



EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR :

Docteur LAHMAR soukayna

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : RADIOTHERAPIE-ONCOLOGIE

Sous la direction Du Professeur BOUHAFIA TOURIA

Co-encadrant professeur KHALFI SAMIA

Dr. Touria BOUHAFIA
Professeur Agé
Oncologie - Radiothérapie
INPE : 141146811

Session Juin 2024

Remerciements

Au Professeur Touria Bouhafa

*Je voudrais tout d'abord vous exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour
votre accueil votre patience et votre disponibilité.*

Vous m'avez honoré par votre confiance, votre encadrement, et votre soutien.

*Je tiens à vous remercier vivement pour votre savoir et savoir-faire que vous
nous prodiguez sans cesse et pour votre sagesse qui nous a guidés durant nos
années de formations.*

*Vos qualités professionnelles, votre disponibilité et votre sympathie suscitent
notre admiration.*

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction.

*Veuillez trouver cher professeur ; le témoignage de ma gratitude et
l'expression de mes sentiments les plus respectueux.*

Au Professeur Alami Zineb et Professeur Ferhane Fatima zahra

Permettez-moi tout d'abord de vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée, votre disponibilité, vos précieux conseils et surtout votre générosité et votre gentillesse depuis mes premiers jours au service.

Vos qualités professionnelles et humaines et la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent suscitent notre admiration.

Je saisis cette occasion pour vous remercier infiniment et vous exprimer ma reconnaissance à tout votre sacrifice pour nous encadrer et être à nos côtés dans notre chemin de formation.

Vous êtes l'exemple du leader impliqué et acharné pour le meilleur déroulement des soins médicaux et de la formation des résidents.

Les mots ne suffiront jamais à exprimer ma reconnaissance à votre égard.

Au Professeur Hassani Wissal. Et Professeur Khalfi Samia et Kawtar Sossy
Nous remercions votre disponibilité et engagement dans la formation. Votre
présence et modestie, votre soin à la communication et le sens de conversation
nous ont facilité la tâche au service. Vos qualités humaines et votre compétence
suscitent à admiration.

Spécialistes et équipe du physique médicale

Je tenais à profiter de cette occasion pour remercier tous , les spécialistes et toute l'équipe de physique médicale .Votre enseignements , discussions et soutient ont joué un rôle essentiel dans ma formation et mon parcours de résidanat

Je remercie spécifiquement

Dr Ait Erraïsse Mohamed

Je tiens à exprimer ma gratitude et mon profond respect pour vous , vous étiez et vous serez toujours une source d'inspiration ainsi qu'un soutien moral durant toutes mes années de formation , j'aurais été loin d'être aussi productifs sans vos conseils permanents, votre pédagogie ,votre patience et votre disponibilité. Enfin , je tiens exprimer ma reconnaissance envers ma famille et mes amis pour leur soutien indéfectible tout au long de mon parcours .

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers tous ceux qui ont contribué de
près ou de loin à ma formation .*

*Je suis honoré d'avoir eu l'opportunité de travailler sous votre supervision et je
vous suis éternellement reconnaissante pour votre accompagnement tout au long
de cette aventure .*

PLAN

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

PLAN	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	12
INTRODUCTION	15
Chapitre I : Rappel sur les métastases cérébrales.....	19
I. Epidémiologie :	20
1. Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein	20
1.1. Incidence des métastases cérébrales.....	20
1.2. Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales	21
1.3. Délai médian de survenue	21
1.4. Pronostic	21
1.5. Survie.....	21
2. Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer bronchopulmonaire.....	22
2.1. Incidence des métastases cérébrales	22
2.2. Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales	23
2.3. Pronostic	23
2.4. Survie	24
3. Métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome	24
3.1. Incidence des métastases cérébrales.....	24
3.2. Facteurs de risque possibles de métastases cérébrales	25
3.3. Pronostic	25
3.4. Survie.....	25
4. Métastases cérébrales secondaires à d'autres cancers primitifs	25
4.1. Cancer du rein.....	26
4.2. Cancers colorectaux	26
4.3. Adénocarcinome de primitif inconnu	27
II. Imagerie :	28
1. Imagerie morphologique :	28
1.1. IRM	28
a. Caractérisation des lésions	28
b. Protocole recommandé	30
c. Comment optimiser la détection des lésions ?.....	31

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

2. Imagerie fonctionnelle	33
2.1. IRM de diffusion.....	33
2.2. IRM de perfusion,	33
2.3. La spectro-IRM.....	34
3. Imagerie métabolique	34
4. Traitement focaux.....	36
4.1. La chirurgie :	36
4.2. L'irradiation de l'encéphale en totalité (EIT)	37
4.3. L'irradiation encéphalique stéréotaxique	38
a. Chirurgie versus radiothérapie	39
b. Rôle de la plaquette de Carmustine (Gliadel).....	40
c. Radiothérapie encéphalique in totalité postopératoire.....	41
d. Radiochirurgie stéréotaxique postopératoire	41
e. Radiothérapie stéréotaxique néoadjuvante	42
f. Radiochirurgie stéréotaxique versus radiothérapie encéphalique totale	43
Chapitre II : Radiobiologie	45
I. Radiobiologie de la radiochirurgie (SRS) et la radiothérapie hypo fractionnée en condition stéréotaxique (RTHS)	46
1. Rappel des bases de la radiobiologie et la relation à la radiothérapie ablatrice.....	46
a. Réparation des lésions sublétales	47
b. Réoxygénation	47
c. Repopulation cellulaire après irradiation :	49
d. Redistribution des cellules dans le cycle	49
e. Radiosensibilité intrinsèque.....	50
1.2. Rationnel radiobiologique de la radiochirurgie (SRS) :	50
1.3. Radiobiologie de la SRS :.....	60
1.4. Rationnel radiobiologique de la RTHS	64
2. Radiobiologie des métastases cérébrales.....	67
3. Tolérance des organes à risques (OAR)	71
3.1. Cerveau :	72

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

3.2. Les voies optiques antérieurs.....	75
3.3. La rétine :	76
3.4. La Cornée :	77
3.5. Cristallin :	77
3.6. La cochlée :	77
3.7. la glande pituitaire :	79
3.8. Calcule de la probabilité des complications radio induites des tissus normaux (NTCP).....	79

CHAPITRE III : Techniques d'imagerie utilisées dans le diagnostic différentiel entre radionécrose cérébrale et rechute tumorale après irradiation en conditions stéréotaxiques de métastases cérébrales..... 83

I. Définition de radionécrose cérébrale.....	85
1. Facteurs de risque de radionécrose cérébrale	88
2.1. Facteurs liés au traitement.....	88
2.2. Facteurs liés au patient	90
2. Imageries utilisées dans le diagnostic différentiel : principe de fonctionnement, aspects observés	92
2.3. IRM : technique classique.....	92
2.4. « T1 /T2 mismatch ».....	94
2.5. Lesion quotient (LQ) : rapport des aires maximales en T2 sur T1 ...	94
2.6. Rapport du volume en T2 sur T1	95
3. IRM dynamique.....	95
3.1. IRM de perfusion	95
3.2. IRM de diffusion	99
3.3. Spectro-IRM	100
3.4. TEP-scanographie.....	103
3.5. SPECT au chlorure de thallium	105

CHAPITRE IV : RÉ IRRADIATION ET DOSIMÉTRIE..... 109

I. Contraintes de dose et dose maximale tolérée.....	110
1. Équivalence de dose lors d'une réirradiation,	110
2. Red shell.....	111

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

3. Dosimétrie et radionécrose	111
CHAPITRE V : La ré irradiation des métastases cérébrales : revue de la littérature	114
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	116
RÉSULTATS.....	118
I. Réirradiation en conditions stéréotaxiques après irradiation de l'encéphale en totalité.....	119
II. Réirradiation en conditions stéréotaxiques après irradiation en conditions stéréotaxiques.....	122
1. Réirradiation après récurrence locale	122
2. Ré irradiation après une récurrence cérébrale :	124
DISCUSSION	129
CONCLUSION.....	132
RÉSUMÉ.....	134
BIBLIOGRAPHIE	137

LISTE DES ABRÉVIATIONS

IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
TEP	: Tomographie à émission de positons
SE	: spinecho
CL	: Contrôle local
EIT	: irradiation de l'encéphale en totalité
SG	: la survie globale
SSP	: survie sans progression
SRT	: radiothérapie stéréotaxique
HER2	: Human epidermal growth factor receptor 2
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology
TNM	: Tumour, Node, Metastasis
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
ALK	: anaplastic lymphoma kinase
LDH	: Lactate dehydrogenase
SE	: spinecho
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
ADC	: coefficient de diffusion de l'eau
rCBV	: relative cerebral blood volume
FDG	: fluorodésoxyglucose
FET	: fluoroéthyltyrosine
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
ANOCEF	: Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

RTHS	: la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques
SRS	: Stereotactic radiosurgery
FDA	: Food and Drug Administration
KPS	: Karnofsky Performance Scale
HIF	: hypoxia inducible factor
MLQ	: modèle linéaire quadratique
LPL	: le modèle potentiellement létal
BED	: dose biologiquement efficace
ASMase	: la sphingomyélinase acide
ATM	: ataxia telangiectasia mutated
CAPP	: ceramide-activated protein phosphatase,
KSR	: kinase suppressor of Ras,
LRs	: lipid rafts,
NOX	: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase,
ROS	: reactive oxygen species,
SM	: sphingomyelin
OAR	: organes à risques
MAV	: malformations artério-veineuses
GK	: Gamma Knife
DVH	: histogramme dose-volume
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
HIF1 α	: hypoxia- inducible factor 1 α
PIE	: post-radiosurgery injury expression
LQ	: lesion quotient

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

rPH : relative peak height

FFDG : fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18

QUANTEC : quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic

BMV : BrainMetastasis Velocity

INTRODUCTION

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Vingt à quarante pourcent des patients cancéreux développeront des métastases cérébrales au cours de l'évolution clinique de leur maladie , en particulier les patients atteints de cancer du poumon, de mélanome et du sein [1-2] .

Leur fréquence est en augmentation du fait de plusieurs facteurs : le vieillissement de la population , l'augmentation de l'incidence des cancer à tropisme cérébral tel les bronchopulmonaires, les progrès des méthodes diagnostiques (IRM, TEP) dans les bilans initiaux ou de suivi des cancers , et l'efficacité améliorées des traitements systémiques , ce qui permet d'allonger la survie des patients qui sont plus à risque d'évolution métastatique dans le cerveau ainsi qu'une récurrence cérébrale .

Le traitement des métastases cérébrales de novo ou récidivantes repose sur plusieurs modalités thérapeutiques : la chirurgie, l'irradiation de l'encéphale en totalité, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, les thérapies systémiques, ainsi que les soins de supports comprenant notamment la corticothérapie [3,4].

Le rôle la radiothérapie stéréotaxique pour l'amélioration du contrôle local (CL) est maintenant bien reconnu.

La radiothérapie stéréotaxique (SRT) est maintenant préférée à irradiation de l'encéphale en totalité (WBRT) afin de maximiser le contrôle local tout en minimisant la probabilité de déclin neurocognitif. [5,6], sans compromettre la survie globale (SG).

Pour les patients avec un nombre limité de métastase cérébrales la SRT permet d'obtenir des taux de contrôle tumoral favorables de 80 à 90 % à 12

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

mois tout en épargnant le tissu cérébral sain, avec un taux de radionécrose de 3 à 5 % [7,8].

Le but du traitement des récidives locales des métastases cérébrales , en particulier ceux qui ont subi une irradiation à forte dose, est d'améliorer la qualité de vie du patient en contrôlant la maladie locale tout en minimisant le risque de toxicité importante.[9].

La prise en charge des métastases récurrentes précédemment irradiées est cependant controversée [9]. Sans traitement, le pronostic est sombre, avec une survie souvent limitée à des semaines voire des mois, généralement en raison d'un décès neurologique [10].

Les options de sauvetage comprennent le traitement systémique, la chirurgie, la radiothérapie ou les soins de support. La chirurgie peut être considérée comme la modalité de sauvetage privilégiée pour obtenir une confirmation histologique de la récidive et éviter une réirradiation [11–13].

Cependant, la chirurgie est difficile si les lésions sont profondément localisées ou dans des zones fonctionnelles [14].

La WBRT seule ne permet pas d'obtenir un CL durable avec un risque important de séquelles neurocognitives [15].

Chez ces patients, la chimiothérapie ne donne pas non plus de bons résultats, avec un contrôle local médiane de 2 ± 4 mois et une survie globale de 3 ± 7 mois [16–18].

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

En revanche, plusieurs études ont montré qu' une réirradiation en condition stéréotaxique pouvaient être réalisées avec une très bonne efficacité et tolérabilité pour la prise en charge des nouveaux métastases cérébrales après une première irradiation cérébrale [19–20]

Chapitre I : Rappel sur les métastases cérébrales

I. Epidémiologie :

1. Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer du sein

1.1. Incidence des métastases cérébrales

Une femme sur huit est atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie, 5 à 15 % d'entre elles sont atteintes de métastases cérébrales [21,22].

Les données autopsiques objectivent une prévalence nettement plus élevée, autour de 30 %, chez les femmes atteintes d'un cancer métastatique, ce qui laisse supposer une sous estimation de la fréquence des métastases cérébrales dans les séries publiées [23].

L'incidence des métastases cérébrales varie selon le sous-type moléculaire de cancer du sein [24-25].

Celle-ci est de 25 à 46 % pour les cohortes de phénotype basal, triple négatif (humane Epidermal growth factor receptor 2, HER2, non surexprimé, récepteurs des estrogènes et récepteurs de la progestérone négatifs non exprimés), de 25 à 49 % pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2 (HER2 surexprimé, quelle que soit l'expression des récepteurs hormonaux), de 7,6 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineuses A (HER2 non surexprimé, récepteurs des estrogènes et de la progestérone exprimés, indice de prolifération faible) et de 10,8 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineuses B (HER2 non surexprimé, récepteurs des estrogènes et de la progestérone exprimés, indice de prolifération élevé).

1.2. Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

Les facteurs de risque suivant ont été identifiés : diagnostic de cancer du sein avant l'âge de 40 ans, non expression des récepteurs des œstrogènes, statut triple négatif, surexpression du récepteur HER2, présence de métastases extra cérébrales (pulmonaires, hépatiques et lymphatiques), concentration pré thérapeutique de la ctodéshydrogénase (LDH) élevée [2627] .

1.3. Délai médian de survenue

Après le diagnostic du primitif , les délais médians de survenue des métastases cérébrales varient selon le sous-type histologique, allant de 27,5 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives à 35,8 mois pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2, 47,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A et enfin 54,4 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B[28].

1.4. Pronostic

Les facteurs identifiés comme de pronostic favorable au moment du diagnostic de métastases cérébrales sont un âge de moins de 60 ans, un bon état général avec un indice deperformance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) préservé, un sous-type moléculaire exprimant les récepteurs hormonaux et/ou surerprimant HER2, une métastase cérébrale unique et une maladie extra-cérébrale contrôlée [27-29] .

1.5. Survie

Les durées médianes de survie vont de 3 à 25 mois à partir du diagnostic de métastase(s) cérébrale(s) [28] : 7,3 mois pour les cohortes avec des tumeurs triples négatives, 17,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs exprimant

HER2, 10,0 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A, 22,9 mois pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B.

2. Métastases cérébrales parenchymateuses de cancer bronchopulmonaire

2.1. Incidence des métastases cérébrales

Le cancer bronchopulmonaire est la première cause de métastases cérébrales (à l'origine de 40–50 % de toutes les métastases cérébrales) [30].

La scanographie cérébrale après injection ou l'IRM cérébrale est systématique dans le bilan d'extension initial des cancers bronchiques à petites cellules et dans celui des carcinomes non épidermoïdes du fait de la fréquence des métastases asymptomatiques dans ces deux sous-types histologiques [31,32]. Il y a dans 10 à 15 % des cas de carcinome bronchique à petites cellules des métastases cérébrales au moment du diagnostic. Par ailleurs, 50 % des patients qui ne reçoivent pas d'irradiation prophylactique cérébrale verront se développer des métastases cérébrales, généralement dans les 2 ans, alors que celles-ci ne seront mises en évidence que dans 33,3 % des cas après cette irradiation [33–34]. Pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules localisés, 9 à 37 % des rechutes après exérèse chirurgicale surviennent dans le cerveau [35]. Pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules localement avancés , les métastases cérébrales représentent le premier site de rechute tumorale dans 23 % des cas et 50 % des patients sont atteints de métastases cérébrales à un moment du diagnostic [36].

2.2. Facteurs de risque identifiés de métastases cérébrales

Différents facteurs de risque de métastases cérébrales ont été identifiés [35–37].

Les carcinomes bronchiques à petites cellules sont plus à risque de métastases cérébrales que les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes. Le risque est également lié au stade TNM, avec un risque d'autant plus élevé que la maladie est étendue.

L'influence des récepteurs de l'épidermal growth factor (EGFR) sur une éventuelle augmentation de l'incidence de survenue de métastases cérébrales n'est pas clairement établie à ce jour.

Ce point est particulièrement intéressant compte-tenu de ses implications thérapeutiques et des données de la littérature suggérant une efficacité du gefitinib et de l'erlotinib dans le traitement des métastases cérébrales [38–39]

2.3. Pronostic

Les facteurs de pronostic défavorable à partir du moment du diagnostic de métastases cérébrales incluent [40] : l'absence de contrôle de la tumeur primitive, le sexe masculin, un mauvais état général reflété par un indice de performance de 2 ou plus, un âge supérieur à 63 ans, une concentration sérique de sodium de moins de 132 mmol/L et une concentration sérique de NSE (neuron specific enolase) de plus de 12,5 ng/mL et le sous-type carcinome bronchique à petites cellules.

2.4. Survie

En l'absence de traitement, la durée médiane de survie des patients atteints de métastases cérébrales d'origine pulmonaire est de 4 à 11 semaines [41]. En fait, les survies varient beaucoup selon le type histologique, la qualité de la prise en charge et les traitements administrés, et les chiffres ci-dessous sont donnés à titre indicatif : les durées médianes varient de 3 à 4 mois lorsqu'il s'agit d'un carcinome à petites cellules [42], de 4 à 16 mois lorsqu'il n'est pas à petites cellules [43–44], avec dans ce dernier cas des durées de survie de 5 à 18 mois s'il y a une mutation du gène codant pour l'EGFR ou avec un réarrangement du gène ALK (anaplastic lymphoma kinase).

Enfin, il faut rappeler que les durées médianes de survie varient également selon le nombre de métastases cérébrales et le traitement réalisé. Pour les patients atteints d'une à quatre métastases cérébrales, après traitement locorégional, la durée médiane de survie est d'environ 11 mois.

Pour ceux atteints de métastases cérébrales multiples, la durée de survie médiane varie de 3 à 6 mois selon l'évolution extra cérébrale

3. Métastases cérébrales parenchymateuses de mélanome

3.1. Incidence des métastases cérébrales

L'incidence des métastases cérébrales dans les séries cliniques varie de 15 à 50 % alors qu'elle est estimée à 70 à 90 % dans les séries autopsiques. Le cerveau apparaît comme site métastatique initial dans 15 à 20 % des cas [45].

3.2. Facteurs de risque possibles de métastases cérébrales

Les facteurs de risque potentiels sont décrits ci-dessous [46] : une concentration élevée de LDH (Lactate dehydrogenase) , un indice de Breslow élevé, la présence de plus de deux sites viscéraux métastatiques, des mutations du gène BRAF, les localisations dans la tête et le cou ou la muqueuse orale, le caractère ulcéré, le sexe masculin.

3.3. Pronostic

Les facteurs associés à un pronostic défavorable à partir du moment du diagnostic de métastases cérébrales sont les suivants [45–46] : métastases cérébrales multiples (plus de trois), symptômes neurologiques, mauvais état général (indice de Karnofsky de moins de 70 %), concentration élevée de LDH, âge de plus de 65 ans.

3.4. Survie

Avant l'arrivée des thérapies ciblées, les durées médianes de survie globale allaient de 3 à 6 mois avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 3 %.

Dans les séries avec nouvelles approches (thérapies ciblées ou immunothérapies), ces durées médianes de survie globale peuvent s'étendre de 4 à 8,3 mois[45–46–47].

4. Métastases cérébrales secondaires à d'autres cancers primitifs

L'analyse des données épidémiologiques récentes a montré une augmentation de l'incidence de métastases cérébrales secondaires aux cancers rénaux, colorectaux et ovariens [48–49].

Dans ces trois cas, une amélioration de la durée de survie globale secondaire à l'introduction de traitements plus efficaces, ainsi qu'une

meilleure détection diagnostique des métastases cérébrales peuvent expliquer au moins en partie ces observations.

4.1. Cancer du rein

Jusqu'à 6 % des métastases cérébrales ont pour origine un cancer primitif du rein.

Les métastases cérébrales surviennent typiquement lors de la rechute, qui peut être très tardive (10 à 20 ans), ce qui implique un suivi régulier à vie [50–51].

Miyao et al. ont mis en évidence 13 % de rechutes métastatiques intracérébrales au cours d'un suivi médian de 13 ans. L'augmentation de l'incidence de survenue de métastases cérébrales est clairement en rapport avec l'allongement de la survie des patients atteints d'un cancer du rein en raison de l'introduction de nouvelles thérapies ciblées efficaces ces dernières années.

4.2. Cancers colorectaux

L'augmentation de l'incidence de métastases cérébrales secondaires est liée à un allongement de la survie globale. Cette incidence reste néanmoins faible de l'ordre de 2 à 3 % [50]. L'indice de Karnofsky, en particulier, est le facteur pronostique identifié dans le score GPA pour les cancers gastro-intestinaux (70 % ou moins : 3,1 ; 100 % : 13,5 mois) [52].

Les métastases cérébrales surviennent généralement à un stade tardif .

