trop importante selon l'évolution de la maladie.

L'examen IRM sera systématiquement recalé dans le repère de l'examen scanner car la qualité des images IRM, permet au médecin radiothérapeute de dessiner précisément les contours de la lésion et des organes à risques voisins (**figure 20**)(24). L'isocentre de traitement est automatiquement calculé au barycentre de la lésion et est référencé par rapport au support de masque et à l'antenne. Avant le traitement, dans le système d'imagerie de positionnement Exactrac (Brainlab) un second recalage est réalisé entre un « support de masque modélisé » et le support

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

de masque du patient. Cette fusion permet de placer le barycentre de la lésion à l'isocentre de traitement dans le repère 3D du système d'imagerie Exactrac.

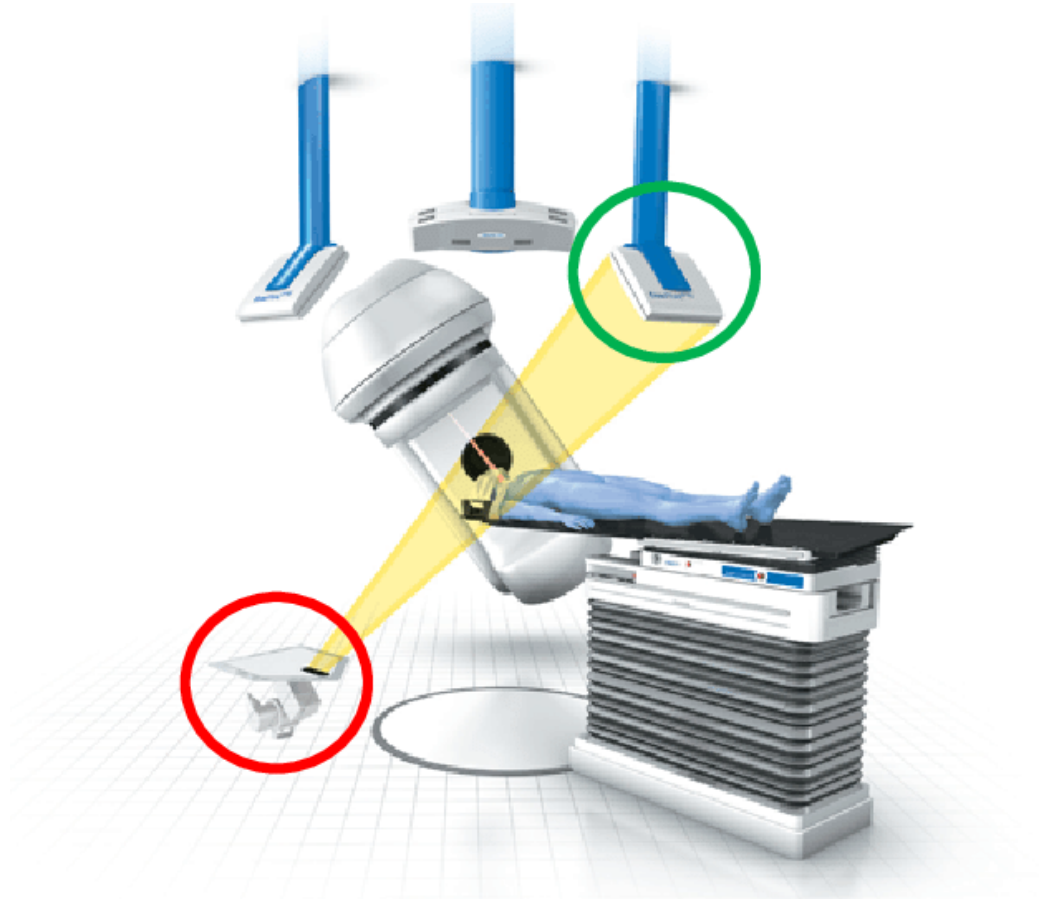


Figure 19 : système exactrac

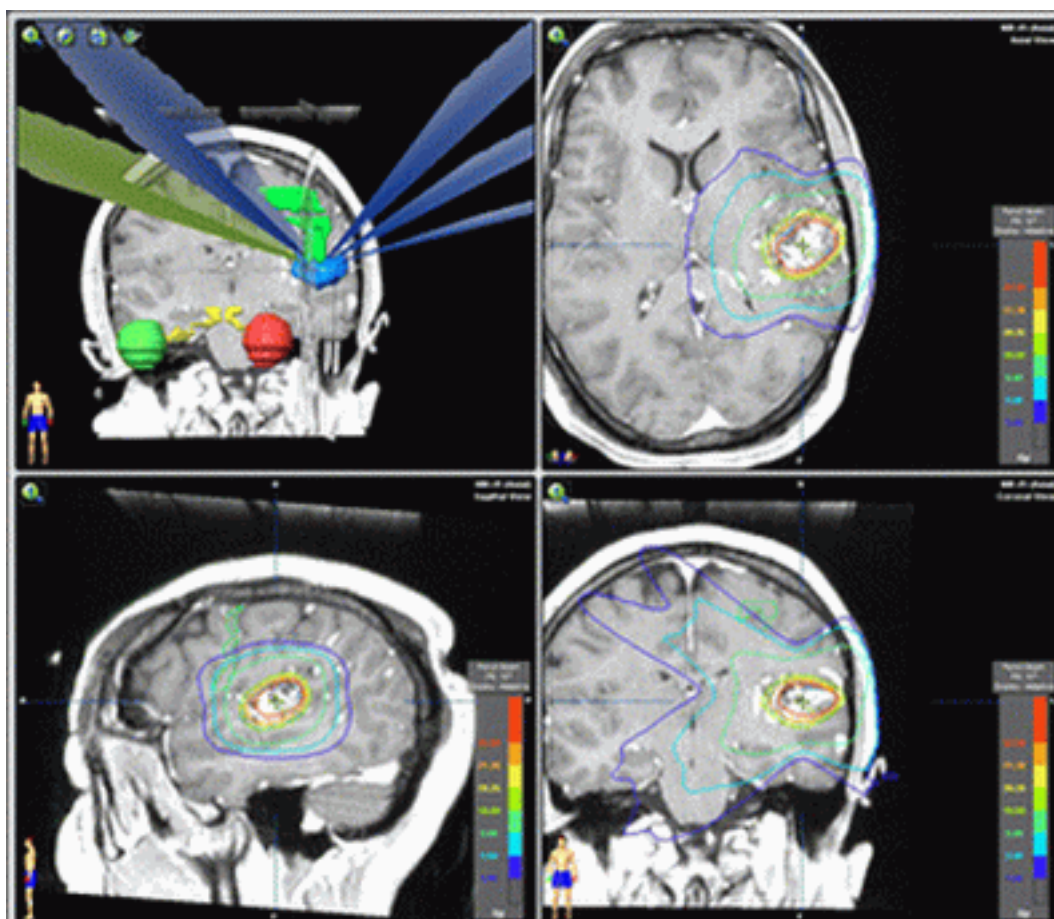


Figure 20 : IRM de recalage <http://radiotherapie-tenon.aphp.fr>

1-3-Volumes cibles :

La planification d'un traitement est réalisée sur des coupes scanner et IRM recalées. Le volume tumoral macroscopique est délinéé sur l'IRM en séquence T1, avec l'aide de la séquence FLAIR. Le volume cible anatomo-clinique est classiquement égal au volume tumoral macroscopique ($CTV = GTV + 0 \text{ mm}$).

Le volume cible prévisionnel correspond au volume cible anatomo-clinique avec des marges de 0 à 2 mm. L'utilisation de marges de 3 mm autour du GTV n'est pas recommandée pour une irradiation stéréotaxique ANOCEF (35).

La définition des volumes en cas d'irradiation postopératoire n'a pas fait l'objet de consensus internationaux. La Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) propose les volumes suivants (accord d'experts) : (36) (37).

- CTV scanographie cavité opératoire : délinéé sur la scanographie dosimétrique avec injection ;
- CTVIRM cavité opératoire : délinéé sur la séquence T1 tridimensionnelle de l'IRM avant radiothérapie ;
- GTVmétastase : délinéé sur la séquence T1 tridimensionnelle de l'IRM préopératoire
- CTV cavité opératoire scanographie/IRM : union des CTV cavité opératoire scanographie et CTV cavité opératoire IRM. Ce volume est « comparé » au GTVmétastase pour faire une correction manuelle du volume déplacement des structures. Un CTV cavité opératoire est alors obtenu.

Le PTV cavité opératoire correspond au CTV cavité opératoire avec une marge 0 à 2 mm.

1-4 Prescription :

La dose peut être délivrée soit en une séance ou en mode fractionné en 2 à 5 séances sur plusieurs jours appelé ainsi radiothérapie stéréotaxique fractionnée FSR ou SRT. Le résultat du mode fractionné est le fait d'atteindre une BED dose effective biologique plus grande avec une toxicité moindre.

Le groupe RTOG a analysé dans son essai (IJROBP 1996) les patients qui ont reçu la SRS sur des métastases cérébrales après irradiation totale de l'encéphale ou sur des récurrences de glioblastomes irradiés. Le groupe a développé sur cette base des doses limites pour l'irradiation stéréotaxique à 24 Gy pour les lésions < 2 cm, 18 Gy pour les lésions 2-3cm et 15 Gy pour les métastases entre 3-4 cm. Ainsi plus la tumeur est grande moins elle reçoit de dose avec des taux de contrôle local plutôt inférieurs.

La FSR peut fournir un meilleur équilibre entre le contrôle de la tumeur et la toxicité dans ces cas. Une méta-analyse a montré que pour les métastases cérébrales importantes, la FSR peut réduire le taux de radionécrose tout en maintenant ou en améliorant les taux de contrôle local d'un an par rapport au traitement à fraction unique (38).

Le but est d'envelopper toute la lésion sur une isodose d'enveloppe dite de référence (70 à 90 % pour l'équipe de l'hôpital Tenon) Dans le cas des cibles complexes par leurs formes, ou par leurs sites, (zones critiques : centre du langage, nerf optique. ...etc.) le volume englobé par l'isodose de référence peut être diminué.

Plus récemment en 2017 le rapport 91 de l'ICRU recommande que la prescription comprenne les contraintes pour les volumes cibles ainsi que pour le OAR ou le PRV (39).

Traditionnellement, dans les traitements stéréotaxiques, la dose a été prescrite à la ligne d'isodose de couverture cible. L'approche volumétrique, dans laquelle la dose absorbée est prescrite à la surface de l'isodose, qui devrait couvrir le pourcentage optimal du PTV tout en limitant de façon optimale la dose au PRV, est nouvelle par rapport à cette pratique dans le rapport 91 de l'ICRU. Le terme « optimal » dépend alors fortement de la situation réelle du traitement. Pour le SRS/SRT d'une seule métastase cérébrale à l'écart de tout OAR, cela peut signifier que près de 100 % du PTV doit être couvert par l'isodose prescrite, tandis que pour le SBRT pulmonaire, une couverture de seulement 95 % du PTV peut être atteinte en toute sécurité ou pour la SBRT rachidienne, seulement 80 à 85 % du PTV peut être couvert par l'isodose prescrite en raison des contraintes sur la moelle épinière.