4.3. Adénocarcinome de primitif inconnu

Le cancer primitif n'est pas identifié chez 2 à 14 % de tous les patients atteints de métastases cérébrales. Dans la majorité des cas, l'origine est pulmonaire ou il s'agit d'un adénocarcinome de primitif inconnu nécessitant la réalisation d'un bilan d'imagerie étendu incluant une tomographie par émission de positrons au fluorodé-soxyglucose. Néanmoins, l'origine peut rester indéterminée après bilan extensif, y compris à l'autopsie [53].

II. Imagerie :

L'imagerie joue donc un rôle crucial dans le diagnostic et la surveillance thérapeutique des lésions. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est supérieure à la tomodensitométrie pour établir le diagnostic précoce des lésions de petite taille ainsi que leur caractérisation topographique précise.

Dans ce contexte, une attention particulière doit être portée au protocole d'imagerie dans le but d'optimiser la détection des lésions de petite taille et d'étudier leur évolution et leur réponse au traitement. Des recommandations ont ainsi été élaborées par l'Association de neuro-oncologie d'expression française (Anocéf), au sein d'un groupe de travail constitué par des professionnels de l'imagerie oncologique sur la base de l'état des connaissances scientifiques. Ces recommandations ont pour objectif d'améliorer et de standardiser le bilan des métastases cérébrales .

1. Imagerie morphologique :

1.1. IRM

a. Caractérisation des lésions

En imagerie, les métastases cérébrales intéressent les hémisphères cérébraux dans 80 % des cas sont typiquement localisées à la jonction substance grise/substance blanche [54].

Elles sont multiples dans environ 50 % des cas au moment de leur découverte [55].

Leurs caractéristiques en IRM restent peu spécifiques : elles se présentent typiquement comme des lésions bien limitées, en hyposignal en

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

T1, hypersignal en T2, et se rehaussent après injection de manière nodulaire ou annulaire en raison d'une composante nécrotique fréquente [54]. Les lésions métastatiques de mélanome prennent le plus souvent un aspect en hypersignal spontané en T1 et hyposignal en T2 en raison de l'effet paramagnétique de la mélanine. Les remaniements hémorragiques sont retrouvés principalement dans les métastases cérébrales de mélanome, de choriocarcinome, de cancer du rein et de la thyroïde et du rétinoblastome et sont visibles sous forme d'un hypersignal spontané en T1 lorsque le saignement est récent.

Les miliaires carcinomateuses sont décrites dans les cancers du poumon, du sein et de la thyroïde .

L'œdème péri lésionnel est inconstant souvent disproportionné par rapport à la taille lésionnelle. Une prise de contraste leptoméningée nodulaire ou linéaire sur les séquences T1 ou FLAIR après injection de gadolinium, associée à des prises de contraste des nerfs crâniens doit faire évoquer le diagnostic de méningite carcinomateuse. Il est à noter qu'une lésion corticale peut entraîner une prise de contraste méningée adjacente. Les métastases dures (pachyméningées) et les extensions méningées d'une localisation osseuse de voisinage vont s'accompagner d'une prise de contraste méningée pathologique.

b. Protocole recommandé

Le même protocole est recommandé pour le bilan initial et le suivi des métastases cérébrales.

L'imagerie doit être réalisée en IRM comprenant des séquences :

- ⤴ Séquence sans injection spin echo T1 (SET1) ;
- ⤴ Séquence axiale en diffusion ;
- ⤴ Séquence axiale écho de gradient T2 (EGT2) ou de susceptibilité magnétique (SWI, SWAN, VenoBold)
- ⤴ Séquence de perfusion avec injection de 0,1 mmol/kg de gadolinium ;
- ⤴ Séquence FLAIR après injection de produit de contraste (bi-outridimensionnelle) ;
- ⤴ Séquences T1 post-injection en favorisant les séquences 3DT1 spin echo.

L'ordre des séquences est important et idéalement, il convient d'attendre 10 minutes entre l'injection et la réalisation des séquences T1 injectées afin de favoriser l'imprégnation du produit de contraste.

Actuellement, l'accès croissant à des IRM de haut champ magnétique 3T dans le bilan clinique des patients se développe. Ces IRM présentent de nombreux avantages, tels que d'améliorer le rapport signal sur bruit et la résolution spatiale, et d'augmenter l'intensité du signal après injection de produit de contraste. Il est important que les IRM de surveillance soient réalisées sur des machines de même niveau de champ magnétique, selon les

mêmes modalités de réalisation et idéalement doivent être interprétées par le même spécialiste.

c. Comment optimiser la détection des lésions ?

❖ Séquence 3D T1 après injection de produit de contraste

Les séquences utilisées tridimensionnelles en haute résolution doivent être optimisées en privilégiant les séquences en spinecho (SE) ou équivalentes (type SPACE, VISTA, CUBE) permettant la détection des petites lésions métastatiques, et ce en raison d'un meilleur ratio contraste-sur-bruit après injection [56–57]. Le cas échéant, en particulier sur les imageurs 1,5T, des séquences 2D SE seront réalisées en 3 mm d'épaisseur de coupe sans gap dans au moins deux plans dont le plan axial (dont l'orientation précise doit être constante d'un examen à l'autre, en prenant un plan de référence par exemple CA-CP, chiasmato-commissural, ou bicalleux).

La réalisation d'une séquence 2D SE après injection n'est pas nécessaire si une séquence 3D SE est réalisée mais est recommandée si la séquence 3D est réalisée en écho de gradient (séquences SPGR, FSPGR, MPRage. BRAVO, TFE, FFE). L'intérêt des séquences tridimensionnelles repose essentiellement sur la détection de lésions de petite taille (inférieure ou égale à 5 mm). La caractérisation des lésions de taille supérieures à 5 mm serait identique selon qu'on utilise les séquences tri- ou bidimensionnelles [58]. Il est à noter que les faux positifs après injection sont principalement représentés par les vaisseaux piaux et sont plus fréquents sur les séquences 3D TSE [9].

❖ **Séquence de susceptibilité magnétique (SWI, SWAN, VenoBold)**

Les séquences exploitant la susceptibilité magnétique offrent l'avantage de détecter de façon supérieure les microsaignements ainsi que les structures vasculaires de petite taille liées à la néo angiogenèse tumorale [60].

Son rôle dans le diagnostic différentiel des métastases et dans le suivi au cours du traitement reste cependant à explorer.

❖ **Séquence 3D FLAIR après injection de produit de contraste**

La séquence 3D FLAIR après injection de produit de contraste améliore la détection des métastases corticales de petite taille (moins de 10 mm) et des lésions leptoméninges [61]

❖ **Quelle dose de gadolinium ?**

En raison du risque de fibrose systémique néphrogénique décrit chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la double dose de produit de contraste ne peut être recommandée de façon systématique et reste à discuter en cas de doute diagnostique pouvant conduire à un changement thérapeutique et ce après avoir respecté les précautions liées au produit en cas d'insuffisance rénale [62].

L'utilisation des séquences optimisées T1 après injection telles que décrites précédemment, et l'utilisation de produits de contraste à haute concentration et haute relativité permettant une augmentation de l'intensité du signal du rehaussement sont à privilégier [13,14]

2. Imagerie fonctionnelle

2.1. IRM de diffusion

La majorité des lésions nécrotiques ont une augmentation du coefficient de diffusion de l'eau (ADC) au sein de la nécrose. L'ADC, reflet de la cellularité tumorale, est diminué au niveau de la portion charnue ; il apparaît plus élevé dans les métastases d'adénocarcinome bien différenciés que dans les peu différenciés et celles de tumeurs autres que les adénocarcinome (carcinomes à petites cellules et neuroendocrines à grandes cellules). Certaines métastases (sein, poumon, côlon, testicule) peuvent se présenter sous forme d'une lésion nodulaire avec un ADC diminué [63]. Dans le suivi après radiothérapie, une diminution de l'ADC liée à une hypercellularité et une diminution relative de l'espace extracellulaire serait en faveur d'une récurrence tumorale et non d'une radionécrose [64].

2.2. IRM de perfusion,

Le volume sanguin cérébral relatif (relative cerebral blood volume [rCBV]) traduisant la néo angiogenèse est le plus souvent augmenté dans les portions rehaussantes des tumeurs. Il apparaît très augmenté dans les métastases hypervasculaires (rein) [65].

Une augmentation du volume sanguin cérébral relatif sans retour à la ligne de base, qui traduirait une absence de barrière hématoencéphalique, est un argument en faveur du diagnostic de lésion métastatique plutôt que de celui de glioblastome [66]. Une diminution du volume sanguin cérébral relatif est observée au sein de l'œdème péri lésionnel dans les métastases alors qu'il est augmenté dans les glioblastomes témoignant de l'infiltration tumorale le

long des faisceaux de substance blanche. L'imagerie de perfusion est également particulièrement utile lors du suivi thérapeutique pour différencier évolution lésionnelle et radionécrose [67].

2.3. La spectro-IRM

La spectroscopie par résonance magnétique a montré son intérêt dans le diagnostic différentiel des métastases et des gliomes de haut grade. Le ratio choline (cho)/créatine (cr) apparaît moins élevé dans la région péri tumorale des métastases que celui mesuré dans le gliome de haut grade. Le pic de lipide observé dans les lésions nécrotiques est plus élevé dans la pathologie métastatique. Mais ces marqueurs ne semblent pas être actuellement discriminants à eux seuls en raison d'un chevauchement important entre les lésions.

3. Imagerie métabolique

La place de la scintigraphie et de la tomographie par émission de positon (TEP) est très limitée dans la recherche de localisations cérébrales, car la fixation physiologique du cortex cérébral est intense et peut gêner la visualisation d'éventuelles métastases cérébrales. La TEP au (18F)-FDG (fluorodésoxyglucose) garde cependant un intérêt majeur pour la recherche de la lésion primitive d'une lésion métastatique cérébrale isolée et l'évaluation de la maladies systémique, mais le manque de sensibilité des acquisitions corps entier en TEP au (18F)-FDG réalisées pour la détection de métastases cérébrales dans le bilan d'extension des tumeurs solides rend indispensable la réalisation d'une IRM cérébrale.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Les scintigraphies classiques utilisant des traceurs de l'activité mitochondriale comme le (99mTc) sestamibi et la (99mTc)-tetrofosmin, ainsi que le thallium 201 ont toutes montré une fixation intense en cas de métastases cérébrales [68]. Ces examens semblent également présenter un intérêt dans le diagnostic différentiel de radionécrose [69]. Les possibilités de fusion d'images avec l'IRM ou la tomodensitométrie devraient permettre d'en améliorer l'efficacité [70].

Toutefois, le sestamibi étant un substrat de la glycoprotéine P, la fixation des tumeurs exprimant le gène MDRD risque d'être sous estimée [71]. Les acides aminés marqués sont des traceurs spécifiques des acides aminés et le cerveau sain ne présente pas de fixation du radiotraceur. Leur indication principale est le diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence tumorale. La TEP à la(11C)-méthionine en particulier a donné des résultats prometteurs dans cette indication (sensibilité = 82 % ; spécificité = 75 %)[72], mais la demi-vie courte de l'isotope limite l'utilisation de ce traceur aux centres équipés d'un cyclotron. D'autres acides aminés fluorés sont en cours d'évaluation dans cette indication.

Ainsi, une étude intéressante sur la TEP à la fluoroéthyltyrosine (FET), principal traceur des acides aminés, met en évidence une sensibilité allant jusqu'à 95 % et une spécificité de 91 % pour le diagnostic différentiel entre métastase cérébrale récurrente et radionécrose [73].

Le fluorodésoxyglucose ne présente quant à lui qu'un intérêt très limité dans cette indication [74]. La choline aurait-elle aussi une bonne sensibilité dans la détection de métastases cérébrales du cancer du poumon mais cet

aspect est très peu étudié [25]. Enfin, la détection d'une lésion tumorale sous-jacente à une hémorragie cérébrale a aussi été décrite en scintigraphie classique [75].

4. Traitement focaux

4.1. La chirurgie :

L'utilité de la chirurgie en termes de survie globale a été démontrée par deux études. La première, réalisée en 1990 par Patchel et al., a comparé la survie globale des patients traités par l'association radio-chirurgicale à la survie globale chez des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie exclusive. Cette étude est en faveur de l'association radio-chirurgicale (40 semaines de survie globale) par rapport à la radiothérapie exclusive (15 semaines), $p < 0,01$.

Les patients du bras radiochirurgical ont présenté moins de récives locales dans l'encéphale ($p = 0,02$) et une meilleure qualité de vie [76].

L'essai de Vecht et al. en 1993 a retrouvé des résultats similaires avec un bénéfice plus marqué en cas d'une maladie extra-cérébrale contrôlée [77].

Enfin, une troisième étude réalisée en 1996 n'a, quant à elle, pas retrouvé davantage de survie à l'association radio-chirurgicale mais chez des patients en mauvais état général ou présentant une tumeur active en dehors de l'encéphale [78].

La chirurgie est donc indiquée chez des patients en situation « curative » dont l'objectif est de traiter radicalement l'ensemble des localisations du patient [79]. Les patients doivent être en bon état général et la tumeur primitive doit être contrôlée. La lésion doit être accessible chirurgicalement

dans des conditions de sécurité fonctionnelle satisfaisante permettant une exérèse radicale avec une marge de sécurité suffisante. La chirurgie ne doit pas sacrifier une connectivité essentielle au fonctionnement cérébral.

Elle peut être aussi indiquée en situation palliative pour une lésion entraînant une symptomatologie clinique entravant la qualité de vie du patient et qui peut être améliorée par la chirurgie ou qui met en jeux son pronostic vitale .

4.2. L'irradiation de l'encéphale en totalité (EIT)

L'irradiation encéphalique en totalité a longtemps été considérée comme le standard thérapeutique chez les patients présentant de multiples métastases cérébrales dans la mesure où elle traite la maladie macroscopique et microscopique. Elle consiste à traiter l'ensemble de l'encéphale par des photons par deux faisceaux latéraux et opposés.

La médiane de survie est ainsi de 3 à 6 mois avec 50 % de contrôle local [80–81]. En contrôlant et en améliorant les symptômes neurologiques, elle améliorerait la qualité de vie.

Trois schémas sont retenus par l'équipe du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et ont été repris dans le référentiel de l'ANOCEF [79] pour l'irradiation encéphalique in toto .

Le plus classique est 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy sur 2 semaines. Il permet de limiter la symptomatologie neurologique tout en étant palliatif puisque cette dose est trop faible pour un contrôle durable de la maladie métastatique encéphalique .

Le schéma 37,5 Gy en 15 fractions sur 3 semaines est un schéma optimisé pour limiter les complications neurocognitives à long terme pour les patients ayant une espérance de vie supposée longue ; enfin, le schéma 20 Gy en 5 fractions sur une semaine est un schéma plus rapidement réalisé chez des patients fatigués et ayant une espérance de vie supposée courte. Il n'y a pas de schéma supérieur à un autre concernant la médiane de survie [81].

L'irradiation encéphalique in toto peut être utilisée en plus d'une chirurgie ou d'une irradiation encéphalique stéréotaxique pour améliorer le contrôle loco-régional, mais elle n'améliore pas la survie globale. En effet, plusieurs études prospectives randomisées ont montré que rajouter l'EIT à une chirurgie/radiochirurgie d'une à trois métastases cérébrales n'améliorait pas significativement la survie globale, et que cette addition pouvait se traduire par une toxicité neurocognitive radio-induite [82].

4.3. L'irradiation encéphalique stéréotaxique

Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision (1 mm) avec utilisation de multifaisceaux de rayons X, rayons gamma ou de protons dépendant du matériel (accélérateur linéaire d'électrons, accélérateur dédié et robotisé type Cyberknife®, photon gamma par source fixe type Gammaknife®). Elle permet de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique [83]. Elle permet donc un traitement focal optimal mais ne permet pas de traiter la maladie micrométastatique à distance.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

La précision du positionnement et la haute reproductibilité d'une séance à l'autre permettent de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume cible. La contention est donc primordiale grâce à des masques rigides thermoformés .

La radiothérapie stéréotaxique peut être délivrée : En plusieurs fractions (classiquement 3) définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RTHS)

Elle est privilégiée lorsque la métastase est > 30 mm (risque de radionécrose en radio chirurgie) [84], en cas de proximité avec un organe à risque, en cas d'antécédents d'irradiation antérieure, en cas de comorbidités associées ou encore si les contraintes du monofractionnement ne sont pas respectées $V12\text{ Gy} > 7,9\text{ cm}^3$ et $V10\text{ Gy} > 10,5\text{ cm}^3$ [85] ; ou en une séance unique définissant ainsi la radiothérapie monofractionnée en conditions stéréotaxiques usuellement nommée « radiochirurgie » (SRS)[85].

★ Métastase cérébrale unique :

a. Chirurgie versus radiothérapie

Un essai randomisé a évalué le rôle de la chirurgie plus IET par rapport à la radiochirurgie stéréotaxique (SRS) plus IET , mais il a été arrêté par un défaut de recrutement et une faible puissance statistique qui en a résulté.[87]

Dans cet essai, les durées médianes de survie globale estimées pour SRS + IET et chirurgie + IET n'étaient pas statistiquement différentes à 6,2 et 2,8 mois, respectivement ($p=0,20$). Les durées médianes de survie sans échec correspondantes n'étaient pas non plus statistiquement différentes à 3,1 et

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

1,7 mois. Deux mois après le début du traitement, aucune différence significative de qualité de vie n'a été observée entre les bras.

Aucune autre donnée de niveau I n'est disponible concernant le choix de la chirurgie versus radiochirurgie pour une métastase cérébrale unique.

Deux études rétrospectives ont comparé la SRS à la résection chirurgicale + IET. Ceux-ci ont démontré une survie équivalente entre les deux groupes de traitement.[88-89] .

Cependant, une étude rétrospective de Bindal [90] ont évalué 62 patients dans le groupe chirurgie + IET et 31 dans un groupe SRS + IET. La durée médiane de survie dans le groupe chirurgie était significativement plus longue que dans le groupe SRS (16,4 mois contre 7,5 mois) et l'incidence des décès d'origine neurologique dans le groupe chirurgie était plus faible que dans le groupe SRS (19 % contre 50 %, respectivement).

b. Rôle de la plaquette de Carmustine (Gliadel)

En 1996, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'utilisation de la plaquette de polymère de carmustine (Gliadel) chez les patients atteints de gliomes malins. En 2007, Ewend et ses collègues [91] ont rapporté leur expérience d'utilisation de la plaquette de polymère de carmustine pour le traitement d'une métastase cérébrale solitaire chez 25 patients après résection chirurgicale et radiothérapie. La survie médiane des patients ayant reçu l'implantation de Gliadel était de 33 semaines, avec une survie de 33 % et 25 % à 1 an et 2 ans respectivement .Il est intéressant de noter qu'aucune récurrence locale n'a été observée au cours d'une période de suivi médiane relativement courte de plus de 36 semaines, mais quatre patients ont développé une

maladie à distance. Deux patients ont présentés des convulsions, mais il n'y a eu aucune complication au niveau de la plaie, ce qui suggère que l'utilisation de la plaquette de polymère BCNU est sûre dans cette population de patients.

c. Radiothérapie encéphalique in totalité postopératoire

Une étude randomisée par Patchell et ses collègues [93] ont évalués l'efficacité de la IET postopératoire après résection chirurgicale chez des patients présentant un KPS (Karnofsky Performance Scale) de 70 ou plus par rapport à la chirurgie seule. Cette étude a révélé que les patients ayant bénéficié d'une chirurgie plus IET présentaient un risque plus faible de récurrence locale (10 % contre 46 %) et de développement d'une maladie à distance (18% contre 70 %) et étaient moins susceptibles de mourir de causes neurologiques par rapport aux patients traités par chirurgie seule .La survie globale était cependant équivalente.

De plus, l'IET a pour effet secondaire un déclin cognitif important [94] .

d. Radiochirurgie stéréotaxique postopératoire

Compte tenu du risque de déclin cognitif associé à l'IET , plusieurs études rétrospectives ont évalués la radiothérapie stéréotaxique postopératoire comme une alternative .

Aucune donnée randomisée n'a évalué la radiothérapie stéréotaxique postopératoire par rapport à l'IET . Cependant, des données rétrospectives suggèrent que les taux de récurrence locale sont au moins non inférieurs avec moins d'effets secondaires neurocognitifs que l'IET . Robbins et ses collègues [95] délivré du SRS dans la cavité chirurgicale avec une marge de 2 à 3 mm. La dose radiochirurgicale marginale médiane était de 16 Gy et le volume cible

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

médian était de 13,96 mm. Les taux de contrôle local à 6 mois, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 88,7 %, 81,4 % et 75,7 %. Cela correspond bien aux contrôles IET historiques. Cependant, le taux de nouvelles métastases cérébrales était de 55 % à 6 mois, un peu plus élevé que pour les témoins historiques IET .

e. Radiothérapie stéréotaxique néoadjuvante

Une des principales difficultés de la radiothérapie stéréotaxique postopératoire est de définir les volumes cible à irradier .

Asher et ses collègues [96] ont évalués la radiothérapie stéréotaxique néoadjuvante chez 47 patients traités par radiothérapie stéréotaxique , suivis d' une résection chirurgicale.

La durée médiane de suivi était de 12 mois, le diamètre médian des lésions était de 3,04 cm (1,34–5,21 cm) et le volume médian était de 8,49 cc (0,89–46,7 cc) , avec une dose médiane de 14 Gy (11,6 –18 Gy) prescrite à l'isodose de 80 %. Ils ont constaté que la survie globale était de 77,8 %, 60 % et 26,93 % à 6, 12 et 24 mois, respectivement, avec des taux de contrôle local de 97,8 %, 85,6 % et 71,8 % à 6, 12 et 24 mois. De plus, 38 % des patients ont développé des métastases à distance et, en analyse univariée, l'échec local était significativement plus important pour les lésions d'un volume > 10 cc.

Ces résultats pourraient justifier la réalisation d'un essai contrôlé randomisé.

★ Métastases cérébrales multiples

f. Radiochirurgie stéréotaxique versus radiothérapie encéphalique totale

Une idée fausse importante concernant la radiothérapie stéréotaxique est qu'il n'est utile que pour les patients présentant moins de 5 lésions. Cela découle du fait que les essais initiaux sur la radiothérapie stéréotaxique pour les métastases cérébrales étaient limités aux patients présentant moins de 5 métastases. Cependant, la radiothérapie stéréotaxique est de plus en plus utilisée pour traiter des patients présentant plusieurs lésions en une seule ou plusieurs séance,[97] en particulier parmi les utilisateurs de Gamma Knife. [98]

Compte tenu de la fort gradient de dose et de la conformité permise par les systèmes stéréotaxiques, des lésions multiples peuvent être traitées avec une toxicité acceptable.

Il n'y a jamais eu de comparaison entre l'IET et la SRS seule pour les patients présentant plus de 4 lésions, donc on ne sait pas si la survie globale ou la qualité de vie diffère avec l'une ou l'autre approche. Cependant, un essai mené par Yamamoto et ses collègues [99] , a comparé l'efficacité de la SRS chez les patients avec 1, 2 à 4 et 4 à 10 métastases cérébrales nouvellement diagnostiquées.

Les critères d'inclusion étaient que la tumeur soit <10 ml de volume et 3 cm de diamètre avec un volume tumorale cumulée totale <15 ml, le KPS ≥ 70 . Les volumes tumoraux <4 ml ont été irradiés à la dose 22 Gy en périphérie de la lésion et ceux qui étaient de 4 à 10 mL à la dose de 20 Gy. La

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

survie globale des patients présentant 1 tumeur, 2 à 4 tumeurs et 5 à 10 tumeurs était respectivement de 13,9 mois, 10,8 mois et 10,8 mois. Des événements indésirables induits par le SRS sont survenus chez 8 % des patients, mais la proportion de patients ayant présenté un ou plusieurs événements indésirables liés au traitement, quel que soit leur grade, ne différait pas significativement entre les groupes.

Ces résultats suggèrent que la radiochirurgie stéréotaxique, sans IET , chez les patients présentant 5 à 10 métastases cérébrales n'est pas inférieure à celle réalisée chez les patients présentant 2 à 4 métastases cérébrales. Compte tenu du caractère peu invasif de la radiochirurgie stéréotaxique et du profil d'effets secondaires favorable par rapport à l'IET la radiochirurgie stéréotaxique pourrait être une alternative appropriée pour les patients présentant jusqu'à 10 métastases cérébrales .

Chapitre II : Radiobiologie

I. Radiobiologie de la radiochirurgie (SRS) et la radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique (RTHS)

1. Rappel des bases de la radiobiologie et la relation à la radiothérapie ablative

L'effet tumoricide de la radiothérapie a longtemps été expliqué par les dommages induits au niveau de l'ADN (cassure double-brin) provoquant la mort (apoptose, autophagie, nécrose) ou la dormance (inhibition de la prolifération, sénescence) des cellules clonogéniques cancéreuses.

Les radiations ionisantes se distinguent de tous les autres agents cytotoxiques par la diversité et la multiplicité des lésions d'ADN. Les modifications des bases (10 000 1000/Gy) sont, avec les cassures simple-brin (1000/Gy), les événements les plus fréquents.

Les pontages ADN-protéines (150/Gy) constitués par des interactions entre l'ADN et les protéines de la matrice nucléaire et surtout les cassures double-brin (40/Gy) sont des événements beaucoup plus rares. La perte de la capacité de la cellule à se reproduire, causée principalement par les cassures double-brins de l'ADN, est la cause principale de la mort cellulaire.

En un siècle de recherche en radiobiologie, cinq facteurs ont été décrits comme majeurs en radiobiologie [100–101], nommés les 5R : la réparation des dommages sublétaux, la repopulation cellulaire, la redistribution des cellules dans le cycle, la réoxygénation des cellules survivantes et la radiosensibilité intrinsèque.

a. Réparation des lésions sublétales

Le temps nécessaire à la réparation des dommages sublétales causés par les radiations dans les cellules de mammifères est d'environ 30 minutes [102]

Par conséquent, lors du traitement de tumeurs par RTHS ou SRS, qui nécessite une durée d'irradiation considérablement longue, une réparation des dommages sublétaux peut survenir au cours d'une irradiation prolongée.

b. Réoxygénation

Dans les tumeurs, une proportion variable de cellules clonogéniques est en hypoxie.

Lors d'un traitement par des doses conventionnelles fractionnées, une proportion de cellules hypoxiques est réoxygénée dans l'intervalle de temps [103]. Cette réoxygénation est la base même de la restauration de la radiosensibilité des cellules hypoxiques et explique le gain majeur obtenu par un traitement fractionné. Ce phénomène de réoxygénation est obtenu par la mort des cellules hypoxiques, ce qui rend la diffusion de l'oxygène des vaisseaux plus facile vers les cellules jusqu'alors hypoxiques [104].

En suivant cette logique, il est supposé que l'irradiation à forte dose ne facilite par la réoxygénation des cellules. En effet, l'effet des fortes doses entraîne une altération de la vascularisation et inhibe sa formation via la vasculogénèse. En effet, la vasculogénèse est induite par HIF-1 (hypoxia inducible factor), qui recrute les BMDC (bone marrow-derived cells) et SDF-1 (stroma-derived cell factor) qui les fixe sur le site tumoral hypoxique. Une fois

fixées, ces cellules forment des vaisseaux. Cependant, l'absence de cellules tumorales après irradiation ablative rendrait sans intérêt cette vasculogénèse.

De plus, l'absence de cellules tumorales conduirait à l'abolition du recrutement par HIF-1.

Le phénomène de réoxygénation serait d'autant plus insignifiant que le nombre de fractions d'irradiation serait faible [105].

La réoxygénation des tumeurs reste un problème non résolu qui met en jeu la notion de distribution de l'hypoxie et sa variabilité dans le temps, son inhomogénéité, celle de la dose au sein du volume irradié ainsi que les connaissances concernant la vascularisation [105]. Cependant, du fait de l'hétérogénéité des fortes doses délivrées dans les tumeurs en radiothérapie stéréotaxique fractionnée, il n'est pas impossible d'observer malgré la théorie, des zones de réoxygénation favorisant la mort de cellules par ailleurs radorésistances du fait de l'hypoxie. C'est dans cette optique que de nombreuses discussions ont été ouvertes pour savoir si la radiothérapie stéréotaxique devait être délivrée sous forme monofractionnée ou multifractionnée [106]. Ainsi, avec les fortes doses unique, une accentuation de l'hypoxie cellulaire et une mort cellulaire par hypoxie sont attendues, mais le fractionnement des irradiations avec de fortes doses peut associer une radiosensibilisation des cellules par réoxygénation. D'autre part, il faut noter qu'une grande partie des tumeurs traitées par des doses ablatives sont de petite taille et donc probablement peu hétérogènes en termes d'oxygénation, elles seraient donc d'emblée sensibles à l'irradiation quelle que soit la dose [107].

L'oxygénation des tissus joue donc un rôle déterminant dans la réponse des tissus sains et tumoraux à une irradiation. En effet, dans les tumeurs, une vascularisation anarchique peut les rendre en partie hypoxiques, or l'hypoxie est un facteur majeur de radiorésistance des cancers aux rayonnements ionisants. L'intérêt d'utiliser une irradiation ablative mono- ou multifractionnée dans le contexte de tumeur ayant un potentiel hypoxique reste donc actuellement controversé [108].

c. Repopulation cellulaire après irradiation :

En la radiothérapie classique, sur une période plus ou moins étendue, les cellules tumorales ou les cellules qui survivent à l'irradiation ont une capacité de prolifération. Cette prolifération s'accroît dans les trois à quatre semaines qui suivent le début de l'irradiation. Comme la radiothérapie ablative mono- ou plurifractionnée est de durée limitée (1 à 5 jours), on peut penser qu'il n'y a pas de repopulation [105].

d. Redistribution des cellules dans le cycle

L'arrêt des cellules dans le cycle cellulaire ou check-point permet la réparation de l'ADN des cellules avant leur poursuite dans le cycle cellulaire. Ce processus est dose-dépendant.

L'étendue et la longueur de cet arrêt dépendent à la fois du type cellulaire, du microenvironnement et de la phase du cycle dans laquelle la cellule se trouve lors de l'irradiation. L'arrêt en phase G1 est négligeable ou inexistant dans la plupart des cellules à des doses inférieures à plusieurs Gy. L'arrêt en phase S est secondaire après des doses de 1 à 5 Gy et l'arrêt en G2 après des doses aux alentours de 1 Gy pour toutes les cellules des

mammifères. Quand les cellules sont irradiées à des doses modérées, l'arrêt en cours de cycle peut éventuellement disparaître et la distribution des cellules dans le cycle est restaurée au stade de pré-irradiation, ce qui est considéré comme la redistribution dans le cycle cellulaire.

Cependant, après des irradiations à fortes doses (20 Gy) les cellules ont tendance à s'arrêter indéfiniment dans la phase du cycle dans laquelle elles ont été irradiées et se dirigent alors vers une mort par nécrose ou apoptose. Cela voudrait dire qu'après de fortes doses, il n'y a pas de redistribution dans le cycle cellulaire. On observe alors une mort en interphase et non une mort mitotique en G2 comme observé après une dose modérée [105,106].

e. Radiosensibilité intrinsèque

Aucune étude n'a étudié la relation entre la radiosensibilité intrinsèque cellulaire et les fortes doses .

1.2. Rationnel radiobiologique de la radiochirurgie (SRS) :

La relation entre la dose et la survie des cellules tumorales peut être représentée par le modèle quadratique linéaire, au moins inférieur à 10 Gy par fraction.[109]. La probabilité de survie cellulaire après une dose unique de rayonnement est fonction de la dose absorbée et est représentée par les courbes de survie cellulaire représentées sur la Figure 1

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

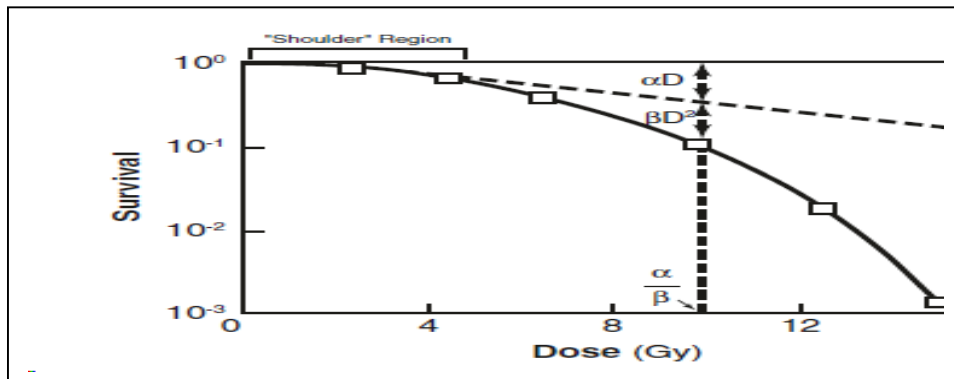


Figure 1 : Le graphique montre la survie des cellules en fonction de la dose (Gy). La région "d'épaule" de la courbe de survie des cellules indique les doses de radiation qui provoquent des lésions l'ADN sublétaux. La radiothérapie fractionnée en doses situées dans la région "d'épaule" permettra aux tissus normaux de réparer les dommages à l'ADN. Étant donné que les cellules cancéreuses ne peuvent pas réparer les dommages à l'ADN en raison de mécanismes de réparation défectueux, les cellules cancéreuses restent sensibles à la prochaine dose de radiation

Le modèle linéaire quadratique permet la prévision de la réponse thérapeutique et le calcul des doses équivalentes.

Ce modèle, basé sur le rapport de radiosensibilité α/β , suggère la diminution de tolérance à long terme des tissus sains avec l'augmentation de la dose par fraction [110]. Le rapport α/β est issu de la modélisation mathématique des courbes de survie cellulaire après irradiation in vitro. Chaque tissu (tumoral ou non) présente des caractéristiques de radiosensibilité spécifique. Les paramètres de la courbe de survie après irradiation (α et β) sont donc variables d'un tissu à l'autre. Chaque tissu peut donc être caractérisé par un rapport α/β qui reflète schématiquement sa « radiosensibilité » au fractionnement.

L'épaulement (traduisant la moindre efficacité des faibles doses par rapport aux doses plus élevées) justifie le recours à un polynôme du second degré pour décrire la courbe de survie :

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Un terme (α) proportionnel à la dose (d) et un terme (β) proportionnel au carré de la dose (d²), d'où la dénomination de « modèle linéaire-quadratique » : Fraction survivante $S = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$.

En utilisant le modèle linéaire quadratique, on peut calculer une dose biologiquement efficace (BED) pour un rapport α/β particulier (en Gy), une dose totale (D) et une dose par fraction (d, en Gy) :

$$BED_{\alpha/\beta} = D [1 + d (\alpha/\beta)]$$

Ainsi, la dose biologique efficace (BED) pour un tissu à faible ratio α/β augmentera beaucoup plus rapidement avec l'augmentation de la dose par fraction que la BED pour un tissu à ratio α/β élevé. Par conséquent, la différence de ratio α/β entre la tumeur et le tissu normal en fractionnant la dose pourrait potentiellement être exploitée, améliorant le rapport thérapeutique. Des courbes isoeffets représentatifs sont présentés dans la Figure 2

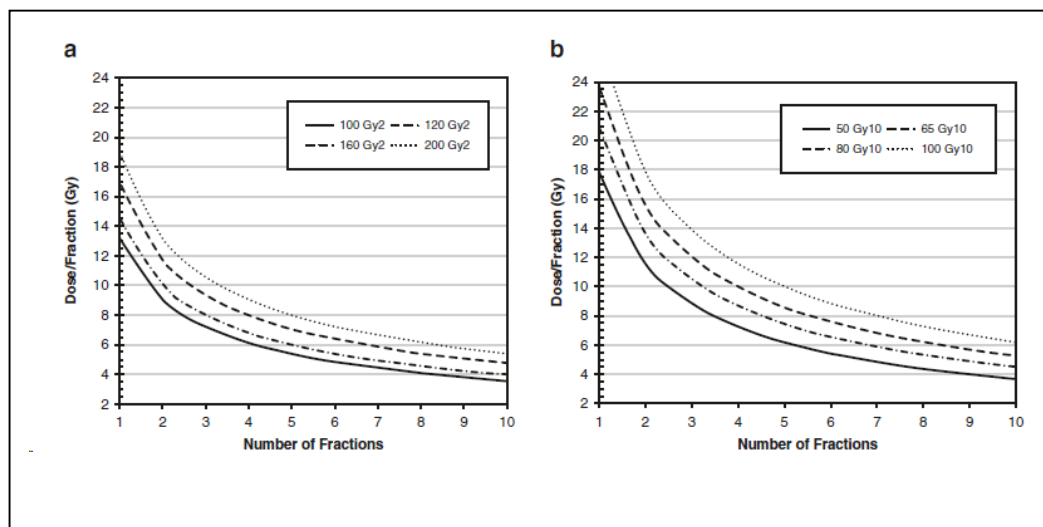


Figure 2 : Courbes isoeffets de la dose biologiquement efficace (BED) pour $\alpha/\beta = 2$ Gy (a) et $\alpha/\beta = 10$ Gy (b) calculés en utilisant le modèle linéaire quadratique (LQ)

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Lorsque l'irradiation est délivrée en plusieurs fractions et lorsque l'intervalle entre les séances est suffisamment long (au moins six heures), les lésions réparables sont réparées et la survie cellulaire est plus élevée qu'après une irradiation à dose unique.

L'équation du modèle linéaire quadratique se modifie : où n désigne le nombre de fractions, d la dose par fraction et D la dose totale. Cette équation est utilisée en pratique clinique et permet le calcul des équivalences de dose pour des doses par fraction différentes.

Par estimation, après irradiation fractionnée, la valeur du rapport α/β est inversement proportionnelle à la sensibilité du fractionnement de l'effet biologique considéré. Les réponses précoces des tissus sains et celles des tissus tumoraux sont peu sensibles au fractionnement ($\alpha/\beta > 10$ Gy). En revanche, les réponses tardives des tissus sains sont sensibles au fractionnement ($\alpha/\beta < 10$ Gy).

Le modèle linéaire quadratique est valide pour des doses par fraction entre 1 et 8 à 10 Gy, au delà, son application est plus discutée [111] .

L'utilisation du modèle linéaire quadratique sous-estime le contrôle des tumeurs aux doses élevées couramment utilisées dans la radiothérapie stéréotaxique et ne reflète pas les autres mécanismes impliqués dans la mort des cellules cancéreuses.

En plus des mécanismes de cassures des brins d'ADN et des aberrations chromosomiques provoqués par la radiothérapie conventionnelle, la radiothérapie stéréotaxique avec des doses > 10 Gy par fraction est supposé

provoquer des dommages vasculaires entraînant une réduction de la perfusion sanguine et conduisant à la mort indirecte des cellules cancéreuses [111].

Des auteurs ont proposé l'utilisation de modèles alternatifs tels que le modèle potentiellement léthal (LPL) qui peut être utilisé pour des fortes doses par fraction. Cependant, le modèle LPL est limité par son applicabilité générale aux données cliniques. La modification du modèle LQ, également connu sous le nom de modèle LQ modifié (MLQ), introduit un paramètre caractérisé non seulement par les données de survie cellulaire in vitro , mais également par les courbes d'isoeffet in vivo, ce qui entraîne un ajustement plus étroit de l'isoeffet données par rapport au modèle LQ original. Cela a abouti à une meilleure approximation des effets radiobiologiques de fortes doses par fraction .

La forme de la courbe dose-effet au-dessus de 10 Gy est controversée [113]. Certains auteurs soutiennent l'hypothèse que le modèle linéaire-quadratique fournit une représentation adéquate de la relation dose-effet à des doses élevées et que les résultats cliniques observés sont entièrement cohérents avec les prédictions de ce modèle.[114].

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

D'autres affirment que y a des mécanismes radiobiologiques, tels que des lésions vasculaires profondes et l'expression des antigènes, différente des dommages classiques à l'ADN, au dessus d'une dose seuil de 8 à 12 Gy et que les niveaux particulièrement élevés de contrôle des tumeurs observés en radiothérapie stéréotaxique reflète cette « nouvelle radiobiologie » et cette relation dose-effet améliorée [115 –116] (Figure 3)

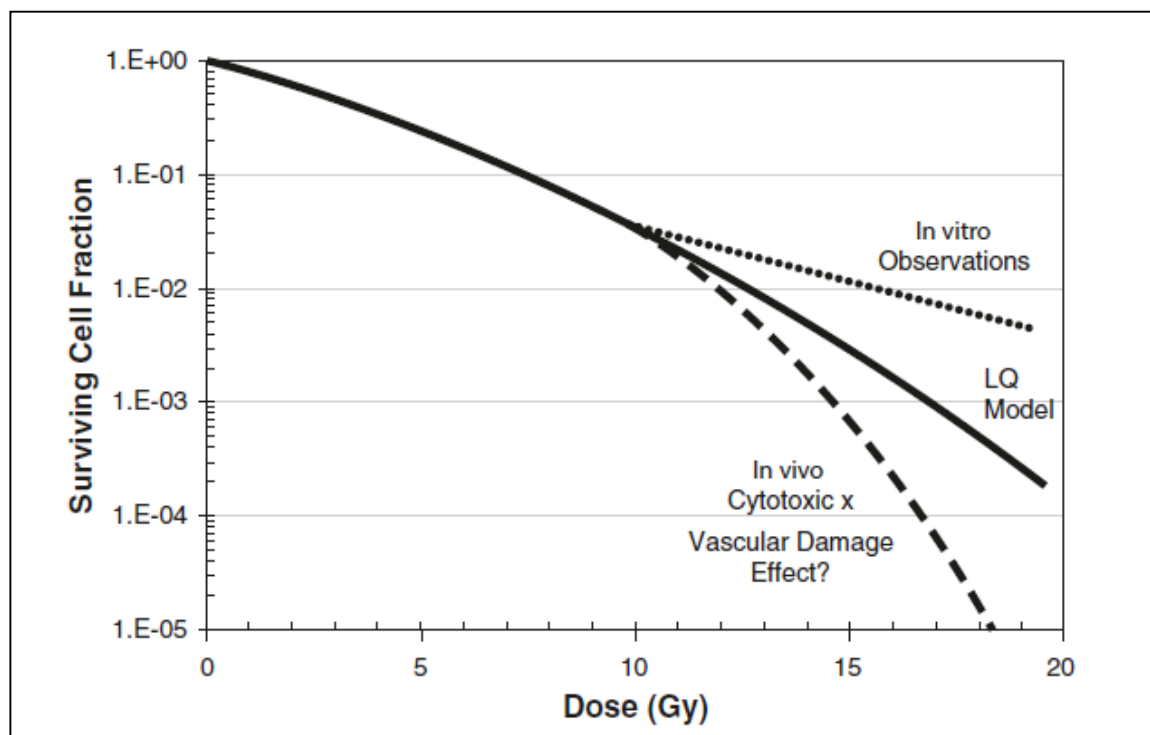


Figure 3 : Courbes de réponse de la fraction des cellules survivantes (SCF) par rapport à l'irradiation à dose unique pour le modèle linéaire quadratique (LQ), cultures cellulaires in vitro et tumeurs in vivo avec une SCF déterminée la destruction cellulaire directe et des dommages vasculaires indirects.