Le rapport 91 de l'ICRU recommande que la déclaration des traitements stéréotaxiques contienne les renseignements suivants :

- Décisions cliniques (p. ex., raison de la prescription de doses et du fractionnement selon une approche de prescription adaptée au risque de toxicité dans un organe, interventions chirurgicales antérieures, traitement systémique antérieur ou simultané)
- Volumes délimités,
- objectifs de prescription et de planification,
- description du système de planification du traitement (c.-à-d. algorithme, taille des voxels, grille de dose de calcul et incertitude pour les systèmes à base de MC)

- Documentation des doses aux volumes cibles et aux organes à risque
- Histogrammes dose-volume calculés
- dose médiane PTV (D50 %) ainsi que PTV Dnear-min et PTV Dnear-max
- En option, la dose médiane (D50 %) pour les contours GTV/CTV et ITV existants (pour la documentation SBRT pulmonaire de ces valeurs est requise).

Pour l'OAR, il faut indiquer au moins trois valeurs : dose moyenne, Dnear-max et une autre valeur VD% pertinente

- homogénéité de la dose (si disponible dose moyenne au PTV et écart type de dose moyenne au PTV),
- L'indice de conformité de la dose est donné par le volume compris dans l'hypersurface isodose avec la dose prescrite (volume isodose de prescription, PIV), le volume de la cible (PTV) et le volume de la cible recevant la dose prescrite ou plus (PTVPIV).

- Histogrammes dose-volume calculés
- dose médiane PTV (D50 %) ainsi que PTV Dnear-min et PTV Dnear-max
- En option, la dose médiane (D50 %) pour les contours GTV/CTV et ITV existants (pour la documentation SBRT pulmonaire de ces valeurs est requise)

Pour l'OAR, il faut indiquer au moins trois valeurs : dose moyenne, Dnear-max et une autre valeur VD% pertinente

- homogénéité de la dose (si disponible dose moyenne au PTV et écart type de dose moyenne au PTV),
- L'indice de conformité de la dose est donné par le volume compris dans l'hypersurface isodose avec la dose prescrite (volume isodose de prescription, PIV),

le volume de la cible (PTV) et le volume de la cible recevant la dose prescrite ou plus (PTVPIV).

A titre d'exemple le CI de Paddick est donné ici, d'autres CI existent :

$$CI = \frac{PTV \times PIV}{PTV_{PIV}^2}$$

Pour la radiochirurgie du cerveau aussi le GI dose-gradient donné par le volume englobé par l'hypersurface isodose avec la moitié de la dose prescrite (PIVhalf) et le volume compris par l'hypersurface isodose avec la dose prescrite (PIV) :

$$GI = \frac{PIV_{half}}{PIV}$$

-Documentation des paramètres du cadre stéréotaxique ou du guidage d'image
Vérification du plan et assurance qualité spécifique au patient
Nombre de fractions traitées
Suivre la dose presque minimale et presque maximale au PTV (Dnear-min et Dnear-max) a été introduite dans le rapport 83 de l'ICRU comme D98% et D2%.
Toutefois, pour de très petits volumes de 2 cm³, qui sont souvent présents dans le traitement stéréotaxique les indices PTV D98% et D2% ne sont guère par conséquent, conformes aux rapports précédents.

Le rapport 91 de l'ICRU recommande d'utiliser Dnear-min= DV-35 mm³ et Dnear-max= D35 mm³ pour les volumes 2 cm³. Néanmoins, la valeur de 35mm³ comme

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

cube 3D significatif minimal pourrait évoluer avec le temps en fonction de la taille de la grille de calcul et de la précision du calcul dans un seul voxel et le rapport de l'ICRU 91 portant sur la description de la dose minimale et presque maximale pour les tumeurs de taille extrêmement petite (p. ex., VPT de 100 mm³) est toujours débattu. Le tableau 2 donne un aperçu des changements dans la prescription de doses et les rapports du rapport 50 de l'ICRU au Rapport de l'ICRU 91. (39)

Tableau 2 : Aperçu des changements apportés à la prescription de doses et aux rapports de dose des rapports 50, 62 et 83 de l'ICRU jusqu'au rapport 91 de l'ICRU.

(39)

ICRU Report	Prescribing	Reporting Level 1 Basic	Level 2 Advanced	Level 3 Developmental
50	ICRU reference point	ICRU reference point D_{min} D_{max}	Planes	Volumes
62	ICRU reference point	ICRU reference point D_{min} D_{max}	Planes Volumes	Novel methods, non-specified
83	Particular value of V in DV for prescription. Median dose likely to be good measure	n.a.	DVHs PTV: $D_{50\%}$ D_{mean} $D_{2\%}$ $D_{98\%}$ OAR, PRV: D_{mean} $D_{2\%}$ V_D	Dose- Homogeneity CI TCP EUD
91	Covering isodose surface of PTV	n.a.	DVHs PTV: $D_{50\%}$ D_{mean} $D_{near-min}$ $D_{near-max}$ OAR, PRV: D_{mean} $D_{near-min}$ V_D Dose-Homogeneity CI GI	Integral dose Biology based parameters

D dose, $D_x\%$ dose recieved by a percentage x of a volume, V_D volume recieving dose above the threshold dose D , *DVH* dose volume histogram, *PTV* planning target volume, *OAR* organ at risk, *PRV* planning organ at risk volume, *CI* dose conformity, *GI* gradient index, *TCP* tumor control probabilty, *EUD* equivalent uniform dose

1-5-Organes à risque et contraintes de doses(40) :

a- Cerveau :

Le cerveau est un organe en parallèle, La délinéation peut être faite sur des coupes scanographiques ou remnographiques. Une différence minime existe entre les deux modalités du fait de la meilleure différenciation os-tissus cérébraux sur les coupes scanographiques. Il est possible de séparer le tronc cérébral, la fosse postérieure, les lobes temporaux. Une attention sera particulièrement portée au lobe frontal médian au niveau de l'apophyse Crista Galli et des fosses temporales, où les délinéations automatiques peuvent méconnaître les structures le but est de limiter les risques de troubles cognitifs, de leucoencéphalopathie et de radionécrose.

L'imagerie de délinéation recommandée : scanographie en fenêtre cerveau et l'IRM en séquence T1. Les caractéristiques des contraintes : Dx, Vx. La dose de tolérance en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : Tableau 2.

b- Chiasma :

Le chiasma est considéré comme un organe en série. sur une coupe sagittale médiale, le chiasma est oblique en haut et en arrière par rapport à la selle turcique. Il forme un X dans le plan axial. Les nerfs optiques se croisent (décussation) en avant de la tige pituitaire. Il est entre les « parenthèses » des carotides internes. En remnographie, les branches postérieures du X se poursuivent sur 1-2 cm par les fibres optiques (ou bandelettes), qui finissent par se perdre dans la structure cérébrale parenchymateuse. Il est important que le chiasma soit en continuité avec les nerfs optiques afin d'éviter le phénomène de « dose dumping » [3,4] ; Le but d'épargner le chiasma optique est de limiter les risques de cécité ;

L'imagerie de délinéation recommandée : IRM en séquence T1 –T2 Flair. Les

caractéristiques des contraintes : Vx, Dmax, les dose de tolérance en

hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : Tableau 2.

c– Cochlées :

les cochlées sont un organe dont l'architecture en série ou en parallèle est mal déterminée. Elle sont situées à l'extrémité externe des conduits auditifs internes.

Elles ont une forme de trèfle sur la portion la plus large. L'objectif est de limiter les risques de troubles auditifs. L'imagerie de délinéation recommandée : scanographie en fenêtre osseuse, IRM, séquence T1. Pour les contraintes de dose la plupart des études s'attachent à la perte d'audition sur les audiogrammes tonals. Il est donc conseillé d'avoir un examen initial et de considérer l'altération comme une perte de 10 à 20 dB sur des fréquences de 0,5 à 4 kHz. Ces contraintes peuvent différer selon le fractionnement. Les valeurs seront réduites selon que le patient a reçu ou pas une chimiothérapie par sels de platine.

- caractéristiques des contraintes : Dmax,
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : Tableau 2.

d– Conduits auditifs internes–nerfs auditifs :

Ils sont considérés comme organes en série siègent au niveau de l'oreille interne dans l'apex pétreux. Ils sont le siège de la portion terminale des nerfs auditifs. Les conduits se voient très bien sur la scanographie et le nerf sur l'IRM. La juxtaposition des deux permet d'obtenir des arguments pour la qualité d'un recalage des images scanographiques et des images remnographiques. L'objectif est de limiter les risques de troubles auditifs. L'imagerie de délinéation recommandée : scanographie en fenêtre osseuse et l'IRM en séquence T1.

- caractéristiques des contraintes : Dmax et Vx (pour enregistrer lors d'études),
- dose en fractionnement classique : aucune donnée,
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

e– Fosse postérieure :

Elle est située sous la tente du cervelet en arrière du 4e ventricule et du tronc cérébral, elle a une architecture en parallèle. L'objectif est de limiter les risques de troubles neurologiques et de radionécrose. L'imagerie de délinéation recommandée : scanographie en fenêtre cerveau et l'IRM en séquence T1. Peu de données permettent de donner des limites spécifiques de dose. Seules des doses pour l'enfant sont publiées. caractéristiques des contraintes : Dmoyenne. La dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

f– Hippocampes :

constitués de matière grise, les hippocampes droit et gauche sont différenciables des autres structures plus intenses. La délinéation commence par la corne temporale et se poursuit le long du thalamus jusqu'en antéromédian de l'atrium du ventricule latéral. L'objectif est limiter les risques de troubles cognitifs. L'architecture des hippocampes : organe en parallèle ou en série, pas de données clairement définitives. L'imagerie recommandée de délinéation est l'IRM en séquence T1.

- contraintes de dose :
- caractéristiques des contraintes : Dx, Dmax,
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques: aucune donnée.

g- Hypophyse :

Elle se trouve dans la selle turcique, d'architecture en parallèle. Le but de l'épargner. Est de limiter le risque d'insuffisance ante- et posthypophysaire. L'imagerie de délinéation recommandée : scanographie en fenêtre osseuse et IRM en séquence T1. Les coupes sagittales sont d'une grande utilité pour visualiser la localisation de l'hypophyse. contraintes de dose : les conséquences de l'irradiation sont différentes pour les enfants et les adultes. En l'absence de nécessité d'irradier la structure, la réduction de la dose dans l'hypophyse est souhaitable.

- caractéristiques des contraintes : Dx, Dmax :
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

h- Lobes temporaux :

Plusieurs méthodes ont été décrites pour la délinéation des lobes temporaux. Soit en délimitant le parenchyme cérébral en dehors du ganglion basal et la scissure sylvienne et en excluant l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, soit en incluant ces deux dernières structures et en excluant le ganglion basal et l'insula. L'objectif est de limiter les risques de nécrose. L'architecture de cet organe est normalement en parallèle mais les doses limites préconisées sont des doses maximales (near max), utilisées habituellement pour les organes en série. L'imagerie de délinéation recommandée : peut se délinéer sur la scanographie en fenêtres cérébrales mais sera optimisée en IRM en séquence T1 ;

- contraintes de dose : elles diffèrent selon le fractionnement ;
- caractéristiques des contraintes : Dmax.
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

i– Nerfs optiques :

leur position est conditionnée par celle des yeux. Ils sont fins de 2 à 5 mm de diamètre. Il est important que les nerfs optiques soient en continuité avec le chiasma et l'œil afin d'éviter

le phénomène de dose dumping (éviter les trous de délinéation, principalement au niveau du canal optique, dans lequel un excès de dose pourrait être délivré, principalement lors d'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI]). L'objectif du contourage des nerfs optiques est de limiter les risques de neuropathies optiques.