Comme discuté par Marks et al. dans la série d'articles QUANTEC [117–118], les complications des tissus normaux augmentent lorsque le volume de tissu recevant une certaine dose minimale augmente, et ce phénomène est observé dans une grande variété de tissus. Par exemple, le volume de tissu cérébral recevant 12 Gy ou plus en radiochirurgie semble être corrélé au risque de radionécrose, en particulier lorsque ce volume dépasse 10 à 15 mL. Comme le montre la figure 4, la courbe de survie des cellules tumorales in vivo se courbe également vers le bas à mesure que la dose de rayonnement augmente au-dessus d'environ 10 Gy en raison de la mort cellulaire secondaire provoquée par des lésions vasculaires. Par conséquent, il est concevable que dans certaines situations cliniques, la mort cellulaire calculée par la formule LQ puisse ne pas surestimer mais se rapprocher de la mort cellulaire totale par RTHS et SRS, qui englobe non seulement les morts cellulaires directes mais également indirectes.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

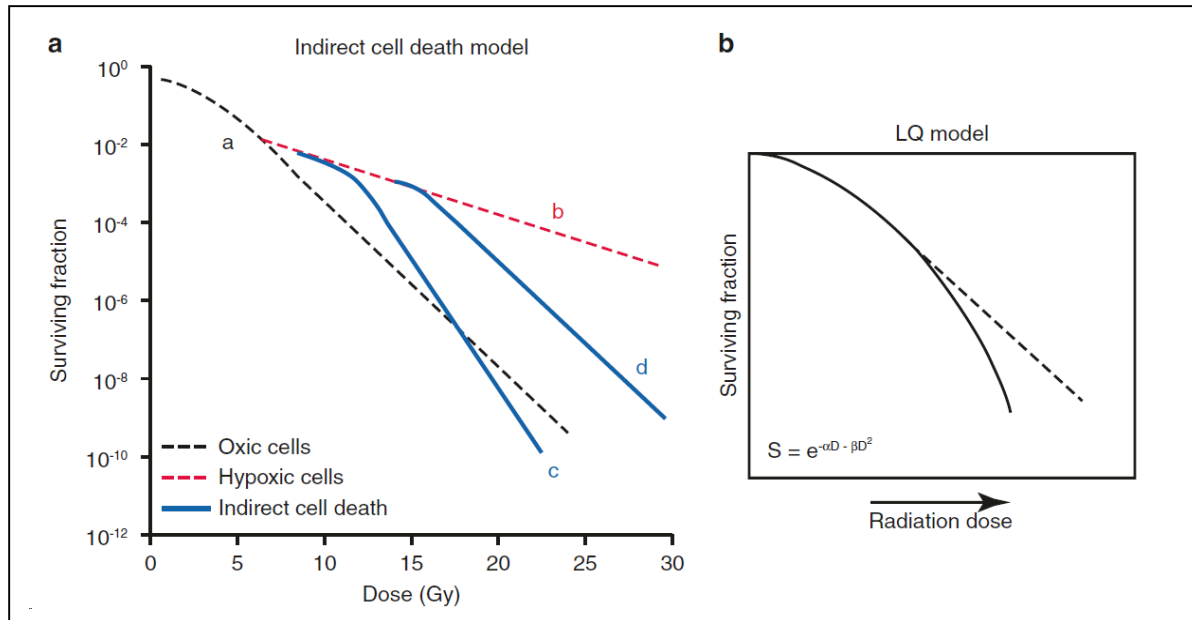


Figure 4 : (a) Courbe de survie après radiation des cellules tumorales in vivo, en supposant environ 10 % des cellules tumorales sont radio biologiquement hypoxiques. Le 'a' correspond à la mort induite par l'irradiation des cellules hypoxiques et le 'b' indique la mort des cellules hypoxiques en supposant que la mort cellulaire est due uniquement aux dommages directs d'ADN/chromosomes. Le 'c' et le 'd' montrent une mort cellulaire indirecte et supplémentaire due aux dommages vasculaires à des doses élevées . (b) La ligne en pointillés indique le déclin de la survie cellulaire lorsque la mort cellulaire induite par l'irradiation est linéairement liée à la dose de radiation. La ligne pleine représente la courbe de survie linéaire-quadratique (LQ) qui s'incline vers le bas à des doses élevées , indiquant que le modèle LQ surestime la mort cellulaire à des doses élevées de radiation .

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Il est intéressant de noter que le modèle LQ peut même sous-estimer les résultats de la RTHS et la SRS dans les situations où la mort cellulaire indirecte est étendue, comme le montre la courbe « d » sur la figure.4[119].

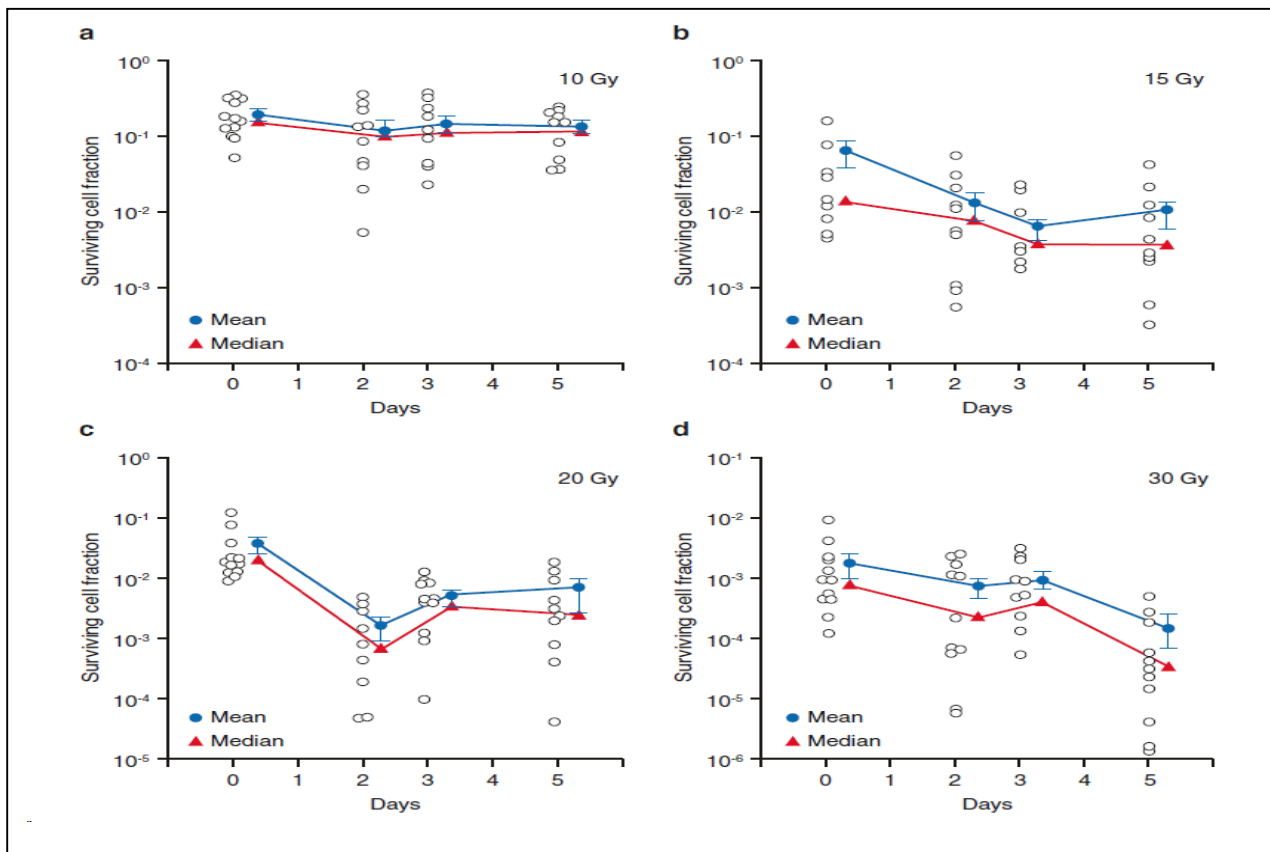


Figure 5 : Survie des cellules clonogéniques (a-d) des tumeurs cultivées dans des souris de 0 à 5 jours après une irradiation de 10 à 30 Gy en dose unique, les fractions cellulaires survivantes dans les tumeurs irradiées ont été obtenues en normalisant la survie cellulaire dans les tumeurs irradiées à celle des tumeurs témoins non irradiées. Les cercles ouverts indiquent la survie cellulaire dans chaque tumeur individuelle. La moyenne + l'erreur standard sont représentées (en bleu) et la médiane (en rouge)

Cela implique que le modèle LQ fonctionne pour la RTHS et SRS dans certaines situations cliniques, non pas parce que les cellules tumorales sont tuées uniquement par un effet direct du rayonnement, mais plutôt parce que des fractions importantes de cellules tumorales sont indirectement tuées par des mécanismes secondaires en plus de la mort cellulaire directe.

Pour identifier et sélectionner le schéma d'irradiation optimal qui maximise la destruction de la tumeur et minimise les lésions des tissus normaux, le temps doit également être pris en compte.[120]. La diminution du temps entre les fractions et de la durée totale du traitement devrait diminuer la repopulation des cellules tumorales et ainsi améliorer l'efficacité du régime.[120]. En particulier, pour les tumeurs malignes avec un temps de d'doublement rapide (par exemple, métastases cérébrales, gliomes de haut grade) que dans les tumeurs bénignes (par exemple, schwannomes et méningiomes de grade I).

Cependant, un intervalle trop court entre les traitements pourrait conduire à une réparation moins complète des tissus normaux et à des effets secondaires tardifs plus prononcés.

Alors qu'un intervalle minimum de 8 heures entre les traitements était généralement considéré comme adéquat pour permettre la réparation des tissus normaux, l'analyse QUANTEC des traitements cérébraux quotidiens par rapport à ceux effectués deux fois par jour l'a remis en question. Dans le cas du radiothérapie stéréotaxique hypofractionné, le traitement peut être administré une fois par jour pendant des jours consécutifs ou deux fois par semaine. Dans ce cas, la question tourne toujours autour du moment optimal

qui permet une réparation adéquate des tissus normaux tout en minimisant l'impact négatif de la repopulation des cellules tumorales.[120].

1.3. Radiobiologie de la SRS :

Des doses élevées administrées dans une seule fraction de SRS ont remis en question les connaissances radiobiologiques conventionnelles et leur utilité clinique a donc été discutée.[121]

Les opposants au SRS ont suggéré que la radiothérapie non fractionnée n'a pas exploité tout le potentiel de la réoxygénation et de la reconstitution , des interactions au sein des cellules cancéreuses .[121] De plus, ils ont suggéré que la haute conformité générés par une SRS ne couvriraient pas de manière adéquate la maladie microscopique [122], ils ont constaté que dans le groupe recevant la dose élevée (23 à 24 Gy), l'histologie de la tumeur n'était pas un prédicteur statistiquement significatif du contrôle local ($p=0,90$).

Ces résultats contrastent avec la radiobiologie classique, car celle-ci permettrait de prédire l'histologie de la tumeur en tant que prédicteur significatif du contrôle local.

La justification de l'utilisation de doses plus élevées par fraction en radiothérapie est de surmonter « l'épaule » de la courbe de survie cellulaire pour les tumeurs radiorésistantes telles que le carcinome rénal, le mélanome et le sarcome [121].

Cependant, des données récentes montrent que dans la radiothérapie à dose unique et à forte dose par fraction, ce ne sont pas seulement les dommages à l'ADN qui provoquent la mort cellulaire, mais également l'inflammation des cellules endothéliales [123] et l'apoptose via la voie de la

sphingomyéline qui provoque le dysfonctionnement microvasculaire ultérieur qui est le facteur déclenchant de la mort des cellules cancéreuses [124].

Les dommages à l'ADN continuent d'être une cible importante pour la cellule tumorale, et l'interaction entre le dysfonctionnement microvasculaire et les dommages à l'ADN conduit finalement à la mort de la tumeur (modèle à deux cibles)[125].

Lors d'une exposition à une irradiation à forte dose, les cellules endothéliales du système vasculaire tumoral subissent une vague d'apoptose qui s'arrête 15 à 20 heures après l'irradiation, et cellules sont remplacées par des fibroblastes.

L'apoptose des cellules endothéliales est médiée par la voie de la sphingomyéline. Après une irradiation à forte dose la sphingomyélinase acide (ASMase) est transférée vers la membrane plasmique des cellules endothéliales où elle joue un rôle dans la génération de céramides à partir de la sphingomyéline [126]. Deng et coll. ont montré que la biogenèse des céramides est nécessaire à l'apoptose radio induite[127].

La libération de céramides conduit à l'activation de la protéine apoptotique BAX.[128]. BAX fait partie du famille de protéines Bcl-2 et constitue un élément pro régulateur apoptotique.

L'activation de BAX conduit à la libération du cytochrome c mitochondrial qui indique l'engagement de la cellule vers l'apoptose par la voie intrinsèque [129].

L'apoptose endothéliale culmine dans les 6 heures suivant l'irradiation et provoque un dysfonctionnement microvasculaire et perturbe donc gravement la perfusion tumorale .

Ce modèle d'hypoxie aiguë et de lésion de reperfusion a été bien décrit dans la littérature en cardiologie dans le contexte de la cardiopathie ischémique. Il est important de noter que les réponses moléculaires décrites ci-dessus ne se produisent que lorsque la dose de rayonnement dépasse le seuil de 10 Gy [130]. Lu et al. [46] ont découvert que des voies de signalisation distinctes sont activées en réponse à des doses de rayonnement élevées ou faibles. À des doses <17 Gy, le céramide est généré via la voie médiée par l'ASMase décrite ci-dessus. Cependant, aux doses ≥ 17 Gy, le céramide est également produit par la céramide synthase, et cette voie est modulée par la kinase de l' ATM (ataxia telangiectasia mutated) .

Dans des conditions normales, l'ATM kinase et les effets cellulaires de la céramide synthase à forte dose répriment la céramide synthase. Chang et al ont montré que chez les souris ATM knock-out, la radiosensibilité des cellules souches était multipliée par 3,7 sans sensibiliser la réponse microvasculaire [125].

L'apoptose des cellules endothéliales médiée par la voie de la sphingomyéline agit de manière synchrone avec les dommages à l'ADN dans les cellules souches cancéreuses pour conduire à la mort cellulaire ,

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

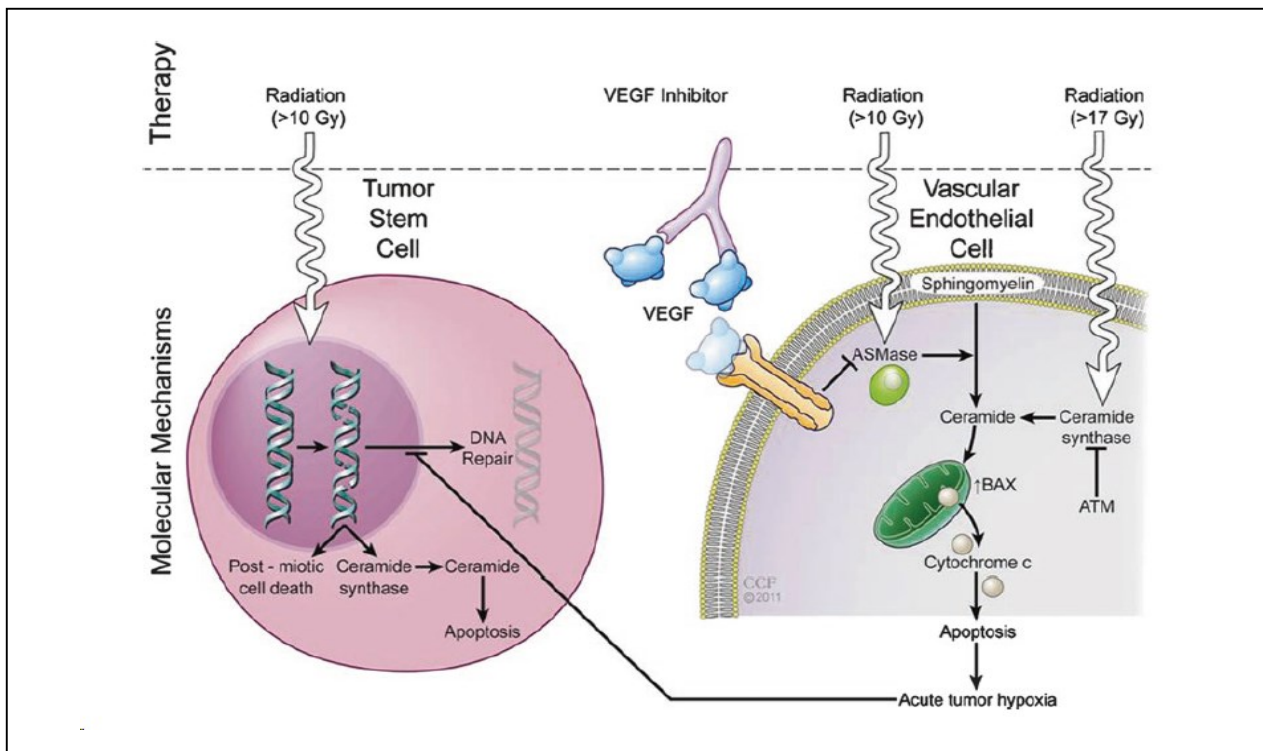


Figure 6 :La réponse moléculaire à la radiochirurgie.
VEGF : facteur de croissance endothélial vasculaire, ASMase : sphingomyélinase acide, ATM :
ataxia telangiectasia

Une forte dose unique , conduit des dommages d'ADN des cellules tumorales .Cet ADN se répare généralement tout seul et les cellules souches sont capables de survivre, conduisant à un échec local. Rotolo et coll. ont montré que l'inactivation des voies de réparation des dommages d'ADN signale la génération de céramides via la voie de la céramide synthase Ceci suggère que des cassures d'ADN double brin non réparées peuvent provoquer l'activation de la voie de la céramide synthase conduisant à l'apoptose [131].

1.4. Rationnel radiobiologique de la RTHS

Sur le plan biologique, de nouvelles perspectives suggèrent que la radiothérapie hypofractionnée (RTHS) peut provoquer quatre effets uniques qui peuvent être exploités davantage pour la sensibilisation. L'SB peut provoquer des effets pharmacodynamiques non ciblés (tels que des effets intratumoraux ainsi que des effets abscopaux) médiés par le TNF- α , le TRAIL, le PAR-4 et le céramide [123–134]; il peut induire de manière robuste la mort endothéliale de la tumeur à des doses supérieures à 8–11 Gy; il peut augmenter la reconnaissance immunitaire de l'hôte et déclencher une réponse immunitaire qui renforce les effets des rayons [135]; et peut provoquer également une meilleure réponse des tumeurs hétérogènes avec différentes populations cellulaires dont la radiosensibilité clonale diffère significativement [136].

Les effets de l'interaction entre la RTHS et l'hypoxie dépendraient en partie de la fraction hypoxique initiale, de la dose et du fractionnement, car une réoxygénation pourrait se produire [137]. Une autre considération intéressante pourrait être l'utilisation de la radiothérapie conventionnelle après

une RTHS ou une RTHS en association avec des traitement systémique pour améliorer la réponse des tumeurs au traitement.

Il existe des données biologiques solides qui suggèrent qu'une forte dose d'induction de rayonnement précédant une radiothérapie fractionnée conventionnelle provoque une régression tumorale significativement plus importante [138–139].

Cela indique que le mécanisme des dommages causés par la RTHS est différent de celui des rayonnements fractionnés de manière conventionnelle.

Le Tableau 1 résume les différences sur le plan radiobiologique entre la radiothérapie conformationnelle 3D, la RTHS et la SRS

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Tableau 1 : Comparaison de la radiothérapie conformationnelle 3D , de la radiochirurgie et de la la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques

Technique	Radiothérapie conformationnelle 3D	Radiochirurgie	Radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques
Dose	Faible dose par fraction	Forte dose par fraction	Forte dose par fraction
Balistique	Faisceaux multiples et moins conforme au volume cible	Plusieurs faisceaux non coplanaire très conforme au volume cible	Plusieurs faisceaux non coplanaire très conforme au volume cible
Fractionnement	Plusieurs fractions	Fraction unique (10 à 35Gy)	1 à 5 fractions (7 à 34 Gy /fraction)
Durée du traitement	Jusqu'à 7 semaines	Un jour	Jusqu'à 5 jours
Mécanismes du mort cellulaire	Domage d'ADN => mort cellulaire mitotique	Apoptose endothéliale => lésion ischémiques	Apoptose endothéliale => lésion ischémiques
Mécanisme radiobiologique	1 - Ionisation direct 2 - Ionisation indirecte	1 - Génération de la céramide ASMase-dépendante => activation du BAX pro apoptotique => apoptose des cellules endothéliales 2- dommage d'ADN	1 - Génération de la céramide ASMase-dépendante => activation du BAX pro apoptotique => apoptose des cellules endothéliales 2- dommage d'ADN

2. Radiobiologie des métastases cérébrales

La radiobiologie de la réponse des métastases cérébrales à la radiothérapie stéréotaxique n'est pas entièrement comprise. On suggère qu'une dose équivalente biologiquement plus élevée (BED) seule ne pourrait pas expliquer complètement les taux de contrôle local plus élevés observés avec la radiothérapie stéréotaxique cérébrale . D'autres facteurs biologiques et/ou voies cellulaires sont supposés être impliqués dans la physiopathologie de la réponse au forte dose par fraction .

Des données de laboratoire majeures de Fuks et al. ont montré l'activation de la voie de l'acide sphingomyélinase à des tailles doses supérieures à 8 Gy, ce qui à son tour active l'apoptose des cellules endothéliales tumorales, perturbe la vascularisation tumorale et augmente la mort des cellules tumorales [140]. Cette séquence d'événements est représentée schématiquement dans la Figure 7.

La forme sécrétoire de l'enzyme, l'acide sphingomyélinase, se trouve en concentrations 20 fois plus élevées dans les cellules endothéliales cérébrales que dans toute autre cellule du corps. Des fortes doses par fraction ≥ 8 Gy provoquent des radeaux enrichis en cholestérol dans la membrane cellulaire où ils hydrolysent la sphingomyéline pour générer de la céramide pro-apoptotique. La céramide, à son tour, agit comme un deuxième messenger, déclenchant une réponse apoptotique médiée par les mitochondries en stimulant la voie de signalisation pro-apoptotique de Bax avec libération subséquente de cytochrome c des mitochondries.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CERVEBRALES

De plus, la céramide peut créer des altérations membranaires et modifier les voies de signalisation extracellulaires et intracellulaires. Les données expérimentales de Garcia-Barros et al. ont démontré une apoptose médiée par la céramide dans les cellules endothéliales tumorales 1 à 6 heures après réception de doses uniques de radiation élevées de 15 à 20 Gy [141].

Dans des expériences séparées impliquant des souris knockout pour ASase et Bax, cette vague d'apoptose n'a pas été observée. Le seuil de dose apparent de la radiothérapie pour induire la voie de l'ASase était de 8 à 10 Gy, avec une relation dose-effet observée jusqu'à 20–25 Gy.

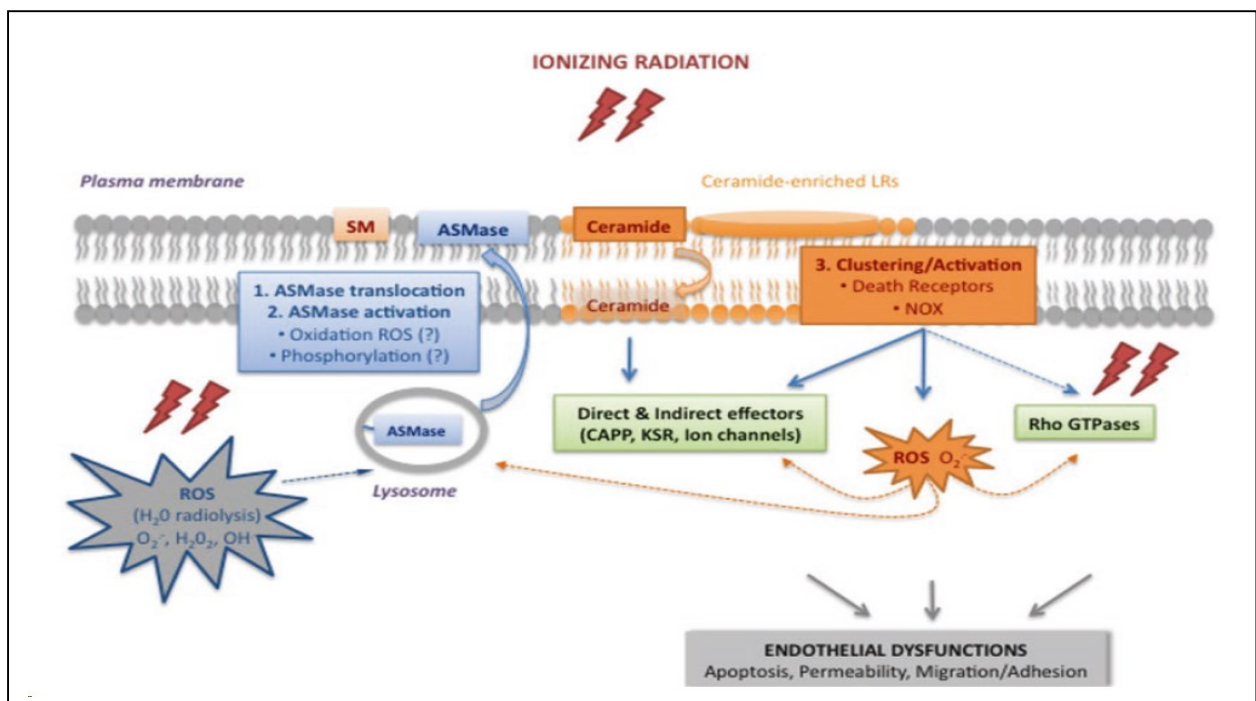


Figure 7 : Voies de signalisation de la membrane cellulaire dans les cellules endothéliales induites par la radiothérapie ablative stéréotaxique. ASase : sphingomyélinase acide, CAPP ceramide-activated protein phosphatase, KSR kinase suppressor of Ras, LRs lipid rafts, NOX nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, ROS reactive oxygen species, SM : sphingomyelin

En plus de la voie de l'acide sphingomyélinase, le système immunitaire, depuis longtemps reconnu pour jouer un rôle clé dans la surveillance et la suppression tumorale. La radiothérapie stéréotaxique se caractérise par la libération d'antigènes spécifiques aux tumeurs entraînant l'amorçage des cellules T CD8⁺ et une réponse immunitaire ultérieure, renforçant ainsi la mort des cellules tumorales (Figure 8). Le soutien de cette théorie provient d'une étude évaluant l'effet de doses radiothérapeutiques ablatives dans des modèles de mélanome murin [142]. Dans cette étude, des souris avec des mélanomes B16 ont été irradiées avec une dose de 20 Gy en une seule fraction. L'examen histopathologique du microenvironnement tumoral et des tissus lymphoïdes 1 à 2 semaines après le traitement a montré une régression tumorale ainsi qu'un afflux de cellules T. En revanche, aucune diminution significative du volume tumoral n'a été notée lorsque l'expérience a été répétée chez des souris athymiques manquant de cellules T. Des expériences séparées utilisant des stratégies de déplétion des CD8 dans des souris de type sauvage avec des tumeurs B16 ont documenté une réponse diminuée à la radiation ablativ. Prises ensemble, ces études suggèrent que les cellules T CD8⁺ jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire anti-tumorale induite par la radiation suite à une radiothérapie ablativ stéréotaxique.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

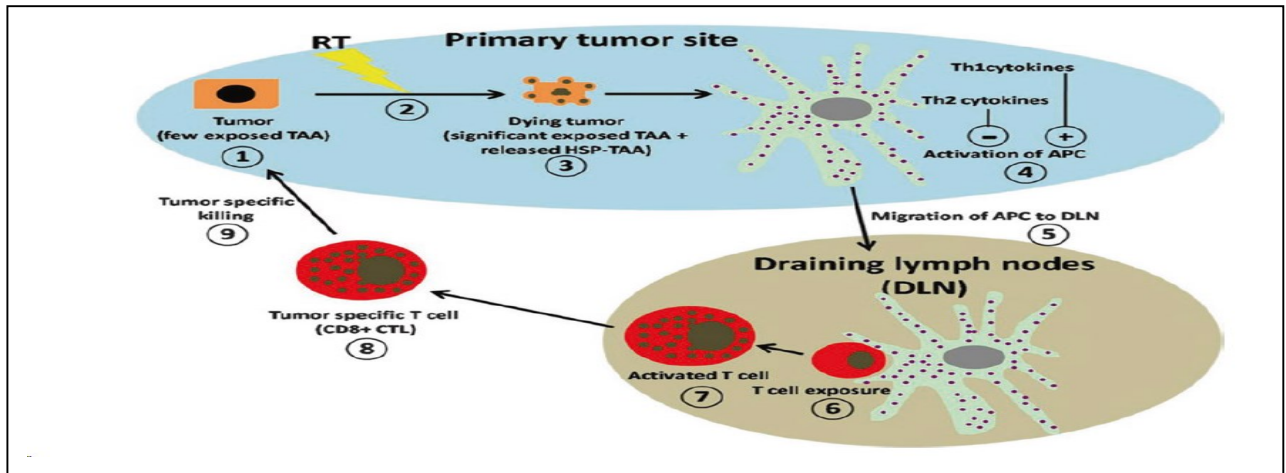


Figure 8 : Représentation schématique de la régulation immunitaire anti-tumorale induite par la SBRT. (1) Dans le microenvironnement de la tumeur primaire (zone bleue), les tumeurs non traitées expriment des antigènes associés aux tumeurs (TAAs) limités et exposés. (2) L'exposition à la radiothérapie induit les tumeurs mourantes à exprimer beaucoup plus de TAAs à leur surface et à libérer des DAMPs (3), qui sont tous deux captés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) entraînant leur activation. (4) L'activation des CPA est renforcée (+) par la présence de cytokines de type Th1 et supprimée (-) par la présence de cytokines de type Th2. (5) Les CPA activées migrent vers les ganglions lymphatiques drainants (zone grise). (6) Au sein des ganglions lymphatiques, l'exposition des lymphocytes T aux CPA est réalisée par un contact direct avec les CPA activées. (7) Les lymphocytes T activés augmentent en taille et en granularité. (8) Les lymphocytes T activés migrent des ganglions lymphatiques drainants en tant que lymphocytes T spécifiques de la tumeur (CTL CD8+) vers le microenvironnement tumoral. (9) Au sein du microenvironnement tumoral, les CTL CD8+ détruisent spécifiquement la tumeur

3. Tolérance des organes à risques (OAR)

L'objectif de toute radiothérapie stéréotaxique cérébrale est d'assurer le contrôle local (LC) des tumeurs tout en préservant au maximum les organes à risques à proximité .

L' onco-radiothérapeute vise à atteindre le meilleur ratio thérapeutique, c'est-à-dire le meilleur compromis entre les doses nécessaires pour obtenir une probabilité plus élevée de contrôle tumoral (TCP) tout en maintenant la plus faible probabilité normale de complication tissulaire (NTCP). Pour la radiothérapie stéréotaxique cérébrale , l'interprétation précise des rapports TCP et NTCP est très importante en raison de l'algorithme de planification inverse et de la géométrie d'irradiation non isocentrique adoptée par le système, qui nécessite de définir ensemble les contraintes de dose pour tout OAR.

En pratique quotidienne, la plupart des onco-radiothérapeute se réfèrent aux doses de tolérance documentées par Rubin et Cassarett, publiées il y a environ deux décennies. TD 5/5 (la probabilité d'une complication de 5 % dans les 5 ans suivant le traitement) et TD 50/5 (la probabilité d'une complication de 50 % dans les 5 ans) qu'ils ont introduits [143] .

Afin de passer de ces données à une estimation du NTCP dans les traitements hypofractionnés, il est fondamental de comprendre les principes radiobiologiques de base ainsi que les caractéristiques radiobiologiques de base des OAR lors d'une radiothérapie stéréotaxique du système nerveux central. Nous résumons ici ces principes de radiobiologie et décrivons

comment nous pouvons utiliser ces principes pour aider à la prise de décision dans les traitements hypo fractionnés.

3.1. Cerveau :

La tolérance normale du cerveau a été évalué dans peu d'études. En ce qui concerne la dose maximale tolérée par le cerveau normal, Meyer et Sminia [144] ont analysé les données cliniques disponibles sur la ré-irradiation du gliome concernant la dose de tolérance des tissus cérébraux normaux. Des études cliniques sur la ré-irradiation cérébrale menées de janvier 1996 à décembre 2006 concernant les effets indésirables tardifs induits par la radiothérapie , notamment la nécrose cérébrale , ont été prises en compte.

Les études ont été analysées en utilisant le modèle LQ pour obtenir des informations sur la dose cumulée et les doses équivalentes en fractions de 2 Gy (EqD2) pour le cerveau humain sain.

Il a été constaté que la nécrose des tissus cérébraux normaux induite par la radiation se produit à EqD2 cumulée > 100 Gy. Par conséquent, on peut suggérer que les modèles radiobiologiques rapportés ci-dessus peuvent être utilisés pour le cerveau en considérant 100 Gy comme seuil de nécrose [144]. Le taux de ce risque est cependant difficile à extrapoler, mais il est intuitivement associé au volume du cerveau normal recevant cette dose. Un autre point important c'est que pour calculer la dose au cerveau normal en utilisant le modèle LQ, un $\alpha/\beta = 2$ devrait être utilisé pour le cerveau (alors que l' α/β est $= 10$ pour les tumeurs).

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

La question de la dose maximale en une seule fraction est un autre problème important pour comprendre la réelle étendue de la dose tolérée par le cerveau normal.

La littérature à partir de laquelle nous pouvons extrapoler certaines données sur ce sujet concerne la radiochirurgie des malformations artério-veineuses, en raison des doses élevées utilisées et de l'espérance de vie prolongée des patients permettant le développement de toxicités tardives. Friedman et al. [145] ont analysé des données dosimétriques et cliniques de 269 patients ayant été traités par une radiochirurgie pour MAV. Sur les 269 patients étudiés, 228 n'ont présenté aucune complication, 10 (3,7 %) ont eu une complication transitoire 3 (1 %) ont eu une complication permanente et 28 (10 %) ont présenté une hémorragie post-traitement. Le volume de 12 Gy était prédictif de complications permanentes induites par l'irradiation .

La localisation de la MAV et le volume de 12 Gy étaient corrélés à l'apparition de complications transitoires induites par la radiothérapie stéréotaxique .

Des résultats similaires ont été obtenus par Blonigen et al. [146] qui ont examiné les données de 63 patients avec un total de 173 métastases cérébrales. 63 % des patients avaient reçu une irradiation de l'ensemble du cerveau auparavant. La dose moyenne prescrite de SRS était de 18 Gy. Une radionécrose symptomatique a été observée chez 10 % des lésions traitées et une radionécrose asymptomatique chez 4 %. L'analyse multivariée a montré que V8 Gy–V16 Gy est prédictif d'une radionécrose symptomatique ($p < 0,0001$). Des volumes seuils pour une augmentation significative des taux de

radionécrose sont survenus avec un volume de 10,45 cm³ pour V10 Gy et 7,85 cm³ pour V12 Gy. En conséquence, les auteurs proposent que les patients avec V10 Gy > 10,5 cm³ ou V12 Gy > 7,9 cm³ devraient être envisagés pour un traitement hypo fractionné plutôt que mon fractionné, pour minimiser le risque de radionécrose symptomatique.

La localisation des lésions est également pertinente. Lunsford et al. [147] ont construit un modèle multivarié des effets de la localisation des MAV et du volume de tissu recevant au moins 12 Gy (volume de 12 Gy) sur le risque de développer des séquelles permanentes post-radiochirurgie. La localisation des MAV étaient associés à un risque croissant des séquelles significative après la chirurgie. Le score de position (entre 0 et 10) était frontal, temporal, intraventriculaire, pariétal, cérébelleux, corps calleux, occipital, médullaire, thalamique, ganglions de la base et pont/mésencéphale. Le modèle statistique final a prédit le risque de séquelles symptomatiques permanentes en fonction de la localisation de la MAV et des volumes de 12 Gy.

Le tableau 2 résume les risques de séquelles symptomatiques permanentes pour les MAV mesurant 1, 2, 3 et 4 cm de diamètre moyen par localisation après une radiochirurgie

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Tableau 2 : Estimation du pourcentage de risque d'effets secondaires irréversible pour des MAV mesurant 1, 2, 3 et 4 cm en fonction de la localisation

	Risque de séquelles symptomatique en fonction de la localisation et la taille %			
	1cm	2cm	3cm	4cm
<u>Localisations à faible risque</u>				
Frontale	0.04	0.07	0.11	1.48
Temporale	0.59	0.94	1.45	16.95
<u>Localisations à risque moyen</u>				
Intraventriculaire	1.32	2.11	3.22	31.63
Cérébelleuse	1.65	2.62	4	36.68
Pariétale	2.61	2.55	3.88	35.99
<u>Localisations à risque modéré</u>				
corps calleux	3.73	5.88	8.8	57.32
Occipitale	3.87	6.09	9.11	58.2
<u>Localisations à haut risque</u>				
Médullaire	7.43	11.46	16.66	73.55
Thalamus	12.36	18.51	25.98	83
Ganglion de la base	15.01	22.15	30.54	85.95
Pont/mésencéphale	44.02	55.89	66.19	96.46

3.2. Les voies optiques antérieurs

Les nerfs optiques et le chiasma font partie des structures les plus radiosensibles dans la radiothérapie stéréotaxiques des lésions cérébrales . La littérature sur les limites de tolérance pour la SRS et RTHS est largement disponible et fournit des preuves suffisantes.

Une dose maximale de ≤ 8 Gy est traditionnellement utilisée comme limite pour les voies optiques antérieures. [148] .Cette valeur provient d'une analyse rétrospective de 62 cas de tumeurs bénignes du sinus caverneux traitées avec Gamma Knife (GK). L'incidence de la neuropathie optique radio-induite (RION) était ≤ 2 % chez les patients recevant une dose maximale en une fraction unique de 8 à 12 Gy, > 10 % en cas de > 12 à 15 Gy [149].

A noter que ces études incluait des patients avec antécédant d'irradiation .

Des articles publiés depuis 2010 font état d'une augmentation de la dose maximale : Mayo et al. ont découvert dans leur revue que dans le cas du SRS, l'incidence de la neuropathie optique radio-induite est rare pour un D maximum < 8 Gy, augmente entre 8 et 12 Gy et devient > 10 % entre 12 et 15 Gy [150].

Hasegawa et coll. ont montré dans leur expérience qu'une dose < 14 Gy est associée à un faible risque de neuropathie optique radio-induite à condition que le nerf ne soit exposé que sur une petite partie et qu'une dose de 14 Gy sur quelques mm pourrait être mieux tolérée au lieu d'un dosage plus faible sur toute la longueur du nerf [151].

Leavitt et coll. suggéré que 2 à 4 mm des voies optiques antérieures pouvaient tolérer des doses ≥ 12 Gy, décrivant une incidence de la neuropathie optique radio-induite de 0,5% chez 222 patients non irradiés auparavant.[152]

3.3. La rétine :

Contournée au pinceau de 3 mm, la rétine recouvre le 5ème/6ème postérieur du globe. Les recommandations pour la dose maximale sont de 45 Gy. Aucune toxicité rétinienne aiguë n'a été rapporté dans la littérature en respectant cette dose . Il existe généralement une période de latence de 6 mois à 3 ans avant l'apparition d'une rétinopathie cliniquement significative. La période de latence moyenne est de 19 mois [153].

3.4. La Cornée :

La toxicité de la radiothérapie intéresse les couches profondes du stroma, mais dans la plupart des cas, la toxicité aiguë est due à la perte du film lacrymal. La dose maximale recommandée (Dmaximum) est <40 Gy. L'œdème du stroma cornéen apparaît à la dose de 40 à 50 Gy mais est généralement transitoire. Avec des doses de 60 Gy, la possibilité d'ulcération cornéenne augmente de 17 à 20 %, ce qui augmente encore si une chimiothérapie est associée [154].

3.5. Cristallin :

Il mesure environ 10 mm de diamètre vu dans le plan coronal. Recommandations de la contrainte de dose (Dmaximum) : 5 à 10 Gy. La toxicité aiguë du cristallin n'est pas signalé.

Une dose unique de 2 Gy peut provoquer une cataracte mais qui est généralement asymptomatique. Le délai d'apparition est lié à la dose. Pour des doses comprises entre 2,5 et 6,5 Gy, la latence est de 8 ans avec un risque de cataracte progressive de 33 %, tandis que pour des doses comprises entre 6,5 et 11,5 Gy, la latence est réduite à 4 ans avec un risque de cataracte progressive de 66 % [154].

3.6. La cochlée :

Il a été supposé que la SBRT pourrait entraîner une toxicité plus faible et donc des taux de préservation auditive plus élevés, par rapport à la SRS ou à la chirurgie. Des schémas hypo fractionnés similaires de trois à cinq fractions ont montré des taux de préservation auditive légèrement meilleurs, allant de 50 à 93 %, contre 32 à 81 % pour les lésions traitées par SRS. [155–156].

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Andrews et coll. ont noté un taux de préservation auditive 2,5 fois plus élevé (81 %) pour la SBRT contre (33 %) pour le Gamma Knife SRS [157]. Cependant, les taux de préservation auditive varient considérablement, certaines études ne démontrant aucune différence, voire des résultats auditifs plus médiocres avec la RTHS par rapport à la SRS.[158–159]. La dose reçue à la cochlée centrale est considérée comme un facteur majeur associé à la perte auditive. Dans les traitements SRS, les patients ayant reçu une dose $<4,2$ Gy à la cochlée centrale présentaient une préservation auditive significativement meilleure .

Par conséquent, la dose maximale à la cochlée doit être inférieure à 4 Gy en une seule fraction pour minimiser le risque de perte auditive . La dose équivalente pour la RTHS est plus difficile à établir en raison du nombre limité de données cliniques. Sur la base d'un modèle dose-effet d'ensembles de données cliniques, Rashid et al a suggéré que le 14 Gy en fraction unique et le 27,5 Gy en 5 fractions comportent respectivement un risque de détérioration auditive de 17,9 % et 17,4 %, alors que le 12 Gy en fraction unique et le 25 Gy en 5 fractions avaient respectivement 11,8 % et 13,8 % de risque [160] .Une étude intéressante du groupe de Stanford a analysé ce sujet . Un histogramme dose-volume de la cochlée a été généré pour chacun des 94 patients traités par SBRT à 3 fractions .

L'audition de grade I à II de Gardner Robertson après le traitement a été maintenue chez 74 % des patients (70/94). Un volume cochléaire plus important était associé à un risque plus faible de perte auditive, chaque mm supplémentaire de la cochlée recevant 10 à 16 Gy (doses équivalentes en une

seule séance de 6,6 à 10,1 Gy) augmentait significativement le risque de perte auditive d'environ 5 % [161].

Le rôle du volume cochléaire, du volume tumoral et de la dose reçu par la cochléaire dans la préservation de l'audition dans la RTHS est confirmé dans une étude de Tsai et al [162].

3.7. la glande pituitaire :

Recommandations : Dmaximum 45 Gy (pour éviter le panhypopituitarisme, inférieur en cas de déficit en hormone de croissance (GH)).