Leur architecture est en série. L'imagerie de délinéation recommandée est la scanographie en fenêtres parenchymateuse et osseuse (lors du passage du canal optique) et l'IRM séquence en T1–T2 Flair. La délinéation sur les deux imageries peut conduire à définir le volume cible prévisionnel de l'organe à risque (PRV) de l'organe si nécessaire ;

- contraintes de dose : elles seront adaptées selon le type tumoral, aux objectifs thérapeutiques et de vie du patient et aux caractéristiques des examens oculaires :
- caractéristiques des contraintes : Vx, Dx, Dmax.
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : Tableau 2.

j– Oreilles internes :

il s'agit d'une structure bilatérale développée dans une structure osseuse. La délinéation sera utile pour le calcul de dose, mais aussi pour contrôler la fiabilité de la fusion d'image. La structure inclut les canaux semi-circulaires, le vestibule, l'oreille moyenne, les osselets, le conduit auditif interne et la cochlée. L'association de ces différents organes est également parfois décrite sous le terme « oreille

moyenne » ou même abusivement sous le terme « cochlée ». L'objectif est de limiter les risques de troubles auditifs. L'architecture d'organe est en série. L'imagerie de délinéation recommandée : scanographie en fenêtre osseuse.

- caractéristiques des contraintes : Dmax et Vx (pour enregistrer lors d'études),
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : aucune donnée.

k- Tronc cérébral :

La limite supérieure du tronc cérébral est imprécise. Elle se situe sur la coupe en dessous de la séparation du mésencéphale ou sur la coupe au niveau du chiasma. La dernière coupe peut être celle du trou occipital, ou celle où aucune partie du cervelet n'est visible. L'objectif est de limiter les risques de nécrose. L'architecture du tronc cérébral: en parallèle ou en série selon les articles. L'imagerie de délinéation recommandée : peut se dessiner sur la scanographie en fenêtre cerveau mais sera optimisée en IRM T1.

- contraintes de dose : elles diffèrent selon le fractionnement. Les antécédents de chirurgie multiples de la base du crâne, de diabète ou d'hypertension artérielle doivent être considérés.
- caractéristiques des contraintes : Dmax, Vx, Dx,
- dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : Tableau 2.

l- Yeux :

Leur position est éminemment variable selon le mouvement de rotation dans les trois axes. Afin de faciliter la délinéation, il peut être demandé au patient de regarder droit devant lui tant lors de l'imagerie scanographique que lors de la remnographie. Le patient reprend la même position oculaire durant les séances. Plusieurs portions peuvent être délinéées, le globe oculaire dans son ensemble, les

cristallins, la rétine (choroïde), la chambre antérieure de l'œil, la glande lacrymale.

Pour simplifier, on peut ne considérer que les moitiés antérieure et postérieure du globe oculaire (proposition du Radiation Therapy Oncology Group [RTOG]).

- rétines : entre la paroi externe du globe et la densité interne liquidienne du globe. Leur épaisseur est d'environ 2 mm. Elles doivent être complètement incluses dans la délinéation « œil » si elles ne sont pas spécifiquement séparées du globe,
- cristallins : visibles au sein de l'humeur aqueuse. Il est notable que les implants de cristallin sont moins denses que les cristallins d'origine.
- glandes lacrymales : se situent en position antéro-supéro-externe de l'orbite.

La prudence sera de mise sur les risques de rétinopathies si le patient a des antécédents de diabète ou reçoit une chimiothérapie concomitante ou une thérapie ciblée.

- objectif : limiter les risques de rétinopathies, de cataracte et de xerophthalmie.
- type d'organe :
 - l'œil, la rétine et la chambre antérieure : organes en parallèle,
 - cristallin, glandes lacrymales : organes en série ;
- imagerie de délinéation recommandée : scanographie en fenêtrage parenchymateuse. IRM en séquence T1 pour les glandes lacrymales.
- contraintes de dose :
 - caractéristiques des contraintes : œil, rétine, chambre antérieure, chambre postérieure : V_x , $D_{moyenne}$, D_{max} ; cristallin, glandes lacrymales : $D_{moyenne}$, D_{max} ,
 - dose en hypofractionnement et conditions stéréotaxiques : Tableau 3.

Tableau 3 : contraintes de dose par organe en radiothérapie hypo fractionnée délivrée en conditions stéréotaxiques (≥ 6 Gy par fraction) délivrée en condition stéréotaxique(40).

Contraintes de dose par organe en radiothérapie hypofractionnée (≥ 6 Gy par fraction) délivrée en conditions stéréotaxiques.

Organe à risque	Risque potentiel de complication	Contraintes classiques de planification (à adapter en fonction du contexte)			Autres contraintes publiées complémentaires pouvant être utilisées
		1 séance	3 fractions	5 fractions	
Moelle épinière	Myélite	$D_{max} < 14$ Gy $D_{0,35 \text{ mL}} < 10$ Gy $D_{1,2 \text{ mL}} < 7$ Gy	$D_{max} < 21,9$ Gy $D_{0,35 \text{ mL}} < 18$ Gy $D_{1,2 \text{ mL}} < 12,3$ Gy	$D_{max} < 30$ Gy $D_{0,35 \text{ mL}} < 23$ Gy $D_{1,2 \text{ mL}} < 14,5$ Gy	Moelle délinéée 6 mm de part et d'autre du volume cible prévisionnel 1 séance : $V_{10 \text{ Gy}} < 10 \%$ 3 fractions : $V_{18 \text{ Gy}} < 10 \%$ 5 fractions : $V_{10 \text{ Gy}} < 10 \%$ 4 fractions : $D_{max} < 26$ Gy
Nerf optique	Neuropathie	$D_{max} < 8$ Gy [146]			
Tronc cérébral	Neuropathie des nerfs crâniens	$D_{max} < 15$ Gy $D_{0,5 \text{ mL}} < 10$ Gy	$D_{max} < 23,1$ Gy $D_{0,5 \text{ mL}} < 18$ Gy	$D_{max} < 31$ Gy $D_{0,5 \text{ mL}} < 23$ Gy	NTCP : 0,2 % $D_{max} < 12,5$ Gy (15–20) [155,156] NTCP : 1 % $D_{33 \%} < 12,5$ Gy [155,156]
Cerveau		$V_{10 \text{ Gy}} < 10,5 \text{ mL}$ [142] $V_{12 \text{ Gy}} < 5-10 \%$ [143] $V_{12 \text{ Gy}} < 7,9-8,5 \text{ cm}^3$ [142]	$V_{12 \text{ Gy}} < 5-10 \%$ [142] $V_{23,1 \text{ Gy}} < 7 \text{ cm}^3$ [144]	$D_{3-7 \text{ mL}} < 28,8$ Gy [145]	

1–6–Dosimétrie et Contrôle qualité :

La Dosimétrie et le Contrôle qualité constituent une étape vitale mais difficile du workflow en SRS. L'utilisation du protocole d'étalonnage des mini faisceaux (dose absolue), en l'occurrence le protocole IAEA 483 « Dosimetry code of practice for small fields and novel beams » publié fin 2017 est recommandée.(41).

La dosimétrie des mini faisceaux en radiothérapie stéréotaxique nécessite une précision millimétrique et un contrôle de qualité à chaque étape de la préparation et de la réalisation du traitement.

Les mini champs utilisés en SRS mesurent entre 0.3x0.3 cm jusqu'à 4x4 cm. Par définition un minifaisceau répond au moins à une des trois conditions suivantes (42):

- 1– Condition d'équilibre électronique non remplie : se traduit par une perte de l'équilibre des particules chargées sur l'axe du faisceau (figure21).
- 2– Occlusion partielle de la source par le système de collimation : le faisceau est constitué de deux types de rayonnement : rayonnement direct provenant de la source, considéré comme non ponctuel (tâche focale) et un rayonnement indirect : photons diffusés dans la tête d'irradiation. En champs large la dose sur l'axe est invariante pour les deux composantes (figure22).
- 3– La dimension du détecteur est similaire ou plus large que la taille du champs : les effets de perturbation sont plus importants qu'en faisceaux larges. Ceci en résulte un effet de « moyennage » si la dose n'est pas homogène sur le volume sensible., et entraîne une sous réponse du détecteur sur l'axe pour un petit faisceau et une sur réponse en dehors (augmentation artificielle de la pénombre mesurée) (figure 23).

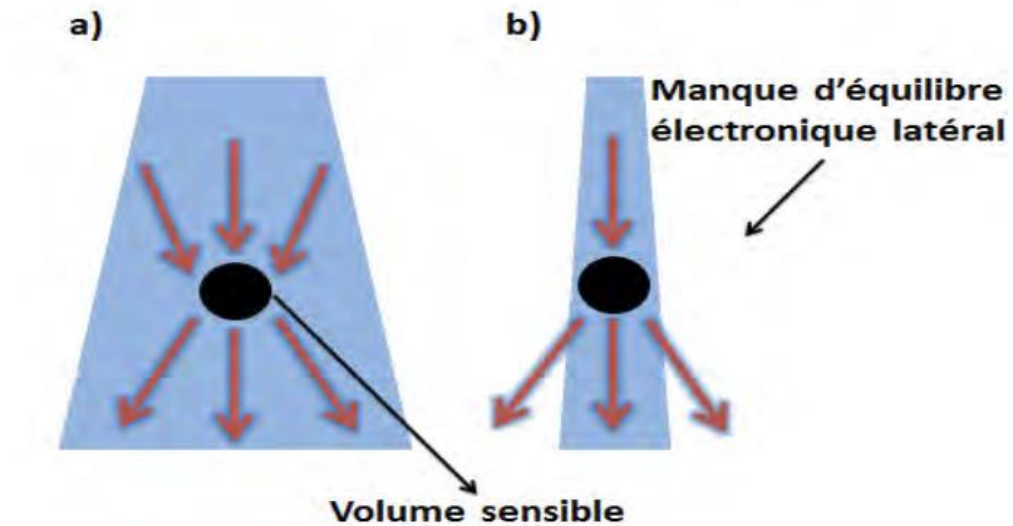


Figure 21 : Schéma de l'équilibre électronique latéral en un point sur l'axe du faisceau de photons.

a) Equilibre atteint lorsque rayon faisceau > rayon milieu. b) Manque d'équilibre électronique latéral lorsque rayon faisceau < rayon milieu.(SFJRO)

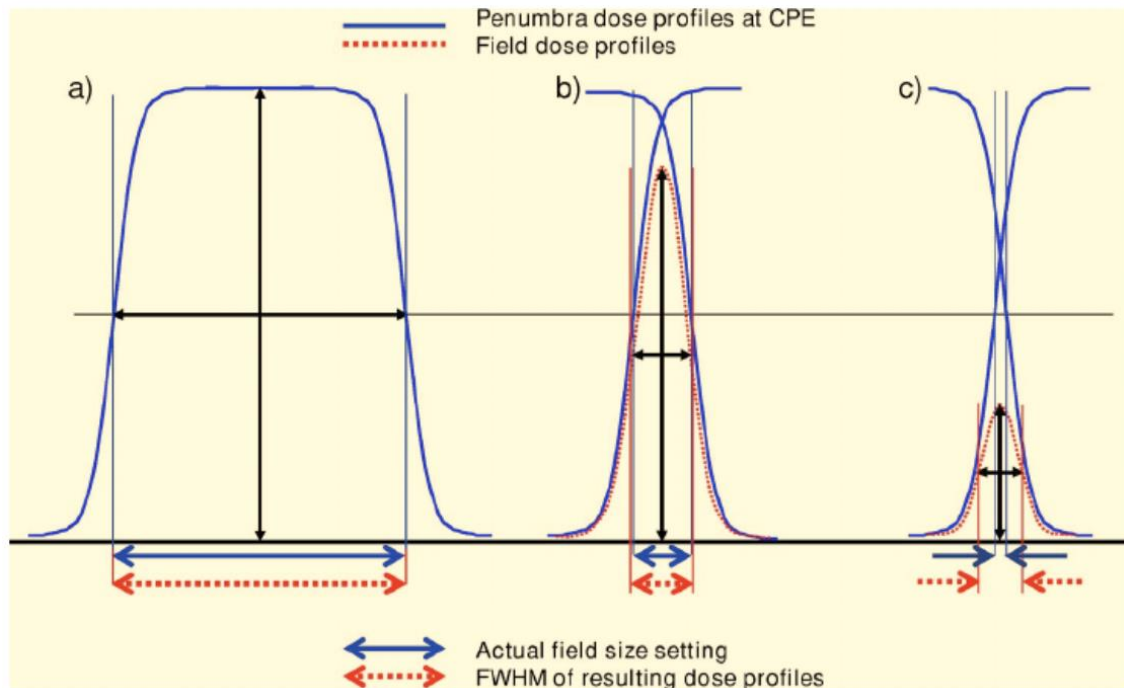


Figure 22 : si la taille du champ diminue, la source est partiellement vue du point de mesure, il y a une sous estimation de la dose à l'axe par la chambre d'ionisation
(43).

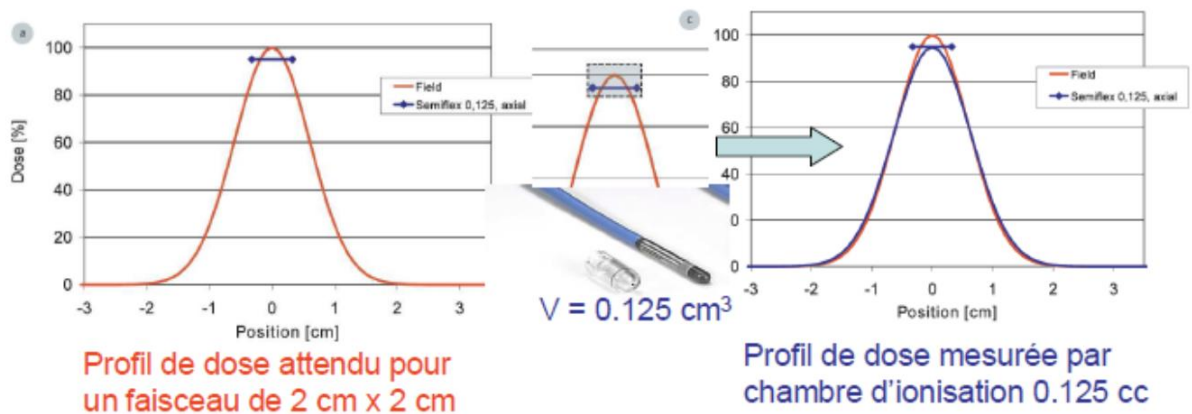


Figure 23 : Effet de Volume : La dose sera sous estimée d'autant plus que la taille du détecteur est grande / à la taille du faisceau(SFJRO)

Donc idéalement il faut utiliser le détecteur le plus petit possible, sauf que dans ce cas le détecteur aura une réponse qui varie selon l'énergie du faisceau.

Il n'y a pas de consensus quant au meilleur détecteur à utiliser pour les petits champs.

La mesure du FOC pour les champs < 10 cm amène à une dispersion $> 10\%$ avec les détecteurs commerciaux usuels :

- pinpoint : sous estimation ($> 10\%$)
- diode stereo : surestimation (environ 5%)
- diamant : à priori mieux adapté mais : la taille d'un diamant naturel varie, et la réponse avec le débit varie ($> 2\%$).

Devant ces défis, un overlap entre la pénombre du faisceau et le volume du détecteur est créé, le détecteur lui-même produit des perturbations qui sont difficiles à quantifier, les valeurs diffèrent selon la taille du détecteur, de ce fait un facteur de correction est nécessaire. IAEA (41). (figure 24)(figure 25)

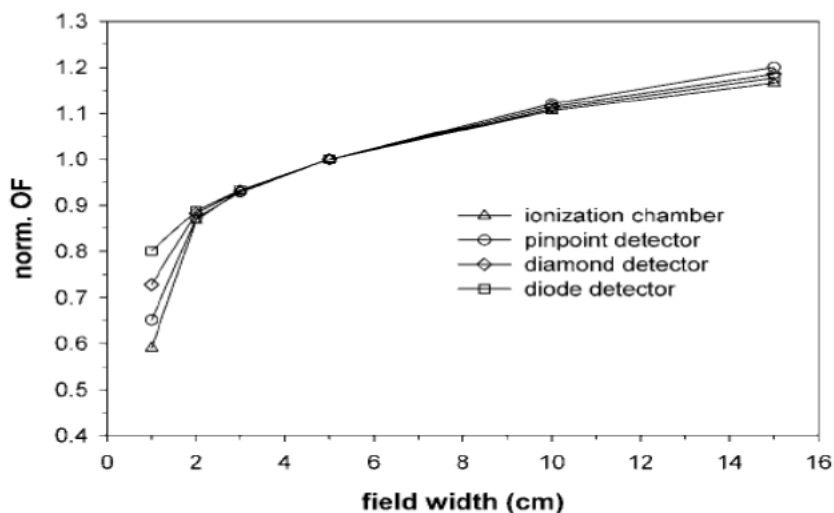


Figure 24 : FOC mesuré avec quatre détecteurs afin d'étudier la réponse de chacun
(Haryanto et al, 2002)

$$\Omega_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{msr}}} = \frac{M_{Q_{\text{clin}}}^{f_{\text{clin}}}}{M_{Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{msr}}}} k_{Q_{\text{clin}}, Q_{\text{msr}}}^{f_{\text{clin}}, f_{\text{msr}}}$$

Figure 25 : Formule de calcul du facteur de correction (41)

Il faut modéliser le TPS en définissant le débit de référence « msr field » Tableau 4, les facteurs d'ouverture du collimateur(ou facteur de diffusé) pour les différentes tailles de champs, les rendements en profondeur ou les rapports tissu-maximum pour différentes taille de champs, les profils de dose(un grand champs et /ou plusieurs tailles de champs) à une ou plusieurs profondeurs (41).

L'évaluation de la qualité de la balistique est basée sur l'étude d'histogrammes dose/volume qui indiquent l'importance de la couverture dosimétrique de la lésion et le niveau de protection des organes à risques. Compte-tenu des niveaux de dose élevés, nous surveillons plus particulièrement le sur-dosage des tissus sains et le sous-dosage de la lésion. Dans le cas des cibles complexes par leurs formes, ou par leurs sites, (zones critiques: centre du langage, nerf optique. ..etc.) le volume englobé par l'isodose de référence peut être diminué.

Tableau 4 : MSR FIELDS pour les machine de SRS communes (41).

Machine type	msr field
CyberKnife	6 cm diameter fixed collimator
TomoTherapy	5 cm × 10 cm field
Gamma Knife	1.6 cm or 1.8 cm diameter collimator helmet, all sources simultaneously out
Brainlab micro MLC add-on	For example 9.8 cm × 9.8 cm or 9.6 cm × 10.4 cm
SRS cone add-ons	The closest to a 10 cm × 10 cm equivalent square msr field achievable

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

INDICATIONS DANS LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES.

(Selon le référentiel de l'ANOCEF 2018)

1–Généralités :

Indépendamment du nombre de métastases et du type histologique, il est nécessaire de discuter (44) :

- d'une inclusion dans une étude
- d'une chirurgie à visée curative ou symptomatique (palliative), voire facilitatrice d'un autre traitement
- de l'indication d'une radiothérapie et de sa technique
- de l'ajout d'un traitement médical et de ses modalités
- d'un éventuel traitement purement palliatif.

Les dossiers doivent être idéalement discutés en réunion de concertation multidisciplinaire afin de ne pas méconnaître une possibilité thérapeutique étant donné la grande pluridisciplinarité et l'évolution constante des différentes approches.

Les patients symptomatiques sur le plan neurologique justifient d'un traitement local rapidement efficace (chirurgie, radiothérapie).

La chirurgie et l'irradiation en conditions stéréotaxiques sont les 2 piliers du traitement focal des patients oligo-métastatiques sur le plan cérébral.

La chirurgie doit être systématiquement discutée en l'absence de cancer primitif connu après bilan d'extension, en l'absence de documentation biologique de la

maladie primitive ou si la documentation biologique de la maladie primitive est antérieure à certaines altérations génomiques décrites dans le cancer concerné.

Il est recommandé de discuter systématiquement le dossier en RCP dès qu'il existe une ou plusieurs métastases de 3 cm ou plus. La chirurgie doit en particulier être évoquée.

La place de l'irradiation encéphalique totale (IET) doit être discutée car elle reste une option qui peut présenter un intérêt dans certains cas pour le contrôle local et le traitement symptomatique même si elle est aujourd'hui remise en question devant l'absence de gain en survie et le risque de détérioration cognitive (45)(46).

Les indications de traitement systémique doivent prendre en compte le volume et le caractère symptomatique des métastases cérébrales. Depuis l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie pour les adénocarcinomes bronchiques et les mélanomes, le statut moléculaire doit également être pris en compte dans le choix du traitement (47)(48).

Seul le traitement systémique à visée cérébrale est discuté dans les arbres décisionnels ci-dessous.

Les choix de traitement peuvent s'appuyer sur les facteurs:

- liés au patient: âge, index de Karnofsky (IK), état neurologique, comorbidités
- liés à la maladie neurologique: nombre de métastases cérébrales, topographie de la tumeur (zones dites fonctionnelles ou non, localisations superficielles ou profondes, fosse cérébrale postérieure), aspect en imagerie de la tumeur (lésion kystique, nécrose, œdème), taille (plus ou moins de 3 cm), délai entre la survenue

de 2 événements tumoraux neurologiques

- liés à la maladie extracérébrale: maladie extracérébrale contrôlée ou évolutive
- liés au cancer: type et sous-type moléculaire, traitements déjà reçus par le patient
- souhait du patient.

2-METASTASES CEREbraLE A PARTIR D'UN CANCER DU SEIN :

2-1 Cancer du sein non triple négatif :

- **Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée :**

La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales, voire jusque 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

De 1 à 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc) métastases (accessibles à un traitement focal).

RECOMMANDATIONS

- Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS) Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS).
- **Options :**
 - Chirurgie puis surveillance IRM chaque 3 mois si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si
IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible

- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- Chirurgie puis traitement systémique
- IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (non privilégié)

Plus que 10 métastases.

RECOMMANDATIONS :

- **Traitement systémique** selon le statut HER2
- **IET +/- boost** : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET
Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine. Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée :

De 1 à 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc) métastases
(accessibles à un traitement focal).