L'hypophyse antérieure contient cinq types de cellules différents, chacun ayant des radiosensibilités différentes. Le plus sensible est l'axe GH, suivi de l'axe gonadotrophine, ACTH et TSH. Un déficit en GH a été observé à des doses relativement faibles et a été rapporté pour l'irradiation du cerveau entier et pour des doses aussi faibles que 10 Gy [163], mais l'incidence augmente considérablement après 30 Gy, où l'incidence peut atteindre 50 à 100 %.

3.8. Calcule de la probabilité des complications radio induites des tissus normaux (NTCP)

La probabilité de complication tissulaire normale (NTCP) a été calculée à l'aide du modèle NTCP de Lyman largement utilisé. Il s'agit d'un modèle empirique utilisant quatre paramètres et suppose que la probabilité de complications après une irradiation uniforme suit une relation dose-effet sigmoïde [164–165].

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METASTATIQUES CEREBRALES

Dans ce modèle, la probabilité de complication : $P(D, v)$ pour une irradiation uniforme d'un volume tissulaire normal V à une dose D est donné par la formule suivante : [165–166] .

$$NTCP(D, v) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^T \exp -\frac{x^2}{2} dx \quad (13.13)$$

$$t = \frac{1}{m} \left(\frac{D}{TD50(v)} - 1 \right) \quad (13.14)$$

$$TD50(v) = TD50(1) \cdot v^{-n} \quad (13.15)$$

$$v = \frac{V}{V_{réf}} \quad (13.16)$$

Les quatre paramètres du modèle : $TD50$, m , n , and $V_{réf}$, doivent être ajustés aux données cliniques pour chaque type de tissu en utilisant un critère biologique spécifique . $TD50(v)$ est la dose de tolérance pour le volume fractionnaire v , m est lié à la pente de la courbe dose–effet , décrit l'effet de volume, et $V_{réf}$ est le volume de référence auquel se réfère le volume fractionnaire. $V_{réf}$ peut être choisi comme organe entier ou comme partie de celui-ci Emami et coll. [167] ont publié des doses de tolérance pour divers tissus et volumes fractionnaires dérivés de recherches bibliographiques et d'expériences cliniques. Les auteurs considèrent que l'incertitude sur ces doses de tolérance est assez élevée. Ensuite, les paramètres du modèle Eq. ont été ajustés pour correspondre à ces données de tolérance [168].

En pratique clinique, les tissus normaux ne seront pas irradiés uniformément comme le suppose le modèle Lyman ; par conséquent, le modèle a été étendu en introduisant des algorithmes de réduction

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METASTATIQUES CEREBRALES

d'histogramme, qui transforment l'histogramme de volume de dose en plusieurs étapes obtenu pour un plan de traitement spécifique en un histogramme biologiquement isoefficace en un seul passage, c'est-à-dire qu'une irradiation non uniforme est transformée en une irradiation biologiquement isoefficace uniforme .

Deux types différents d'algorithmes de réduction ont été proposés qui conduisent à des valeurs NTCP similaires mais non identiques : le premier [169–170] remplace les deux bacs les plus à Droite (aux doses D_n et D_{n-1} et volumes V_n et V_{n-1}) de l'histogramme cumulé par un seul bac à dose D_{n-1} et volumes V_{n-1} . La dose D_{n-1} est calculé de telle sorte que le nouvel histogramme ait le même NTCP selon les équations (13.13)–(13.16) . Cette procédure est itérée jusqu'à obtenir un histogramme en une seule étape correspondant à une irradiation homogène du volume de référence ($v=1$) avec une dose D_1 pour (13.14) auquel le modèle Lyman peut être directement appliqué .

Le deuxième algorithme [171–172] transforme l'histogramme multi-étapes initial (ayant la dose maximale D_{maximum}) à un histogramme biologiquement isoefficace en une seule étape avec un volume effectif à la dose D_{maximum} . Pour cette approche, un effet de volume selon l'équation (13.15) est assumé. L'histogramme en une seule étape correspond alors à une irradiation homogène du volume fractionnaire $V_{\text{eff}} = V_{\text{eff}}/V_{\text{réf}}$ et le NTCP est ensuite calculé par Eqs (13.13) – (13.16) .

Pour calculer un NTCP à l'aide de la formule de Lyman, les nombres de dose unique-volume Sont calculés comme étape intermédiaire avec une

méthode de réduction de l'histogramme dose-volume (DVH). Par exemple, le DVH représentant une irradiation non uniforme de l'organe doit être transformé en un DVH « en un seul temps » avec un volume effectif (V_{eff}) et une dose de référence correspondante. Le DVH uniforme en une seule étape résultant donne un NTCP équivalent au DVH non uniforme initial. Cette méthode a été discutée par Kutcher et al. [171]. Les valeurs de tolérance du nerf optique et du chiasme optique, résumées par Emami et al. [173], a donné des doses de tolérance de 5 % (TD5) et 50 % (TD50) de chances qu'une complication survienne dans 5 ans pour l'ensemble de l'organe irradié à dose uniforme.

**CHAPITRE III : Techniques d'imagerie utilisées dans
le diagnostic différentiel entre radionécrose
cérébrale et rechute tumorale après irradiation en
conditions stéréotaxiques de métastases
cérébrales**

La radiothérapie stéréotaxique cérébrale a pour avantage d'irradier la métastase avec une précision millimétrique, de se conformer au mieux au volume tumoral, ce qui permet de délivrer une forte dose par fraction dans la tumeur tout en respectant le tissu cérébral non tumoral. Un des bénéfices attendus est la limitation des effets secondaires, notamment les troubles cognitifs et les ralentissements psychomoteurs, que l'on peut observer après irradiation de l'encéphale en totalité. Cependant, du fait de l'utilisation des fortes doses, la radiothérapie stéréotaxique cérébrale expose à l'augmentation de la toxicité, comme la radionécrose cérébrale, dont le diagnostic différentiel avec une récurrence tumorale reste difficile à établir [174–175].

En effet, les signes cliniques et l'aspect à l'imagerie classique, telle que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), sont aspécifiques. L'analyse histologique de la pièce opératoire de la zone suspecte de radionécrose est la référence pour établir le diagnostic. Cependant, même avec cet examen, la persistance de cellules tumorales ne lève pas nécessairement le doute car la viabilité de ces cellules n'est pas toujours certaine [176]. En outre, la chirurgie est un moyen diagnostique invasif responsable d'autres complications potentielles. D'autres traitements, comme la corticothérapie d'épreuve ou le bévacizumab, ne sont pas non plus d'une grande aide dans la problématique différentielle puisque qu'ils induisent des réponses dans les deux cas [177–178–179].

I. Définition de radionécrose cérébrale

La radionécrose cérébrale est un effet secondaire de l'irradiation dont le mécanisme d'installation n'est pas complètement élucidé. L'une des hypothèses est basée sur la pathogénie vasculaire : l'irradiation cause une atteinte des cellules endothéliales qui libèrent localement des cytokines, ce qui induit une augmentation de la perméabilité des capillaires, conduisant un passage de transsudat dans l'espace interstitiel. Celui-ci est responsable de l'apparition d'un œdème cérébral [180].

Les petits vaisseaux seraient le siège d'occlusion suite à une hyalinisation, et responsable d'une ischémie de perfusion. Une autre hypothèse soutient que l'irradiation cause une destruction des cellules gliales, notamment les oligodendrocytes, avec une démyélinisation . (Figure 10)

Plus récemment l'implication du vascular endothelial growth factor (VEGF) et de l'hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1 α) a été décrite. Le VEGF est responsable d'une augmentation de la perméabilité endothéliale et donc de l'œdème. En cas de rupture de la barrière hématoencéphalique et d'une hypoxie, il existe une augmentation de l'HIF1 α et du VEGF qui précède l'apparition de la radionécrose (découvert chez le rat et confirmé chez l'homme). Le VEGF est retrouvé dans la zone péri-nécrotique et l'HIF1 α dans les zones nécrotique et péri nécrotiques, ce qui explique l'efficacité des anti-VEGF dans le traitement de la radionécrose (Figure 11) [181–182].

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

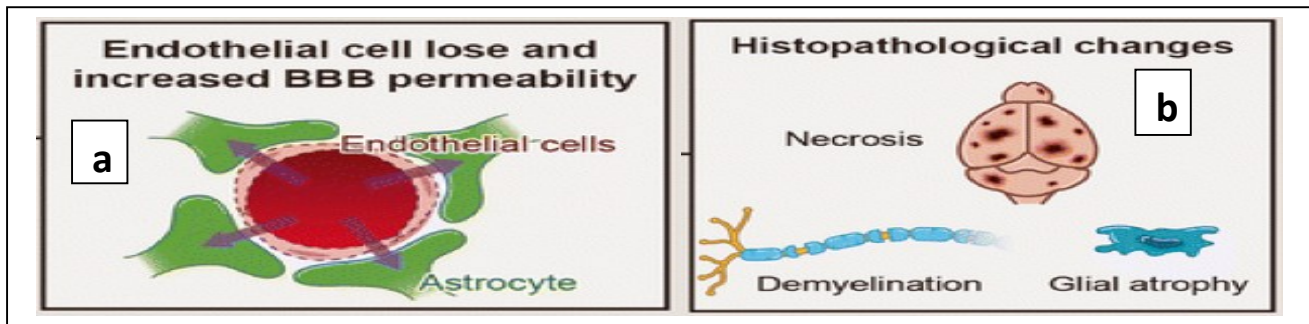


Figure 10 : physiopathologie de la radionécrose cérébrale :

a : Cause vasculaire = effet prédominant : Mort des cellules endothéliales $\Rightarrow$ perméabilité capillaire $\Rightarrow$ accumulation du transsudat dans l'espace interstitiel $\Rightarrow$ œdème vasogénique
Nécrose pariétale avec thrombi $\Rightarrow$ Ischémie de perfusion

b : Cause parenchymateuse : Destruction des oligodendrocytes $\Rightarrow$ Demyélinisation

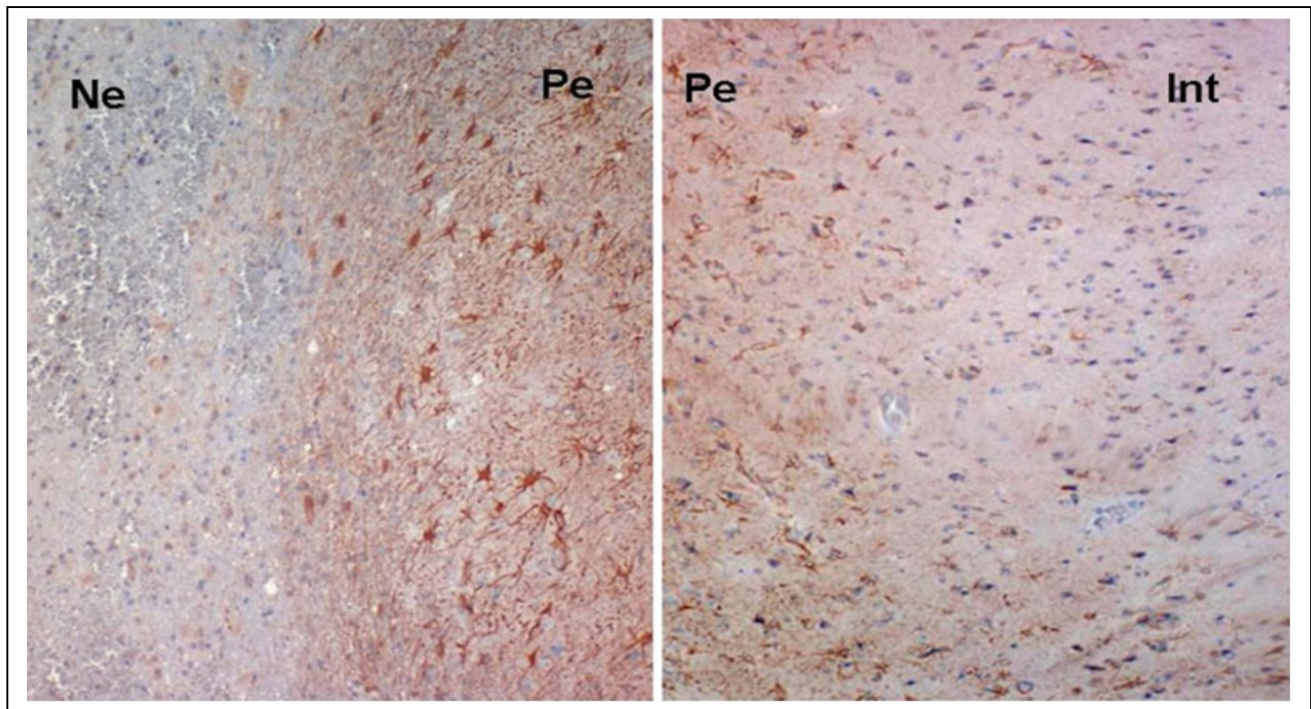


Figure 11 : Implication du VEGF et du facteur HIF1 α : hypoxie $\Rightarrow$ HIF1 α $\Rightarrow$ VEGF $\Rightarrow$ perméabilité vasculaire $\Rightarrow$ œdème

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

La radionécrose peut apparaître plusieurs semaines, plusieurs mois, voire plusieurs années après l'irradiation cérébrale. Le cas le plus tardif a été décrit dix-neuf ans après l'irradiation, mais 80 % des cas surviennent dans les trois ans [183].

Son incidence après irradiation en conditions stéréotaxiques varie de 7 % à 24 % [184]. (tableau 3)

Certains auteurs ont défini la radionécrose comme une régression du volume sanguin cérébral régional (regional cerebral blood volume [rCBV]) ou une diminution de l'hypermétabolisme au TEP-FDG [185]. La radionécrose peut régresser spontanément, néanmoins elle peut causer des séquelles neurologiques encas d'œdème avec effet de masse chronique .

Tableau 3 : incidence de la radionécrose cérébrale selon les séries

Etude	SRS ou SBRT	Dose/f	N	Suivi médian (mois)	ATCD d'EIT	%RN
Minniti	SBRT post op	27 Gy/3f	101	12	Non	9% 7% à 1 an 16% à 2 ans
Ahmed	SBRT post op	20-30 Gy/5f	65	8,5	Non	1,5%
Minniti	SRS	15-20 Gy	206	9,4	Non	24%
Rajakesari	SBRT	25 Gy/5f	70	13,5	57%	4% sympto
Nichol	SBRT	47,5 Gy/5f	60	30,5	Non	25% (méta profondes) 12% (superf) 13% à 3 ans RN sympto

1. Facteurs de risque de radionécrose cérébrale

2.1. Facteurs liés au traitement

Les principaux facteurs sont la dose totale , l'importance du volume d'irradiation , la taille de lésion initiale irradiée et le volume de cerveau sain recevant une dose spécifique [186–187 188], le nombre d'isocentres utilisé pour irradier la lésion a également été décrit [189]. Ce dernier facteur semble plus pertinent pour les irradiations avec des collimateurs additionnels ou le GammaKnife® que pour les appareils de radiothérapie dotés d'un collimateur micro multi lames, principalement du fait de l'effet d'overlapping de l'utilisation des collimateurs circulaires.

D'autres facteurs sont plus controversés à savoir le fractionnement , le site anatomique (profond vs cortex) , le type histologique , les antécédents d'encéphale in toto , la ré-irradiation d'une même lésion ,le traitement systémique concomitant , et l'existence de facteur de risque vasculaire (diabète, HTA, maladie systémique) [186–187–188]

Les premiers à avoir établi le lien entre le volume irradié, la dose administrée et le risque de radionécrose ont été Kjelberget al. et Flickinger et al. dans le cadre d'une irradiation en conditions stéréotaxiques des malformations artério-veineuses [190–191].

Les principaux facteurs prédictifs de la survenue d'une radionécrose étaient : les volumes cérébraux sains qui reçoivent au moins 10 Gy ou 12 Gy (V10 Gy et V12 Gy) [192]. Selon les études ,le risque de radionécrose est augmenté pour un V10 Gy supérieur à 7,8 à 10,5 cm³ et un V12 Gy supérieur

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

à 8,5 cm³[191 –193–194]. Le V12 Gy n'est cependant pas retenu comme facteur de risque de radionécrose dans l'ensemble des études [195–196].

Ces facteurs ont été initialement mis en évidence pour des irradiations mono fractionnées. En tri fractionnement, le risque de radionécrose à un an est estimé pour le volume recevant 21 Gy (V21 Gy) à 14 % s'il est supérieur à 20,9 cm³ contre 4 % s'il est inférieur à 20,9 cm³ [197 198] ,et en penta fractionnement : si le volume recevant 28,8 Gy (V28,8 Gy) est de moins de 3 cm³, seuls des œdèmes symptomatiques ont été décrits, alors que si le V28,8 Gy est de plus de 7 cm³, une nécrose est observée [199].La chimiothérapie concomitante semble aggraver le risque de radionécrose, ainsi, dans une cohorte de 426 patients, Ruben et al. ont retrouvé un odds ratio de 7,85 chez les patients ayant reçus une chimiothérapie concomitante, suggérant une augmentation significative du risque de radionécrose [200].

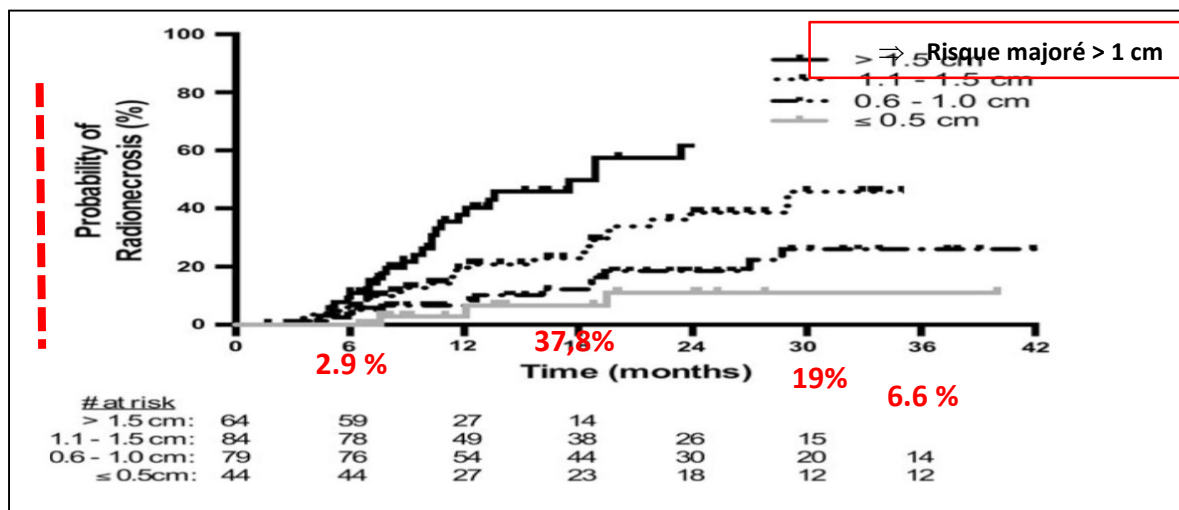


Figure 12 : probabilité du risque de radionécrose cérébrale en fonction de la taille de la lésion irradiée

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

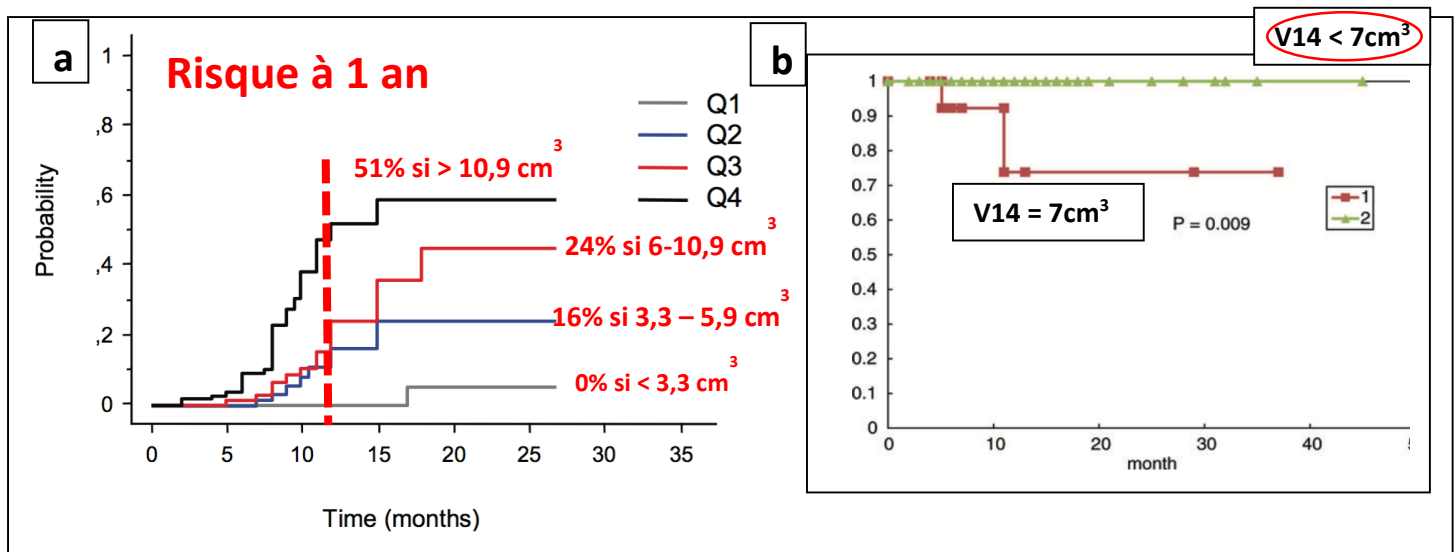


Figure 13 : Importance du volume sain cérébrale irradié : probabilité du risque radionécrose selon la V12 (a) et la V14 (b)

2.2. Facteurs liés au patient

Le sexe masculin, le diabète, un âge élevé ont parfois été décrit dans des études rétrospectives mais semblent plus anecdotiques même s'il est possible que ceux-ci agissent sur la qualité de la vascularisation cérébrale et soient des facteurs confondants de la dose reçue par ces mêmes vaisseaux. [188–201].

La ré-irradiation d'une même lésion en conditions stéréotaxiques est un facteur de risque de radionécrose, il en est de même pour les cas de patients qui ont reçu une irradiation de l'encéphale en totalité [202].

La localisation de la métastase est un facteur dont les données actuelles divergent. Korytko et al. Ont montré que la localisation de la cible ne permettait pas de prédire le taux de radionécrose, mais le caractère symptomatique ou non de celle-ci, avec un taux de radionécrose symptomatique augmenté pour les lésions temporales et occipitales [203], ce

qui n'était pas retrouvé dans les études de Minniti et al. et de Blonigen [204–205]. Dans le cadre des malformations artério-veineuses, Flickinger et al. ont défini le score PIE (post-radiosurgery injury expression) consistant à pondérer chacune des localisations cérébrales par un facteur.

Ce score, allant de 1 à 4, a été construit après évaluation du risque relatif de séquelle après radiochirurgie en fonction de chaque localisation. Le risque de radionécrose symptomatique était augmenté d'un facteur 3,4 lorsque le score PIE augmentait d'un point. Les localisations les plus à risque étaient le pont, le corps calleux, le thalamus et les localisations intraventriculaire [206–207]. Selon Ohtakara et al., il semblerait que la localisation en profondeur par rapport à la surface corticale serait un facteur prédictif de la survenue de radionécrose cérébrale chez les patients ayant auparavant bénéficié d'une irradiation de l'encéphale en totalité. Cela serait expliqué, d'une part, par le fait que le parenchyme cérébral sain autour d'une lésion profonde est quantitativement plus important, et est donc plus exposé aux faibles doses qu'une lésion superficielle. D'autre part, la microvascularisation est différente, avec un flux sanguin cérébral moindre dans la substance blanche que dans la substance grise [208]

2. Imageries utilisées dans le diagnostic différentiel : principe de fonctionnement, aspects observés

2.3. IRM : technique classique

L'IRM cérébrale est actuellement l'examen de référence dans le suivi après irradiation de métastases cérébrales. Les aspects que l'on peut observer sont : l'évolution de la taille, l'apparition d'une prise de contraste, d'un œdème vasogénique avec potentiellement un effet de masse. Les métastases cérébrales se présentent habituellement sous forme d'une lésion bien limitée, en hyposignal T1, hypersignal T2, et se réhaussent de manière nodulaire ou annulaire après injection de produit de contraste en raison d'une nécrose centrale fréquente [209] Kumar et al. ont décrit deux aspects : le « gruyère» (Swiss cheese Figure 13 (a)), correspondant à de vastes régions prenant le contraste parsemées de plages nécrotiques, et les « bulles de savon» (soap bubble Figure 14(b)), correspondant à des prises de contraste hétérogènes autour d'un noyau nécrotique [210]. Ces aspects sont tout à fait aspécifiques et ne permettent en aucun cas d'établir le diagnostic différentiel entre une radionécrose cérébrale et une rechute tumorale. Ces deux diagnostics ont également en commun leur localisation, à l'intérieur ou à proximité du site irradié.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

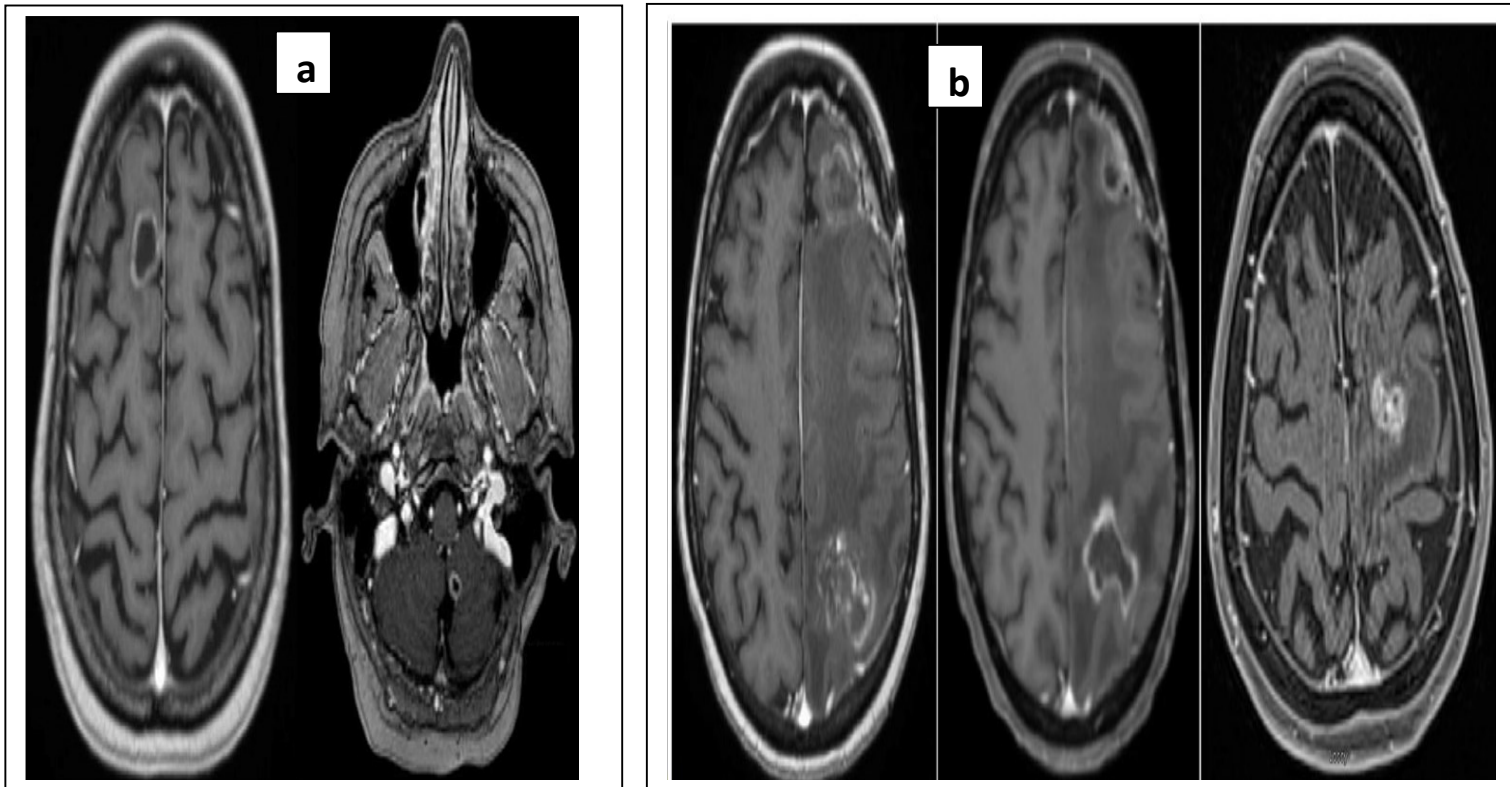


Figure 14 : **(a)** : Imagerie d'une métastase de type « bulle de savon » (soap bubble), correspondant à des prises de Contraste hétérogènes autour d'un noyau nécrotique . **(b)** : Imagerie d'une métastase de type « gruyère » (Swiss cheese), correspondant à de vastes régions prenant le contraste parsemées de plages nécrotiques.

2.4. « T1/T2 mismatch »

Il s'agit d'étudier la correspondance entre le bord d'un nodule en pondération T2 avec le bord de la lésion prenant le contraste en T1. Un «mismatch T1/T2 », correspondant à un large volume en T2 par rapport à la prise de contraste en T1, permettrait de faire le diagnostic de radionécrose avec une sensibilité de 83,3 % et une spécificité de 91,2 % [211]. (Figure 15)

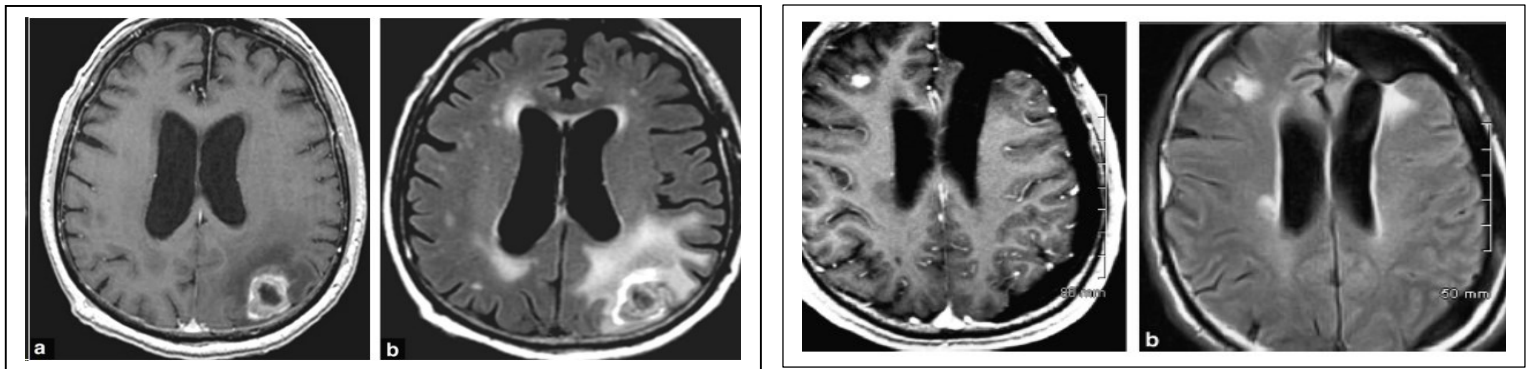


Figure 15 : A- Poursuite évolutive d'une métastase. Coupes axiales T1 (a) et T2 Flair (b) après injection d'un chélate de gadolinium. Bonne corrélation entre les limites lésionnelles observées en T1 après injection et en T2 (absence de « mismatch T1/T2 »). Important oedème périlésionnel sur la série pondérée en T2.

Figure 15 : B Radionécrose : Coupes axiales T1 (a) et T2 Flair (b) après injection d'un chélate de gadolinium. : Mauvaise corrélation entre les limites lésionnelles observées en T1 après injection et e T2 (« mismatch T1/T2 »). Important oedème périlésionnel sur la série pondérée en T2.

2.5. Lesion quotient (LQ) : rapport des aires maximales en T2 sur T1

Quand un nodule bien délimité est visible en pondération T2, il s'agit de comparer l'aire de sa section transversale maximale à celle de la lésion prenant le contraste (délinéée sur les séquences en pondération T1 après injection de gadolinium), c'est-à-dire que l'aire de la section transversale maximale du nodule en T2 est divisée par l'aire de la section transversale maximale du nodule en T1 : ce rapport est appelé le lesion quotient (LQ). Dans l'étude de Dequesada et al., les résultats obtenus grâce à l'imagerie ont été confirmés histologiquement après résection chirurgicale des lésions. Un LQ d'au moins

0,6 était retrouvé dans les rechutes tumorales, alors qu'un LQ inférieur ou égal à 0,3 orientait plus vers une radionécrose. Entre 0,3 et 0,6, l'association d'un résidu tumoral et de la nécrose était le plus probable. En utilisant un LQ supérieur à 0,3, la valeur prédictive négative était de 96 % (c'est-à-dire : absence de radionécrose si le LQ était supérieur à 0,3), la sensibilité de 80 % et la spécificité de 96 %.

Biologiquement, on peut effectivement s'attendre à avoir plus d'œdème dans la radionécrose, dans la mesure où un phénomène inflammatoire l'accompagne [212]. Néanmoins, des résultats moins prometteurs étaient retrouvés par une autre équipe, avec une sensibilité de 8 % et une spécificité de 91 % [213].

2.6. Rapport du volume en T2 sur T1

Il s'agit du rapport entre le volume de l'hypersignal en pondération T2 (œdème) sur le volume de la lésion prenant le contraste en pondération T1 après injection de gadolinium.

Le rapport œdème/lésion de moins de 10 permettrait de diagnostiquer une récurrence tumorale avec une valeur prédictive positive de 92 % [214].

3. IRM dynamique

3.1. IRM de perfusion

Cette imagerie est basée sur la détection du volume sanguin cérébral dans la région étudiée.

La principale controverse réside dans le choix de la région d'intérêt (region of interest [ROI]) pour laquelle le volume sanguin cérébral régional est calculé. Il s'agit du rapport entre l'intensité du signal dans la zone d'intérêt

prenant le contraste et l'intensité du signal dans le tissu cérébral normal(adjacent ou controlatéral). Une autre méthode proposée serait de comparer un voxel donné, non pas avec le voxel controlatéral, mais avec celui de l'IRM de perfusion précédant le traitement [215]. Certains utilisent comme région d'intérêt la zone lésionnelle en pondération T2* avec injection de produit de contraste, d'autres en pondération T1 après injection de produit de contraste.

Lors de la prolifération tumorale, la néoangiogénèse permet l'apport à la tumeur des nutriments dont elle a besoin pour croître. Ainsi, une augmentation du volume sanguin cérébral au sein de la tumeur est constatée, et à l'inverse, une diminution dans les zones de nécrose.(Figure 16)

Les avantages sont que le temps d'acquisition est court et l'interprétation est simple, surtout lorsque l'on dispose d'un logiciel permettant d'obtenir une cartographie couleur. Aprile et al. ont utilisé une IRM de 1.5 T et un produit de contraste à 0,26 mmol/kg pour définir une courbe signal/temps, permettant de réaliser une cartographie « pixel par pixel » des paramètres vasculaires [216]. Ils ont utilisé les résultats d'une précédente étude qui retrouvait concluait que tous les patients qui avaient un volume sanguin cérébral régional inférieur à 0,6 étaient atteints d'une radionécrose.

Cependant , une valeur au-delà de ce seuil ne peut exclure le diagnostic de radionécrose. Seulement la moitié des récives tumorales avaient un volume sanguin cérébral régional supérieur ou égal à 2,6 [217].

Selon les études le seuil utilisé pour le volume sanguin cérébral régional varie.

Certains recommandent d'utiliser un seuil de 1,85 à 2 : une lésion dont le volume sanguin cérébral régional serait supérieur à 1,85 (comparé au volume sanguin de la substance grise) ou supérieur à 2 (comparé au volume sanguin de la substance blanche) serait suspecte de récurrence [218]. Il est à noter, à titre indicatif, que dans le cadre des tumeurs cérébrales primitives, les volumes sanguins des tumeurs, confirmées histologiquement, étaient très variables, allant même bien au-delà de 2 [219].

Mitsuya et al. ont choisi la valeur seuil de 2,1 ; au-delà de laquelle la lésion est considérée comme tumorale, et les auteurs ont obtenu une sensibilité de 100 % et une spécificité de 95,2 %. Dans 98,9 % des cas, l'IRM de perfusion a permis d'éliminer la présence d'un résidu ou d'une récurrence tumorale, même en présence d'une radionécrose ou d'un saignement postopératoire. Cependant, seulement deux lésions ont été confirmées histologiquement. La principale difficulté rencontrée était de définir la nature d'une lésion lorsque celle-ci était située près de vaisseaux normaux ou du cortex (la substance grise étant plus vascularisée que la substance blanche), surtout pour les lésions de petite taille car la vascularisation est proportionnelle à la taille de la lésion [220].

Essig et al. affirmaient que la réalisation d'une IRM de perfusion avant l'irradiation ne permettrait pas de prédire un risque de radionécrose, mais qu'une diminution du volume sanguin cérébral régional à 6 semaines après l'irradiation permettrait de prédire une réponse à la radiothérapie avec une sensibilité supérieure à 90 % [221]. Les agents de contraste habituellement utilisés sont à base de gadolinium. Une mesure précise du volume sanguin

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

cérébral régional repose sur la localisation intra-artérielle du produit de contraste. Le problème rencontré est que, du fait de la rupture de la barrière hématoencéphalique secondaire à la tumeur maligne et à l'irradiation, le gadolinium diffuse rapidement dans le milieu extravasculaire, ce qui peut fausser la mesure du volume sanguin cérébral régional ; ce volume est mesuré avec un niveau faible du fait de l'extravasation du gadolinium.

Une voie de recherche prometteuse serait d'utiliser un produit de contraste possédant une accumulation sanguine plus importante et plus longue, tel que leférumoxytol [222]. Une autre mesure proposée est celle du relative peak height (rPH) qui se calcule comme la différence entre l'intensité du signal avant injection de produit de contraste et l'intensité minimale du signal.

Une valeur du rPH supérieure à 1,38 permet de diagnostiquer une rechute tumorale.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

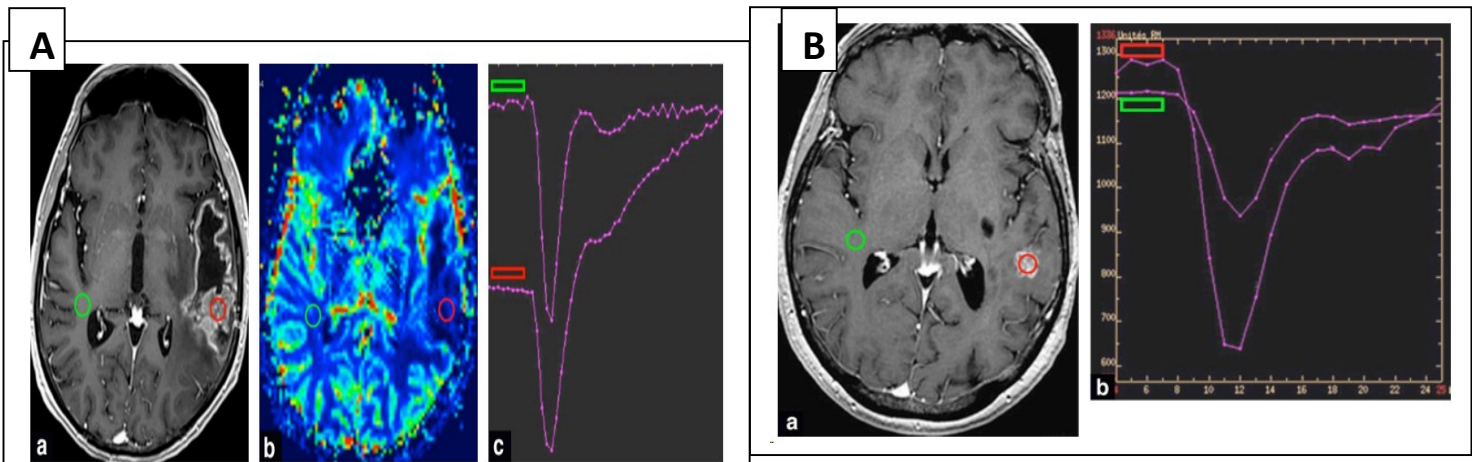


Figure 16 : A- Radionécrose : courbe de premier passage d'un chélate de gadolinium. Métastase cérébrale gauche traité par chirurgie puis SBRT .IRM de contrôle réalisée 3 mois après le début de la RT. Apparition d'une vaste nécrose lésionnelle et de nouvelles prises de contraste. Les paramètres de la courbe ($rVSC = 0,9$; $PRS = 100$; $rHP = 0,72$) sont en faveur d'une radionécrose confirmée par la régression secondaire des prises de contraste.
B- Récidive d'une métastase cérébrale droite : courbe de premier passage d'un chélate de gadolinium. Apparition d'une prise de contraste nodulaire . Les paramètres de la courbe ($rVSC = 0,9$; $PRS = 0,66$; $rHP = 2,3$) révèlent la néo angiogenèse tumorale.

3.2. IRM de diffusion

L'IRM de diffusion est la mesure dans un pixel du mouvement des molécules d'eau, sous forme de coefficient de diffusion apparente. Si la densité cellulaire est augmentée, notamment en présence d'une tumeur, l'espace intercellulaire est diminué et donc les molécules d'eau sont moins mobiles et on note une diminution du coefficient de diffusion apparente. Au contraire, en cas de nécrose, les molécules se meuvent plus et une augmentation du coefficient de diffusion apparente est retrouvée. (Figure 17)

La réalisation concomitante d'une spectro-RMN avec une IRM de diffusion avec mesure du coefficient de diffusion apparente ne permet pas d'améliorer la fiabilité des résultats [223]. Néanmoins, le rapport entre le coefficient de diffusion apparente de la lésion prenant le contraste sur celui du

tissu normal controlatéral améliore significativement la capacité à établir un diagnostic fiable [224].

3.3. Spectro-IRM

L'IRM standard étudie principalement les protons de l'eau et de la graisse. En spectro-IRM, le signal de l'eau et de la graisse est supprimé pour ne laisser que les protons des métabolites pertinents. Un métabolite est ce qui résulte de la transformation par l'organisme lors de processus physiologiques ou pathologiques des cellules. Le but est de déterminer la quantité de chaque métabolite dans un voxel donné. Chaque métabolite a un champ magnétique propre et donc sa propre fréquence de résonance, responsable du déplacement chimique de chaque métabolite. Un spectre de fréquence est obtenu selon la concentration du métabolite dans le voxel étudié. Cet examen est réalisable en routine ; sa durée est de 15 à 30 minutes. Il a un bon rapport signal/bruit ainsi qu'une bonne résolution. Il ne peut s'envisager que de manière couplée à une IRM classique.

Le voxel d'intérêt, choisi par le radiologue, est centré sur la région qui prend le contraste ou aux parties les plus hétérogènes de la lésion, qui correspondent aux zones les plus suspectes. Les spectres de meilleure qualité sont obtenus lorsque la zone d'intérêt est éloignée de la base du crâne, des sinus et des hémorragies. Les modifications de temps de relaxation induites par le gadolinium n'ont que peu d'incidence sur l'aspect des spectres et ne modifieront pas l'interprétation des résultats.