RECOMMANDATIONS

- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS)
- Chirurgie puis RMCS ou RHCS du lit opératoire
- Chirurgie puis traitement systémique selon le statut HER2
- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- Options :
 - ET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions

Plus que 10 métastases :

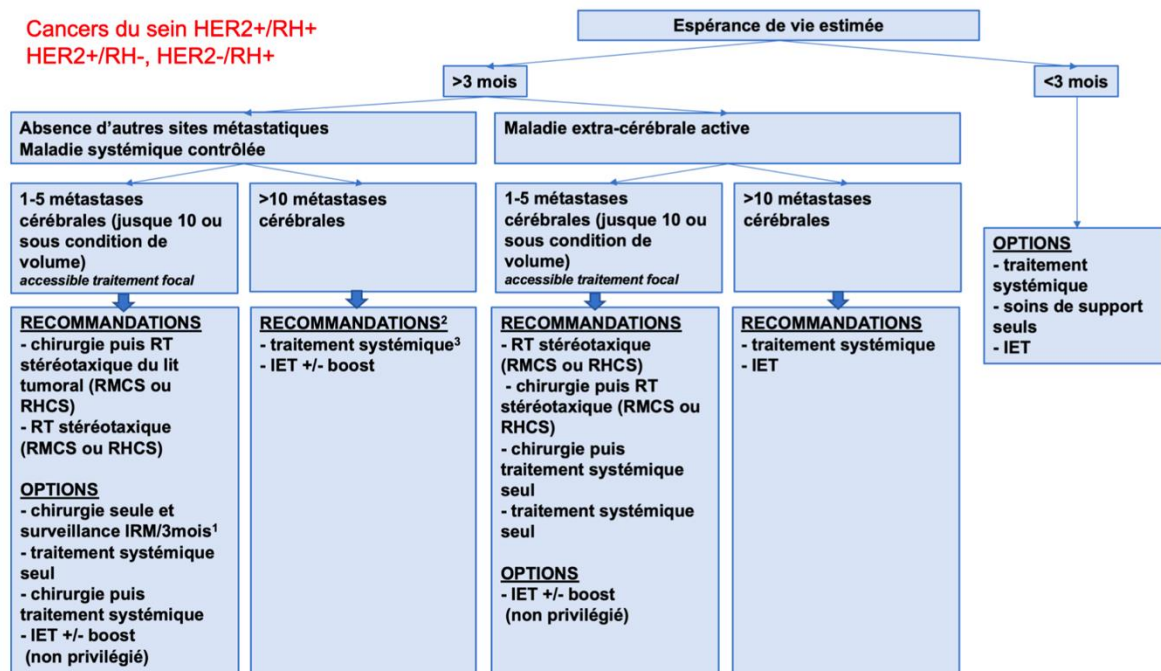
RECOMMANDATIONS

- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- IET :
 - espérance de vie 3–9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine.
 - espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

Espérance de vie du patient estimée <3 mois

Options :

- Traitement systémique seul selon le statut HER2.
- Soins de support adaptés.
- Irradiation encéphalique en totalité (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

FIGURE 26 : ARBRE DÉCISIONNEL DE LA PRISE EN CHARGE DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES À PARTIR D'UN CANCER DU SEIN NON TRIPLE NÉGATIF.

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

- 1: si exérèse complète et patient compliant, et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible
- 2: à adapter selon les caractéristiques cliniques et le sous-type moléculaire
- 3: si patient asymptomatique et métastase de petit volume.

2-2 MÉTASTASE CÉRÉBRALE A PARTIR D'UN CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF :

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

La limite reconnue par la HAS est de 3 métastases, cependant, nous recommandons de discuter les dossiers en RCP systématiquement jusqu'à 5 métastases cérébrales, voire jusque 10 si le volume total est inférieur ou égal à 30 cc.

De 1 à 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS) du lit tumoral.
- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS).
- Options :
 - Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en

LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE DANS LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible

- Traitement systémique seul
- Chirurgie puis traitement systémique
- IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine (ou 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine), éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (non privilégié).

Plus que 10 métastases

RECOMMANDATION

- **IET** : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D soit avant IET, soit sans délai après IET :
 - Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine.
 - Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.
- **Options** : Traitement systémique seul.

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée

De 1 à 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS).
- Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Hypofractionnée (RHCS).
- OPTIONS :
 - IET 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine ou en 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, 5 séances par semaine, éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3–4 semaines post IET (option non privilégiée)

Plus que 10 métastases

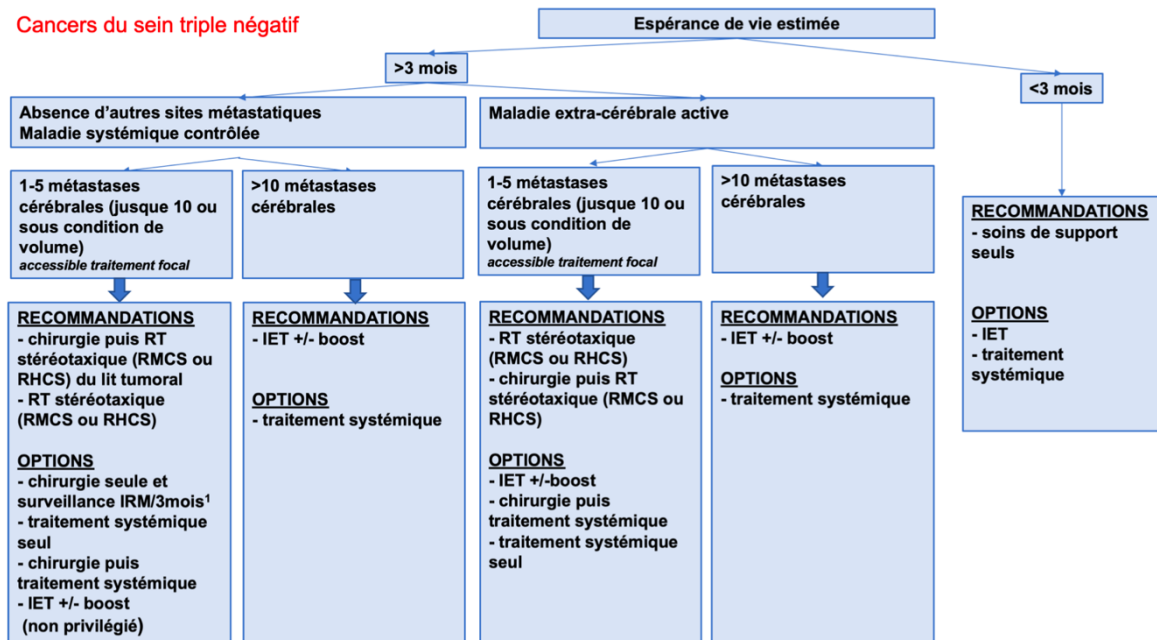
RECOMMANDATIONS

- IET +/- boost:
 - espérance de vie 3–9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine
 - espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.
- Options : Traitement systémique seul.

Espérance de vie du patient estimée <3 mois

RECOMMANDATIONS

- Soins de support adaptés.
- Options :
 - Irradiation encéphalique en totalité(IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.
 - Traitement systémique seul



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

Figure 27 : arbre décisionnel de la prise en charge des métastases cérébrales à partir d'un cancer du sein triple négatif

3-MÉTASTASES CÉRÉBRALE A PARTIR DU CANCER DU POUMON :

3-1-Carcinome pulmonaire non à petites cellules :

De 1 à 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

Espérance de vie attendue du patient >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

RECOMMANDATIONS

- Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS).
- Radiochirurgie (RMCS) ou RHCS.
- Options :
 - Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible.
 - Traitement systémique selon la biologie moléculaire de la tumeur
 - Chirurgie puis traitement systémique
 - IET 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, 5 séances par semaine, éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (option non privilégiée)

Plus que 10 métastases (non accessibles à un traitement focal)

RECOMMANDATIONS

- **IET** : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3–4 semaines post IET :
Espérance de vie 3–9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine
Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.
- **Traitement systémique** seul selon la biologie moléculaire de la tumeur.

Espérance de vie attendue du patient >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée

De 1 à 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- **Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS)** ou
- **Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS)** ou
- **Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)**
- **Traitement systémique** selon la biologie moléculaire de la tumeur
- **Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)** du lit opératoire
- **Chirurgie puis traitement systémique** selon la biologie moléculaire de la tumeur

- Options :

IET 37,5 Gy en 15 fractions de 2,5 Gy, 5 séances par semaine, éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3–4 semaines post IET (option non privilégiée).

Plus que 10 métastases :

RECOMMANDATIONS

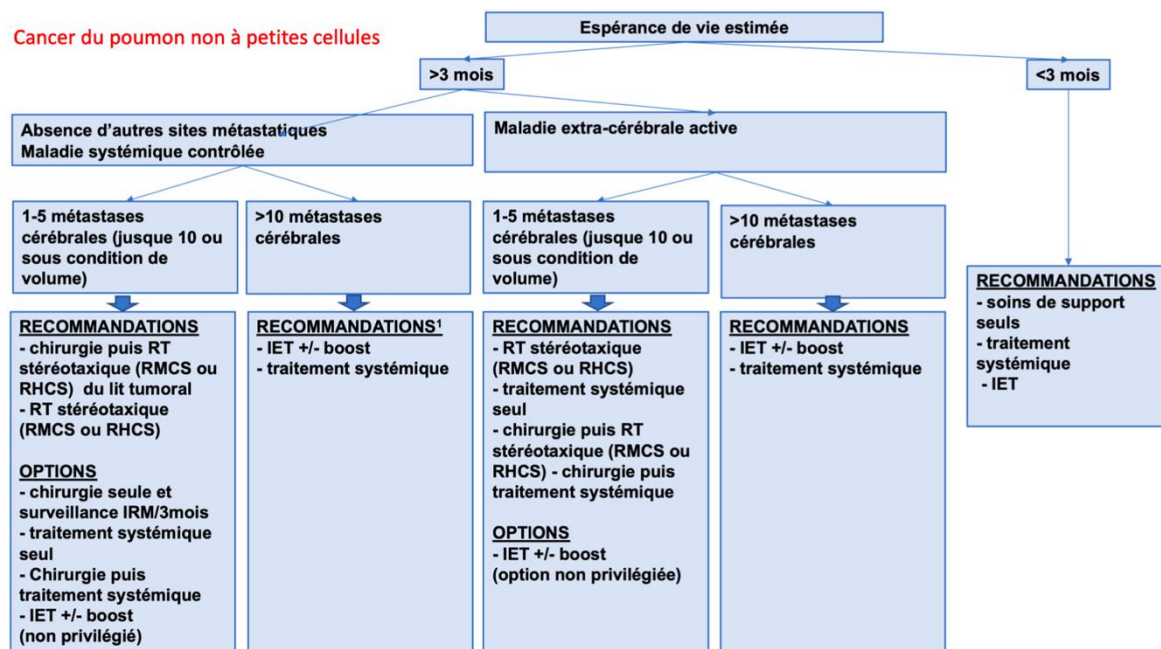
- **IET** : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3–4 semaines post IET :

Espérance de vie 3–9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine
Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.
- **Traitement systémique** selon la biologie moléculaire de la tumeur

Espérance de vie attendue du patient <3 mois

RECOMMANDATIONS

- Soins de support adaptés.
- Traitement systémique selon la biologie moléculaire de la tumeur.
- Irradiation encéphalique en totalité (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

1: à adapter selon les caractéristiques cliniques et le sous-type moléculaire

Figure 28 : arbre décisionnel de la prise en charge des métastases cérébrales à partir d'un cancer du poumon non à petite cellules.

3-2 Carcinome pulmonaire à petites cellules :

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

De 1 à 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- Si pas d'antécédent d'irradiation cérébrale prophylactique (IPC):
 - IET éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques
ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3-4 semaines post IET (option non privilégiée)
Espérance de vie 3-9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine
Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.
- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)
- Option : traitement systémique.

Plus que 10 métastases

RECOMMANDATIONS

- si pas d'antécédent d'IPC: IET éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3–4 semaines post IET (option non privilégiée)
Espérance de vie 3–9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine
Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.
- Option : traitement systémique

Espérance de vie estimée >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée

De 1 – 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- si pas d'antécédent d'IPC: IET éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3–4 semaines post IET (option non privilégiée)
Espérance de vie 3–9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine
Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.
- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)
- Option : traitement systémique

Plus que 10 métastases

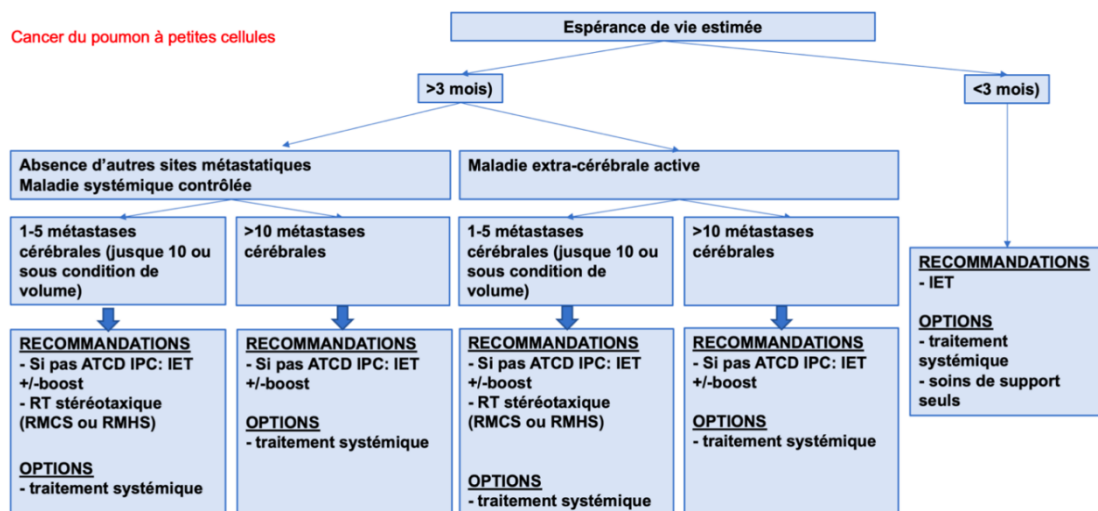
RECOMMANDATIONS

- si pas d'antécédent d'IPC: IET éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3–4 semaines post IET (option non privilégiée)
Espérance de vie 3–9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine
Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.
- Option : traitement systémique.

Espérance de vie du patient estimée <3 mois

RECOMMANDATIONS

- Irradiation encéphalique en totalité (IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.
- Options : traitement systémique ou soins de support adaptés.



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

Figure 29 : arbre décisionnel de la prise en charge des métastases cérébrales à partir d'un cancer du poulmon à petite cellules.

4-METASTASES PARENCHYMATEUSES DE MELANOMES

Espérance de vie attendue du patient >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée

1 – 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS) Radiothérapie Monofractionnée en

Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS)

- **OPTIONS**
 - **Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois** si exérèse complète et patient compliant et en cas de marge d'exérèse satisfaisante, en l'absence d'exérèse par fragmentation, en l'absence de consistance friable, en l'absence de plan de clivage difficile lors de la chirurgie et si IRM post-opératoire réalisée dans les 48H disponible.
 - **Traitement systémique**

> 10 métastases

RECOMMANDATIONS

- **Traitement systémique.**
- **Options :**
 - **IET +/- boost** : option non privilégiée :
 - **Espérance de vie 3-9 mois** : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine.
 - **Espérance de vie > 9 mois** : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

Dans certains cas particuliers, un traitement focal à la demande de certaines métastases cérébrales peut être proposé (Gaudy- Marqueste et al 2017)

Espérance de vie attendue du patient >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée

1 – 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc)

RECOMMANDATIONS

- Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou
- Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS) du lit tumoral § Traitement systémique.
- Chirurgie puis Radiothérapie Monofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RMCS) ou Radiothérapie Hypofractionnée en Conditions Stéréotaxiques (RHCS).
- OPTION :
 - IET (option non privilégiée).

> 10 métastases

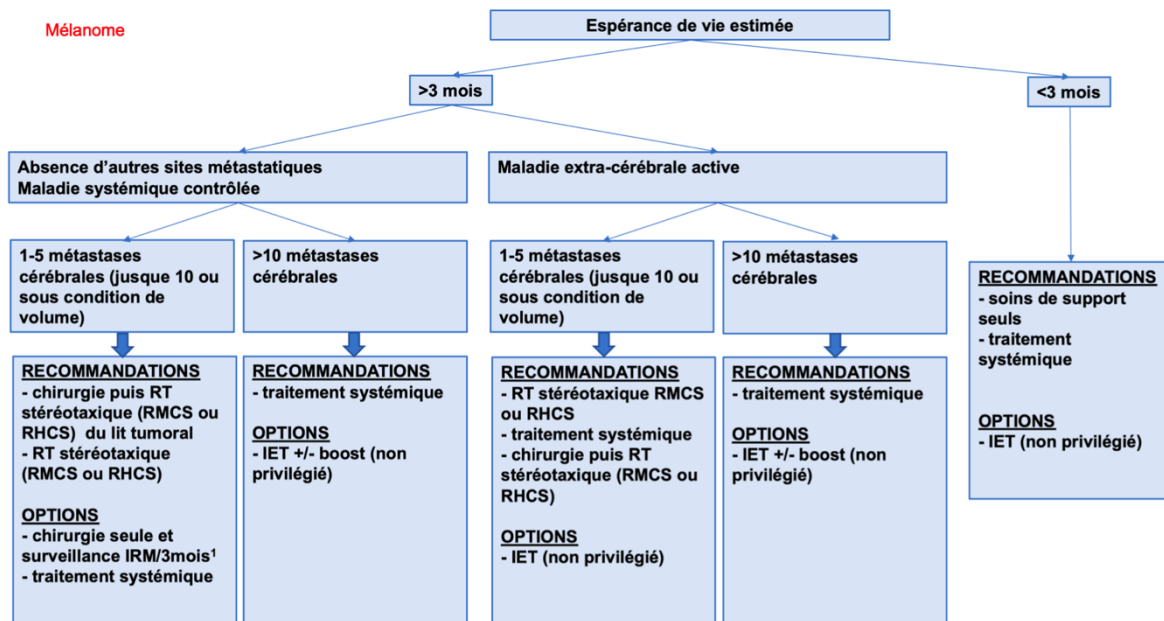
RECOMMANDATIONS

- Traitement systémique
- OPTIONS
 - IET : éventuellement avec complément d'irradiation en conditions stéréotaxiques ou RTC3D* soit avant IET, soit sans délai après IET, soit selon évaluation à 3–4 semaines post IET (option non privilégiée)
 - Espérance de vie 3–9 mois : 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy, 5 séances par semaine.
 - Espérance de vie > 9 mois : 37,5 Gy en 15 fractions de 2.5 Gy, 5 séances par semaine.

Espérance de vie attendue du patient <3 mois

RECOMMANDATIONS

- Soins de support adaptés
- Traitement systémique
- OPTIONS :
 - Irradiation encéphalique en totalité(IET) 20 Gy en 5 fractions de 4 Gy, particulièrement en cas de symptômes focaux, dans ce cas traitement à débiter dans les meilleurs délais.



Même en cas de prise en charge palliative, une chirurgie peut parfois être indiquée.

Figure 30 : arbre décisionnel de la prise en charge des métastases cérébrales à partir d'un mélanome

5-Cas de Métastase unique tout type histologique :

Kristopher T. Kimmell et son équipe de l'université Rochester USA University of Rochester Medical Center, ont comparé les différents traitement dans la prise en charge des métastases cérébrales unique en matière d'efficacité de QoL et de cout, il a colligé les résultats de plusieurs études rétrospectives et prospectives entre 1990 et 2012 (49).

Pour les résultats retrouvés selon les stratégies thérapeutiques suivies sont comme de suit : **tableau 5** :

Chirurgie : La médiane de survie des patients avec une seule métastases cérébraless traités par chirurgie a été de 46.8 semaines. La rechute locale et à distance a été respectivement de 27.3% et 33.6%, respectivement. Les complications communes après chirurgie comprenaient l'hydrocéphalie, infection de la plaie, et la pneumonie. La morbi-mortalité à 30 jours a été comparable avec les résultats des patients traités par WBRT seule ou chirurgie suivie par WBRT.

SRS : La survie médiane chez les patients traités par SRS pour une seule métastase cérébrale était de 47,0 semaines. Les taux de récidence locale et à distance étaient de 34,3 % et de 36 %, respectivement. Les effets secondaires des SRS comprennent les convulsions, les nausées et les maux de tête.

IET : La survie médiane des patients traités par WBRT est de 28,9 semaines. Les taux de récidence locale et a distance semblent identiques, soit 60,7 % et 54 % (1, 35). Les complications de la WBRT comprennent les nausées/vomissements (15 %), l'irritation de la peau (45,8 %) et les déficits neurologiques (12,0 %).

Chirurgie + IET : La chirurgie suivie d'une WBRT est courante pour une métastase cérébrale. La survie médiane des patients subissant une intervention chirurgicale est de 47,5 semaines . Les taux de récurrence locale et à distance sont de 26,4% et 24,8% respectivement .Les complications du traitement comprennent celles qui sont propres à chaque traitement, comme il a été décrit précédemment.

SRS+IET : La survie médiane des patients recevant un SRS ou WBRT est de 50,9 semaines. Les taux de récurrence locale et à distance sont respectivement de 19,6 % et de 14,7 %. Les complications comprennent les complications individuelles à chaque modalité, bien qu'une étude suggère une fatigue plus sévère et une aggravation des symptômes neurologiques après le traitement par combinaison de traitements

Chirurgie + SRS : La chirurgie suivie de SRS à la cavité est utilisée avec une fréquence accrue . Une méta analyse de 12 études a démontré une survie médiane de 62,8 semaines avec une absence de récurrence locale et à distance de 80% et de 43%, respectivement. Les effets secondaires sont semblables à ceux des thérapies individuelles, et cette approche semble bien tolérée par les patients.

Corticothérapie :

Les patients qui choisissent les soins palliatifs se font habituellement prescrire de la dexaméthasone à une dose de 16 mg/jour . La survie médiane de ces patients est de 1e2 mois . Les effets secondaires comprennent les troubles gastro-intestinaux, l'hypertension et l'hyperglycémie.

Tableau 5 : Efficacité des traitements, déterminée par la survie médiane et l'absence de récurrence locale(49)

Treatment	Median Survival	Local Recurrence	Freedom from Local Recurrence
Surgery + SRS	62.8 weeks	20.0%	80.0%
SRS + WBRT	50.9 weeks	19.6%	80.4%
Surgery + WBRT	47.5 weeks	26.4%	73.6%
SRS	47.0 weeks	34.3%	65.7%
Surgery	46.8 weeks	27.3%	72.7%
WBRT	28.9 weeks	60.7%	39.3%

SRS, stereotactic radiosurgery; WBRT, whole-brain radiotherapy.

Conclusion pour le traitement de métastase unique :

L'extirpation chirurgicale macroscopique, suivie de WBRT ou SRS au lit de tumeur, est le traitement de choix pour prévenir la récurrence locale et peut-être améliorer la survie chez les patients avec une seule métastase cérébrale. Cela est particulièrement vrai chez les patients plus jeunes atteints d'une KPS 70 et d'une maladie extra-crânienne stable. Chez les patients qui ont des tumeurs inaccessibles sur le plan chirurgical, des comorbidités multiples, un KPS médiocre, ou ceux qui se retirent de la chirurgie, WBRT plus SRS offre le meilleur bénéfice de survie. La WBRT peut toutefois avoir des effets secondaires cognitifs importants, et les avantages doivent être évalués en fonction du risque (50).

TOXICITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques prend une place de plus en plus importante dans la prise en charge des métastases cérébrales. La principale toxicité est la radionécrose, dont l'incidence augmente avec la taille de la lésion (51).

Mr Noel et son équipe ont essayé d'analyser les situation complexes de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale, notamment la proximité des métastases aux organes critiques du SNC (52).

1-Voies optiques :

La proximité de la métastase des voies optiques conduit à un questionnement complexe. En effet, la plupart des troubles oculaires se traduisent par un déficit du champ visuel ou par une perte visuelle uni ou bilatérale. Cette perte est souvent diagnostiquée dans les trois ans après l'irradiation (52). Dans deux séries de plus de 300 patients traités par irradiation en conditions stéréotaxiques, sans autres antécédents locaux d'irradiations, et une dose maximale moyenne dans les voies optiques rapportée de 9,2Gy à 10Gy, un seul cas de complication a été décrit pour une dose maximale de 12,8 Gy. Une autre étude a rapporté 10 % de complications pour des doses maximales de 4 à 32 Gy délivrées en trois à cinq fractions(53)(54). Enfin, l'espérance de vie limitée des patients atteints de métastases cérébrales a pu conduire à sous-estimer le risque

réel des fortes doses et l'allongement de cette espérance de vie pourrait conduire à réviser ces faibles taux de complications.

2-Tronc cérébral :

Les métastases du tronc cérébral sont rares, ne représentant que 5 % des métastases cérébrales (56)(57), mais elles posent le dilemme majeur entre le risque vital dû à la localisation et du risque de complications dans une structure anatomique dont toute altération a un impact sur les survies fonctionnelle et globale des patients. L'analyse de la littérature révèle que les effets secondaires rapportés ne sont pas toujours bien décrits et ne peuvent pas systématiquement être liés à la localisation du tronc cérébral, semant un doute quant à la pertinence des doses extrêmes proposées.

Dans la large série de plus de 500 patients traités au Gamma[®] Knife, les facteurs pronostiques de complication étaient un volume tumoral > 0,1 mL, une dose marginale > 12 Gy, un antécédent d'irradiation encéphalique en totalité et un délai entre cette irradiation et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques inférieur à 4,5 mois(58)

3-La radionécrose :

Est la complication la plus redoutée, Les auteurs ont considéré deux à quatre classes de risque avec des valeurs seuils de dose par fraction et de volume parfois très variables (52.) Figure 31 (52)

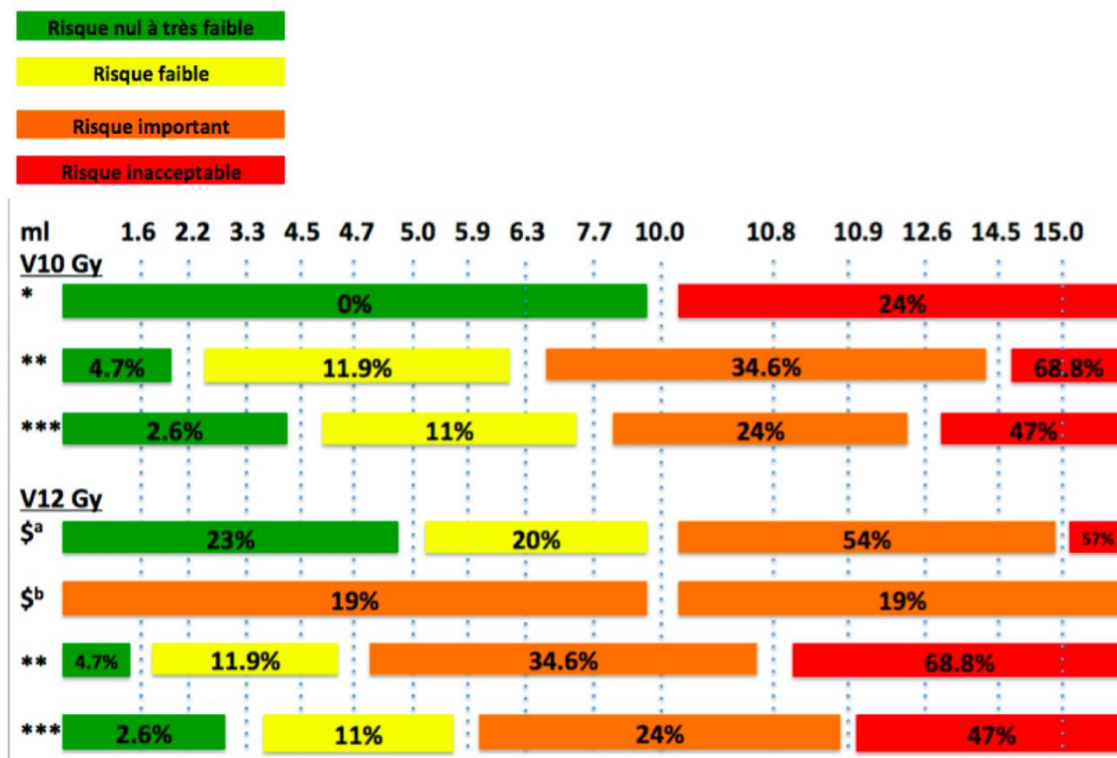


Figure 31 : Classes de risque de radionécrose en fonction de la dose étudiée, des valeurs seuils et des auteurs. *:Vogesetal., **: Blonigenetal. *** :Minniti et al. \$: Korytko et al. a : symptomatique, b : asymptomatique.

*: Voges et al [28]
**: Blonigen et al [31]
***: Minniti et al [29]
\$: Korytko et al [30]
a= symptomatique
b= asymptomatique

4-Toxicité de la SRS combinée aux thérapies ciblées

Une augmentation du risque de radionécrose a été observée lorsque le BRAF-I était administré avant et pendant la radiothérapie stéréotaxique (59) (60). Une augmentation du taux d'hémorragie intra-tumorale a été signalée lors de l'association de BRAF-I et radiothérapie stéréotaxique, alors qu'il était observé une période de « wash-out » (61). L'administration de BRAF-I après radiothérapie stéréotaxique n'a pas montré de toxicité surajoutée(62) (63).

Au total, il n'apparaît pas nécessaire de stopper un traitement par BRAF-I en cours avant d'initier une radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, dans la mesure où le risque de toxicité ne sera pas réduit. Cependant par précaution, une courte interruption est généralement proposée

Des recommandations récentes ont été publiées pour l'utilisation de la radiothérapie chez des patients traités par inhibiteurs de BRAF, du fait de leur pouvoir radiosensibilisant (64) :

- fenêtre de 3 jours d'inhibiteurs de BRAF en cas de radiothérapie fractionnée
- fenêtre d'1 jour d'inhibiteurs de BRAF en cas de radiothérapie stéréotaxique.

5-L'œdème cérébral et les anti-VEGF :

L'œdème cérébral accompagne souvent les lésions cérébrales primaires ou métastatiques, du fait de la pénétration de plasma dans le parenchyme cérébral, rendu possible par des capillaires cérébraux devenus perméables. Il est probable que l'altération par le VEGF des protéines des jonctions serrées joue un rôle non négligeable dans ce phénomène. Ainsi, le bevacizumab (anti- VEGF) à été considéré pour palier l'œdème et la nécrose pouvant faire suite à un traitement par radiothérapie stéréotaxique, avec des résultats encourageants lorsqu'il était administré après radiothérapie stéréotaxique ou après survenue d'une radionécrose (65) (66) (67).

CONCLUSION

Les métastases cérébrales sont une cause fréquente de mortalité et de morbidité chez les patients atteints de cancer. Le traitement a été classiquement une radiothérapie de l'ensemble de l'encéphale, qui, dans les cas sélectionnés, suit une exérèse chirurgicale. Au cours de ces dernières années, à la suite de la publication de plusieurs essais randomisés, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, ou radiochirurgie, a pris une place grandissante dans le traitement des métastases cérébrales lorsque celles-ci sont de taille relativement réduite et en petit nombre. L'évolution de la logique thérapeutique va dans un sens plutôt curatif, on remarque cela dans le nouveau référentiel qui dans la situation de maladie métastatique contrôlée on va vers un traitement local et ablatif des métastases cérébrales d'un nombre qui va jusqu'à 10 métastases. Cela est rendu possible avec les innovations dans les traitements systémiques et la prolongation de la survie.

RÉSUMÉ

Résumé du sujet de mémoire intitulé La radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales.

30% des patients cancéreux font des métastases au niveau cérébral, et avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients on cherche encore plus à réduire les effets secondaires dus à la radiothérapie encéphalique et laisser le choix à des retraitements éventuels en l'occurrence des ré irradiations au niveau cérébral à l'aide des nouvelles techniques qui le permettent.

Ce travail représente une revue théorique de la littérature dont l'objectif dans sa première partie est de rapporter d'un point de vue historique comment la radiothérapie stéréotaxique a supplanté les techniques conventionnelles de radiothérapie tout en détaillant les particularités techniques qui la concernent allant des caractéristiques des différentes machines existantes sur le marché et passant sur toutes les étapes de planification de traitement et de contrôle qualité.

La deuxième partie de ce travail va porter sur les données de la littérature les plus récentes concernant les indications des traitements par radiothérapie en condition stéréotaxique en comparant les résultats des derniers essais effectués dans les différentes situations cliniques affrontées aux réunions de concertation pluridisciplinaires.

Malgré sa pertinence la radiothérapie en condition stéréotaxique ne sera pas dépourvue d'effets secondaires qu'on va rapporter à la dernière partie de ce travail avant de conclure.

RÉFÉRENCES

1. S. Taillibert, É. Le Rhun. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales. *Cancer/Radiothérapie* 19 (2015) 3–9.
2. Juliette Thariat¹, Stéphane Vignot². Les concepts d'oligométastase et d'oligoprogression. *Bull Cancer* 2016; 103: S48–S54.
3. Kristopher T. Kimmell, Emily LaSota, Robert J. Weil, Nicholas F. Marko. Comparative Effectiveness Analysis of Treatment Options for Single Brain Metastasis. *WORLD NEUROSURGERY*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.06.021>.
4. 4–Takahashi JA, Llena JF, Hirano A. Pathology of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am*. juill 1996;7(3):345–67.
5. 5–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*. 15 juill 2004;22(14):2865–72.
6. 6–Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 15 mai 2002;94(10):2698–705.
7. Aronson SM, Garcia JH, Aronson BE. METASTATIC NEOPLASMS OF THE BRAIN: THEIR FREQUENCY IN RELATION TO AGE. *Cancer*. mai 1964;17:558–63.
8. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579–92.
9. Magilligan DJ, Duvernoy C, Malik G, Lewis JW, Knighton R, Ausman JI. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty–five years' experience. *Ann Thorac Surg*. oct 1986;42(4):360–4.

10. Nugent JL, Bunn PA, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer*. nov 1979;44(5):1885–93.
11. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, Joshi VA, Willers H, Engelman JA, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. *Neuro-Oncol*. nov 2010;12(11):1193.
12. Kamby C, Soerensen PS. Characteristics of patients with short and long survivals after detection of intracranial metastases from breast cancer. *J Neurooncol*. 1988;6(1):37–45.
13. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *The Breast*. déc 2011;20(6):562–7.
14. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. mai 2013;112(3):467–72.
15. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treat Rev*. févr 2014;40(1):48–59.
16. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2004;22(7):1293–300.

17. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg.* juin 1978;135(6):807–10.
18. Byrne TN, Cascino TL, Posner JB. Brain metastasis from melanoma. *J Neurooncol.* 1983;1(4):313–7.
19. Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, Simeone E, Marchetti P, Scoppola A, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol.* mai 2014;118(1):109–16.
20. Kakeda S, Korogi Y, Hiai Y, Ohnari N, Moriya J, Kamada K, et al. Detection of brain metastasis at 3T: comparison among SE, IR–FSE and 3D–GRE sequences. *Eur Radiol.* 13 août 2007;17(9):2345–51.
21. Chen W, Wang L, Zhu W, Xia L, Qi J, Feng D, et al. Multicontrast Single–Slab 3D MRI to Detect Cerebral Metastasis. *Am J Roentgenol.* janv 2012;198(1):27–32
22. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FFP, O’Malley JP, Borghei P, et al. Radiation Necrosis in the Brain: Imaging Features and Differentiation from Tumor Recurrence. *RadioGraphics.* sept 2012;32(5):1343–59.
23. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* août 2010;99(1):81–8.
24. Robert H. Press, MD*, Jim Zhong, MD*, Saumya S. Gurbani, MSE† § Brent D. Weinberg, MD, PhD‡ Bree R. Eaton, MD* ,Hyunsuk Shim, PhD* ‡ § Hui–Kuo G. Shu, MD, Ph. The Role of Standard and Advanced Imaging for the Management

of Brain Malignancies From a Radiation Oncology Standpoint. RADIATION ONCOLOGY REVIEW SERIES. VOLUME 85, NUMBER 2, AUGUST 2019, 165.

25. Galanaud D, Nicoli F, Figarella-Branger D, Roche P, Confort-Gouny S, Le Fur Y, et al. Spectroscopie par résonance magnétique des tumeurs cérébrales. J Radiol. 2006;87(6):822-832.
26. Zakaria R, Das K, Bhojak M, Radon M, Walker C, Jenkinson MD. The role of magnetic resonance imaging in the management of brain metastases: diagnosis to prognosis. Cancer Imaging. 2014;14(1):8.
27. Raimbault A, Cazals X, Lauvin M-A, Destrieux C, Chapet S, Cottier J-P. Radionecrosis of malignant glioma and cerebral metastasis: A diagnostic challenge in MRI. Diagn Interv Imaging. oct 2014;95(10):985-1000.
28. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:795-803.(abstract).
29. LARS LEKSELL, Stereotactic radiosurgery, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1983 ;46:797-803.
30. Breneman JC, Steinmetz R, Smith A, Lamba M, Warnick RE. Frameless image-guided intracranial stereotactic radiosurgery: clinical outcomes for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:702-6. (Abstract).
31. Kamath R, Ryken TC, Meeks SL, Pennington EC, Ritchie J, Buatti JM. Initial clinical experience with frameless radiosurgery for patients with intracranial metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1467-72.

32. Grimm MA, Köppen U, Stieler F, et al. Prospective assessment of mask versus frame fixation during Gamma Knife treatment for brain metastases. *Radiother Oncol.* 2020;147:195–199. doi:10.1016/j.radonc.2020.05.011.
33. G. Noëla,*, J.-F. Daisneb, F. Thillays. adiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie* 16S (2012) S101–S110.
34. David W. Andrews, radiosurgery, A review of 3 current radiosurgery systems, *Surgical Neurology* 66 (2006) 559–564.
35. Harris L, M Das J. Stereotactic Radiosurgery. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 31, 2020.
36. Hany Soliman, Mark Ruschin, Lilyana Angelov, Paul D. Brown, Veronica L.S. Chiang, John P. Kirkpatrick, Simon S. Lo, Anita Mahajan, Kevin S. Oh, Jason P. Sheehan, Scott G. Soltys, Arjun Sahgal, Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, Volume 100, Issue 2, 2018. Pages 436–442.
37. I. Latorzeffa, b, D. Antonic, S. Gaudaire–Jossetd, L. Feuvre, A. Tallet–Richardf, G. Trucg, G. Noëlc, * Radiotherapy for brain metastases. *Cancer/Radiothérapie* 20S (2016) S80–S87.
38. Lauren Harris; Joe M Das. Stereotactic Radiosurgery. National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.
39. Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner TB, Combs SE, Grosu AL, Moustakis C, Schmitt D, Baus WW, Guckenberger M. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams : Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy

and radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2019 Mar;195(3):193–198. English. doi: 10.1007/s00066-018-1416-x. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30649567.

40.G. Noël a,*, D. Antoni a, I. Barillot b, B. Chauvet c. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Recurad : chapitre 6 Cancer/Radiothérapie 20S* (2016) S36–S60.

41.INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series No. 483, IAEA, Vienna (2017).

42.Harris L, M Das J. Stereotactic Radiosurgery. [Updated 2020 Oct 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542166/>

43.Das IJ, Ding GX, Ahnesjö A. Small fields: nonequilibrium radiation dosimetry. *Med Phys.* 2008 Jan;35(1):206–15. doi: 10.1118/1.2815356. PMID: 18293576.

44.MÉTASTASES CÉRÉBRALES DE L'ADULTE. Association Nationale des Neuro-Oncologues d'Expression Française.version 2018.

45.Jun Sahgal, Hidefumi Aoyama, Martin Kocher, Binod Neupane, Sandra Collette, Masao Tago, Prakesh Shaw, Joseph Beyene, Eric L. Chang, Phase 3 Trials of Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for 1 to 4 Brain Metastases: Individual Patient Data Meta-Analysis, *International Journal of Radiation. Oncology*Biology*Physics*, Volume 91, Issue 4, 2015.

46.Riccardo Soffietti, Martin Kocher, Ufuk M. Abacioglu, Salvador Villa, François Fauchon, Brigitta G. Baumert, Laura Fariselli, Tzahala Tzuk-Shina, Rolf-Dieter

Kortmann, Christian Carrie, Mohamed Ben Hassel, Mauri Kouri, Egils Valeinis, Dirk van den Berge, Rolf-Peter Mueller, Gloria Tridello, Laurence Collette, and Andrew Bottomley. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial of Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation in Patients With One to Three Brain Metastases From Solid Tumors After Surgical Resection or Radiosurgery: Quality-of-Life Results. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. J Clin Oncol 31:65-72. © 2012 by American Society of Clinical Oncology.

47. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 2017;3(6):827-831. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3834
48. Paul W. Sperduto, Wen Jiang, Paul D. Brown, Steve Braunstein, Penny Sneed, Daniel A. Wattson, Helen A. Shih, Ananta Bangdiwala, Ryan Shanley, Natalie A. Lockney, Kathryn Beal, Emil Lou, Thomas Amatruda, William A. Sperduto, John P. Kirkpatrick, Norman Yeh, Laurie E. Gaspar, Jason K. Molitoris, Laura Masucci, David Roberge, James Yu, Veronica Chiang, Minesh Mehta, Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA), *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, Volume 99, Issue 4, 2017.
49. Kimmell KT, LaSota E, Weil RJ, Marko NF. Comparative Effectiveness Analysis of Treatment Options for Single Brain Metastasis. *World Neurosurg*. 2015 Nov;84(5):1316-32. doi: 10.1016/j.wneu.2015.06.021. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26100168.

50. Morton, Ryan & Ko, Andrew & Silbergeld, Daniel. (2018). *Brain Metastasis*.
10.1016/B978-0-323-43140-8.00040-8.
51. L. Brun, G. Dupic, V. Chassin, P. Verrelle, M. Lapeyre, J. Biau, Radionécrose après radiothérapie stéréotaxique d'une métastase cérébrale de 3cm : la technique peut elle améliorer les résultats dosimétriques ?,
Cancer/Radiothérapie, Volume 22, Issue 5, 2018.
52. G. Noel et al. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales en situation complexe/ Cancer/Radiothérapie 23 (2019) 708-715.
53. Charles Mayo, Mary K. Martel, Lawrence B. Marks, John Flickinger, Jiho Nam, John Kirkpatrick, Radiation Dose-Volume Effects of Optic Nerves and Chiasm, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 76, Issue 3, Supplement, 2010.
54. Puataweepong P, Dhanachai M, Hansasuta A, Dangprasert S, Swangsilpa T, Sitathanee C, et al. The Clinical Outcome of Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy With CyberKnife Robotic Radiosurgery for Perioptic Pituitary Adenoma. *Technol Cancer Res Treat* 2016;15:NP10-5.
55. Marchetti M, Bianchi S, Pinzi V, Tramacere I, Fumagalli ML, Milanesi IM, et al. Multisession Radiosurgery for Sellar and Parasellar Benign Meningiomas: Long-term Tumor Growth Control and Visual Outcome. *Neurosurgery* 2016;78:638-46.
56. Kilburn JM, Ellis TL, Lovato JF, Urbanic JJ, Bourland JD, Munley MT, et al. Local control and toxicity outcomes in brainstem metastases treated with single

fraction radiosurgery: is there a volume threshold for toxicity? J Neurooncol 2014;117:167–74.

57. Lamm AF, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Mackay AR, Fairbanks RK, Demakos JJ, et al. A review of the clinical outcomes for patients diagnosed with brainstem metastasis and treated with stereotactic radiosurgery. ISRN Surg 2013;2013:652895.
58. Trifiletti DM, Lee CC, Kano H, Cohen J, Janopaul-Naylor J, Alonso-Basanta M, et al. Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Metastases: An International Cooperative Study to Define Response and Toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96:280–8 .
59. Lucie Peuvrel, Anne-Lise Ruellan, François Thillays, Gaëlle Quereux, Anabelle Brocard, Mélanie Saint-Jean, Maud Aumont, Franck Drouet, Brigitte Dreno. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. European Journal of Dermatology. 2013;23(6):879–881. doi:10.1684/ejd.2013.2193.
60. K.A. Ahmed, Y.A. Abuodeh, M.I. Echevarria, J.A. Arrington, D.G. Stallworth, C. Hogue, A.O. Naghavi, S. Kim, Y. Kim, B.G. Patel, S. Sarangkasiri, P.A.S. Johnstone, S. Sahebjam, N.I. Khushalani, P.A. Forsyth, L.B. Harrison, M. Yu, A.B. Etame, J.J. Caudell, Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and anti-PD-1 therapy, anti-CTLA-4 therapy, BRAF/MEK inhibitors, BRAF inhibitor, or conventional chemotherapy, Annals of Oncology, Volume 27, Issue 12, 2016.
61. Ly, D., Bagshaw, H. P., Anker, C. J., Tward, J. D., Grossmann, K. F., Jensen, R. L., & Shrieve, D. C. (2015). Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation

and treatment, *Journal of Neurosurgery JNS*, 123(2), 395–401. Retrieved May 23, 2021.

62. C. Gaudy–Marqueste, R. Carron, C. Delsanti, A. Loundou, S. Monestier, E. Archier, M.A. Richard, J. Regis, J.J. Grob, On demand Gamma–Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases, *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue 10, 2014.
63. Xu, Z., Lee, C., Ramesh, A., Mueller, A. C., Schlesinger, D., Cohen–Inbar, O., Shih, H., & Sheehan, J. P. (2017). BRAF V600E mutation and BRAF kinase inhibitors in conjunction with stereotactic radiosurgery for intracranial melanoma metastases, *Journal of Neurosurgery JNS*, 126(3), 726–734. Retrieved May 23, 2021, from <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/126/3/article-p726.xml>.
64. Christopher J. Anker, Kenneth F. Grossmann, Michael B. Atkins, Gita Suneja, Ahmad A. Tarhini, John M. Kirkwood, Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, Volume 95, Issue 2, 2016.
65. Wang, Y., Wang, E., Pan, L. *et al.* A new strategy of CyberKnife treatment system based radiosurgery followed by early use of adjuvant bevacizumab treatment for brain metastasis with extensive cerebral edema. *J Neurooncol* 119, 369–376 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1488-0>.

66. Javier Gonzalez, Ashok J. Kumar, Charles A. Conrad, Victor A. Levin, Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, Volume 67, Issue 2, 2007.
67. Torcuator, R., Zuniga, R., Mohan, Y.S. *et al.* Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol* 94, 63–68 (2009). <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9801-z>.