À titre de comparaison, le spectre d'un voxel de référence représentatif du cerveau sain est analysé : celui-ci peut être situé en miroir en cas de lésion

unilatérale, afin que la nature histologique de la région soit la plus proche de celle où se développe la lésion [225]. La composition chimique et métabolique retrouvée dans le tissu cérébral normal est la choline, la créatine, les lactates, les lipides et le N-acétyl-aspartate(NAA). Le NAA est présent uniquement dans les neurones : il diminue en cas de souffrance ou de mort neuronale. Cette mortalité est mesurable bien avant qu'une anomalie morphologique soit visualisée à l'IRM. La créatine est le témoin du métabolisme global et de l'indice de cellularité, elle peut être normale ou diminuée en cas de tumeur. La choline est impliquée dans le métabolisme des membranes cellulaires : elle augmente entre autre en cas de tumeur, du fait de la prolifération des cellules cancéreuses. Inversement, en cas de nécrose cellulaire, le taux de choline apparaît diminué [226-227-228].

Les rapports choline/créatine et choline/NAA ont été décrits comme étant en faveur d'une rechute tumorale lorsqu'ils étaient élevés. La difficulté réside dans la définition des valeurs seuils, qui varie selon les études.

Une étude rétrospective a montré que lorsque les rapports choline/NAA et choline/créatine étaient supérieurs à 1,8, la lésion était plus probablement une récurrence tumorale.

En réalisant ces deux rapports conjointement, il était possible de diagnostiquer 27 rechutes tumorales sur 28. Celle qui n'avait pas pu être diagnostiquée de cette manière a été incorrectement classée probablement à cause des artefacts liés à la proximité de structures osseuses et aériennes [229]. D'autres auteurs ont décrit le rapport choline/NAA supérieur à 1 comme étant significativement en faveur d'une rechute tumorale [230]. En utilisant un

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

seuil choline/créatine supérieur à 2,8 sur l'ensemble de la lésion (prise de contraste annulaire mais également le centre ne prenant pas le contraste), la valeur prédictive positive était de 88,9 % lorsqu'il s'agissait de prédire le caractère tumoral métastatique de la lésion. Au contraire, si la valeur était inférieure au seuil de 2,48, la valeur prédictive positive pour le diagnostic de la radionécrose cérébrale était de 71,4 %[231]. Les lactates n'apparaissent qu'en cas de métabolisme anaérobie (ischémie) et les lipides traduisent la présence d'une nécrose cellulaire (ischémie ou tumeur de haut grade) [227–228].

Le principal problème soulevé est que la spectro-IRM permet de diagnostiquer les cas de pure nécrose ou de pure tumeur, mais il est difficile d'obtenir un diagnostic fiable dans les cas mixtes. La sensibilité et la spécificité varient alors respectivement de 85 à 95 % et de 74 à 100 % [232].

La sensibilité et la spécificité sont inférieures à celles de la TEP-scanographie pour les lésions de grande taille car il est impossible d'étudier la lésion dans sa totalité.

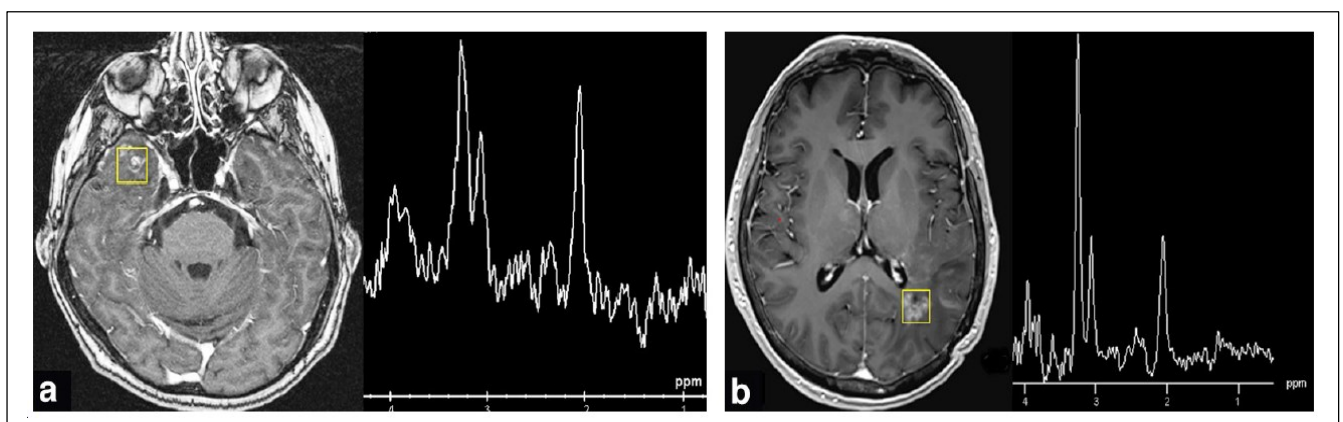


Figure 17 : a radionécrose temporale après irradiation encéphalique: ratio Cho/NAA à 1,15
b récurrence tumorale : ratio Cho/NAA à 2,3

3.4. TEP-scanographie

La TEP-scanographie au fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18 (18F)-FDG repose sur l'administration et la détection d'un traceur dérivé du glucose, couplé à une molécule de fluor 18. L'examen a pour but de visualiser les organes accumulant de façon excessive le traceur, ce qui traduit une consommation trop importante de glucose. Habituellement la consommation cellulaire en glucose est augmentée au niveau des cellules tumorales, infectieuses, inflammatoires, du muscle cardiaque et du cerveau, ou encore en cas de crise d'épilepsie. Ces nombreuses causes d'hypermétabolisme glucidique sont à l'origine d'un nombre conséquent de faux positifs.

Au contraire, la consommation de glucose est diminuée dans les cellules nécrosées [233]. Dans le cadre du diagnostic différentiel entre radionécrose et tumeur, cet examen a une sensibilité de l'ordre de 73 à 86 % et une spécificité de l'ordre de 22 à 94 % [234]. La réalisation conjointe d'une IRM cérébrale permet d'augmenter la sensibilité [235]. Il persiste néanmoins de nombreux faux négatifs rendant difficile un diagnostic basé uniquement sur cet examen, notamment si la lésion est de petite taille [236]. Par ailleurs, dans les 6 mois suivant une irradiation, la forte concentration en cellules inflammatoires est responsable de faux positifs.

Le (18F)-fluorodihydroxyphénylalanine (Fdopa) a également été étudié dans le diagnostic différentiel entre la radionécrose et la rechute tumorale. Le rapport maximum standard uptake value(SUVmax) tumoral sur le SUV du striatum normal permettrait, lorsqu'il est supérieur à 1, de diagnostiquer une rechute tumorale avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 95 %

[237]. D'autres traceurs sont à l'étude, tels que la (18F)-fluoroéthyl-L-tyrosine (Fet) et la (18F)-fluorocholine, mais le manque d'accès rend difficile leur utilisation en pratique courante. Les premiers résultats chez le rat semblent encourageants pour la fluorocholine [238]. La (11C)-méthionine a également été évaluée et les résultats sont prometteurs. La TEP à la (11C)-méthionine n'a pas été étudiée dans le cadre des métastases cérébrales, bien qu'elle a été décrite comme prometteuse dans le cas d'un oligodendrogliome [239]. Le ratio L/Nmean, correspondant au rapport de l'hypermétabolisme lésionnel sur la SUV moyenne de la substance grise du lobe frontal controlatéral, permettrait de diagnostiquer une rechute lorsqu'il est supérieur à 1,41, dans le cadre de métastases cérébrales, avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 75 à 100 % [240]. La réalisation d'une acquisition au temps tardif (quatre heures après injection), en plus du temps précoce (30 minutes), permettrait d'augmenter la sensibilité de 57 % à 93 %, avec une spécificité similaire de 93%.

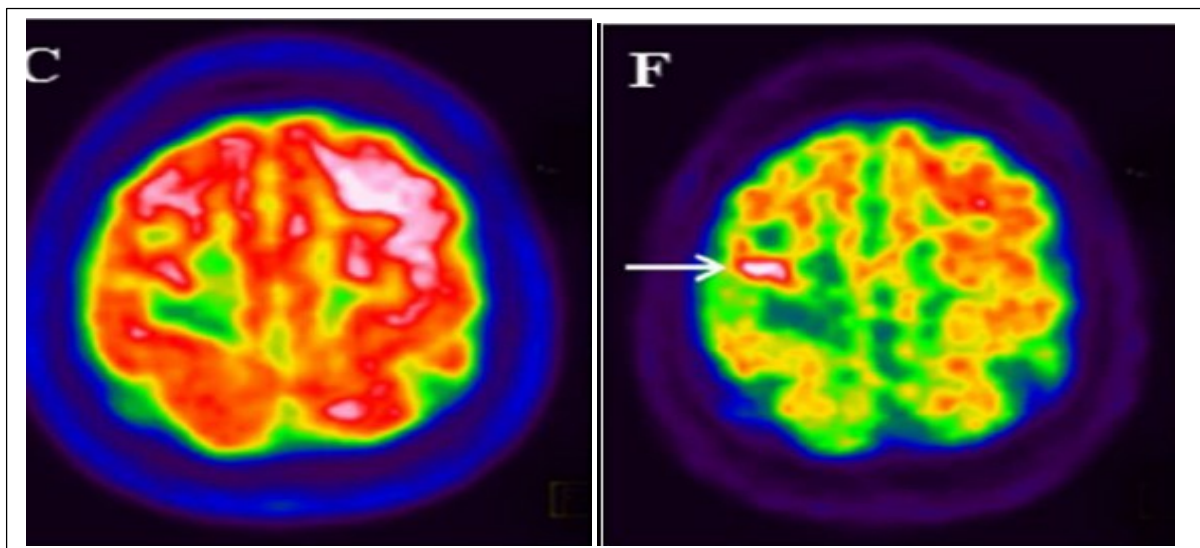


Figure 18 : Acquisition TEP 18F-FDG précoce (C) montre une discrète hyperfixation de la lésion frontale droite se renforçant nettement au temps tardif (flèche) (F)

3.5. SPECT au chlorure de thallium

Dans une petite étude japonaise portant sur 12 patients, l'ensemble des lésions de radionécrose avaient un faible signal en tomographie d'émission monophotonique au thallium (^{201}Tl -single photon emission computed tomography [SPECT]), alors que trois récidives tumorales sur quatre avaient un hypersignal [241]. Cependant, des cas cliniques rapportent des résultats discordants. Une hyperfixation ne peut pas exclure une radionécrose [242]. Une autre étude portant sur 19 patients ne retrouvait pas de différence significative en termes de sensibilité et de spécificité par rapport à la TEP-scanographie et recommandait de réaliser en priorité la tomographie d'émission monophotonique compte tenu de son moindre coût [243].

La sensibilité et la spécificité de la tomographie d'émission monophotonique après irradiation en conditions stéréotaxiques seraient respectivement de 92 % et de 67 %. Un rapport tumeur/scalp supérieur à 2 permettrait de diagnostiquer une récidive tumorale avec une valeur prédictive positive de 92 %. Cela consistait à définir comme région d'intérêt la lésion hyper-métabolique (ou la lésion prenant le contraste à l'IRM si aucun hypermétabolisme n'était présent sur la tomographie d'émission monophotonique) et à faire le rapport avec la région du scalp controlatéral la plus hypermétabolique [242]. Une étude portant sur un échantillon plus large est néanmoins nécessaire pour en tirer des conclusions.

L'analyse de l'index TI a également été proposée, pouvant diagnostiquer avec une sensibilité de 91 % la présence d'une rechute tumorale s'il est

supérieur à 5. Cela consistait à comparer l'hyperfixation de thallium dans la zone traitée à une région d'intérêt controlatérale.

Néanmoins, la valeur de cet index peut être diminuée par la corticothérapie [244]. Une synthèse des publications les plus pertinentes utilisant différents examens d'imagerie pour différencier la radionécrose de la reprise évolutive est présentée dans le Tableau 4

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Tableau 4 : Synthèse des publications les plus pertinentes utilisant différents examens d'imagerie pour différencier la radionécrose de la reprise évolutive après une radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales

Examen	Etude	Critère	Seuil	Nombre de patient	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive %	Valeur prédictive négative %
IRM	Kano et al 2010	T1/T2 matching	Matching : tumeur	68	83.3	91.2	-	-
	Dequesada et al 2008	Lesion quotient	>3=tumeur	619	80	96	80	96
	Stockham et al 2012	Lesion quotient	>0.6=tumeur	1202	59	41	62	39
	Leeman et al 2013	Volume œdème	<10=tumeur	49	63	85	92	46
IRM de perfusion	Sugahara et al 2000	Volume sanguin cérébral régional normalisé	>1	20	50	90	-	-
	Hoefnagels et al 2009	Volume sanguin cérébral régional maximal	>2 (comparaison à la substance blanche)	31	85	92.9	-	-
	Hu et al 2009	Volume sanguin cérébral régional maximal	>0.71	13	91.7	100	-	-
	Mitsuya et al 2010	Volume sanguin cérébral régional	>2.1	27	100	95.2	-	-
Spectro-IRM	Barajas et al 2009	rPH	>0.38	57	89	81	-	-
	Webright et al 2005	Choline /NAA et Choline/créatinine	>1.8	29	96	100	-	-
	Butzen et al 2000	Choline /NAA et Choline/créatinine	>1	99	79	77	-	-
	Kimura et al 2001	Choline /NAA et Choline/créatinine	>2.48	45	-	-	88.9 Métastase	-

Dr. LAHMAR soukayna	108
---------------------	-----

CHAPITRE IV : RÉ IRRADIATION ET DOSIMÉTRIE

I. Contraintes de dose et dose maximale tolérée

Les contraintes de dose en radiothérapie en conditions stéréotaxiques sont définies dans les recommandations pour la pratique de la radiothérapie externe et de la curiethérapie (RECORAD) et dans les quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC) et se sont intéressés notamment au tronc cérébral et au volume d'encéphale sain irradié [245–246]. L'étude du radiation therapy oncology group (RTOG) 90–05 de Shaw et al. a inclus 156 patients traités par irradiation en conditions stéréotaxiques non fractionnée pour une tumeur cérébrale primitive (36 %) ou des métastases cérébrales (64 %) en récurrence après irradiation partielle ou totale fractionnée de l'encéphale [247]. Les doses maximales tolérées étaient respectivement de 24 Gy, 18 Gy et 15 Gy pour les tumeurs de grand axe inférieur ou égal respectivement de 20 mm, 21 à 30 mm et 31 à 40 mm.

Vingt-deux pour cent des patients ont souffert de toxicité neurologique inacceptable, celles-ci étaient plus fréquentes lorsque la tumeur était de grande taille, que la dose était élevée et que l'indice de Karnofsky initial était élevé avec respectivement $p = 0,054$, $0,007$ et $0,055$. 3.2

1. Équivalence de dose lors d'une réirradiation,

Le calcul des équivalences de dose est extrêmement complexe de par la variation de la dose prescrite entre plusieurs métastases de tailles différentes traitées durant une même session de radiothérapie en conditions stéréotaxiques, la variation du nombre de fractions, et la multitude de volumes irradiés (réirradiation stricte d'une métastase déjà préalablement irradiés et en

récidive locale et/ou réirradiation cérébrale pour une récidive locorégionale) [248].

2. Red shell

Yang et al. ont défini le concept de red shell correspondant à la zone de tissus en périphérie du volume cible anatomoclinique (CTV) qui reçoit des doses d'irradiation susceptibles de causer des lésions. Le red shell est divisé en une zone interne située entre le CTV et le volume cible prévisionnel (PTV) recevant la dose prescrite, ainsi qu'une zone externe située entre le PTV et l'isodose x % recevant une dose entre la dose prescrite et la dose tolérée par le tissu sain.

Plus le gradient de dose est important, plus le red shell externe est mince. Plus la dose prescrite est élevée, plus le red shell externe sera large [249].

3. Dosimétrie et radionécrose

McKay et al. ont étudié les dossiers de 32 patients traités par une deuxième session de radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour des métastases cérébrales récidivantes [250].

Les doses médianes étaient de 20 Gy (12-24) en une séance lors de la première irradiation et de 20 Gy (14-22) en une séance lors de la réirradiation.

L'intervalle libre médian entre les deux irradiations en conditions stéréotaxiques était de 19 mois (2-98). Le taux de contrôle local à un an était de 79 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 67 %-94 %), le taux de survie global à un an était de 70 % (IC95 % : 57 %-88 %). Onze patients ont été atteints

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

de la radio nécrose symptomatique, en moyenne huit mois après la réirradiation en conditions stéréotaxiques .Le volume recevant une dose cumulée de 40 Gy était associé avec un risque de radionécrose de respectivement 10 %, 20 % et 50 % pour des volumes de 0,28 cm³(IC95 % ; 3 %-28 %), 0,76 cm³(IC95 % ; 9 %-39 %) et 1,60 cm³(IC95 % ;26 %-74 %).

Le V40Gy (VxGy : volume recevant x Gy et plus) avait été calculée par sommation des doses physiques absolues sur les plans de dosimétrie. Minniti et al. ont étudié les dossiers de 43 patients traités par radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour des métastases cérébrales en récidence après une première irradiation [251]. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement en trois fractions, délivrant 24 Gy lorsque la métastase était de taille inférieure à 2 cm (46 %), ou 21 Gy lorsqu'elle était de taille supérieure à 2 cm (54 %). L'intervalle médian entre les deux irradiations en stéréotaxiques était de 17 mois (6-56). Les taux de survie globale à un an et à deux ans après la deuxième radiothérapie en conditions stéréotaxiques étaient respectivement de 37 %et 20 %.

Les taux de contrôle local à un an et à deux ans après la deuxième radiothérapie en conditions stéréotaxiques étaient respectivement de 70 % et 60 %. Dix-neuf pour cent des lésions ont présenté une radionécrose ; le risque de radionécrose à un an était de 34 %.

En analyse multifactorielle, le seul facteur associé avec un risque de radionécrose était le V18 12Gy du cerveau sain défini comme l'intersection des volumes V_{18Gy} à la deuxième session de radiothérapie en conditions stéréotaxiques et V_{12Gy} de la première (p = 0,02). Un V18 12Gy de plus de 10

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

cm³ était associé à un risque de radionécrose de 53 %, comparativement à 15% quand le $V_{18-12Gy}$ était inférieur à 10 cm³. Ces deux volumes peuvent être des aides pour l'oncologue-radiothérapeute afin d'estimer le risque de radionécrose lors d'une réirradiation en conditions stéréotaxiques. Cependant, ces études présentent des limites par leur caractère rétrospectif, le faible nombre de patients inclus et la diversité des doses et des fractionnements prescrits. Le V_{40Gy} cumulé dans le cerveau sain a été mis en évidence pour des traitements non fractionnés, alors que le $V_{18-12Gy}$ a été démontré pour des traitements trifractionnés. D'autre part, ces volumes ont été calculés par addition de doses physiques absolues, et non de doses équivalentes biologiques. Des contraintes prenant en compte les doses équivalentes biologiques seraient nécessaires afin de pouvoir comparer les traitements entre eux, même lorsque les fractionnements diffèrent.

Inoue et al. ont étudié 145 les dossiers des patients traités par irradiation en conditions stéréotaxiques initiale trifractionnée de 27-30 Gy [252]. Par des calculs d'équivalence de dose, les auteurs ont montré que le $V_{23,1Gy}$ en trois fractions était équivalente au V_{14Gy} délivré en une séance pour le risque de radionécrose. Les mêmes auteurs ont trouvé une dose équivalente de $V_{28,8Gy}$ lorsque le traitement était réalisé en cinq fractions [253].

Aucune étude équivalente n'a été réalisée lors des situations de réirradiation.

**CHAPITRE V : La ré irradiation des métastases
cérébrales : revue de la littérature**

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Le but du traitement des récurrences locales des métastases cérébrales , en particulier ceux déjà irradiées à forte dose, est d'améliorer la qualité de vie du patient en contrôlant la maladie locale tout en minimisant le risque de toxicité importante.[254].

La prise en charge des métastases récurrences métastatiques déjà traitées par radiothérapie est Cependant controversée [254]. Sans traitement, le pronostic est sombre, avec une survie souvent limitée , généralement en raison d'un décès neurologique. [255]

Les options de sauvetage comprennent le traitement systémique, la chirurgie, la radiothérapie ou les soins de support . La chirurgie peut être considérée comme la modalité de sauvetage privilégiée pour obtenir une confirmation histologique de la récurrence et éviter une réirradiation [256–257–258]. Cependant, la chirurgie est difficile si les lésions sont profondément localisées ou dans des zones fonctionnelles [259].

L'IET seule ne permet pas d'obtenir un contrôle local durable avec un risque important de séquelles neurocognitives [260].

Chez ces patients, la chimiothérapie ne donne pas non plus de bons résultats, avec un contrôle local médian de 2 ± 4 mois et OS de 3 ± 7 mois [261–262].

En revanche, plusieurs études ont montré qu' une réirradiation en condition stéréotaxique pouvaient être réalisées avec une très bonne efficacité et tolérabilité pour la prise en charge des nouvelles métastases cérébrales après une première irradiation cérébrale [263–264]

MATÉRIEL ET MÉTHODE

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Une analyse de la littérature des études publiées entre janvier 2014 et mars 2023 concernant la réirradiation des métastases cérébrales a été réalisée à l'aide de la base de données PubMed.

Les mots-clés étaient : « re-irradiation », « brain metastases ».

RÉSULTATS

I. Réirradiation en conditions stéréotaxiques après irradiation de l'encéphale en totalité

En 2012 Maranzano et al ont mené une étude rétrospective , porté sur 59 patients avec 150 métastases cérébrales , réirradiés par SBRT à l'aide d'un accélérateur linéaire [265], l'intervalle médian entre l'IET et la SBRT était de 11 mois et la dose médiane prescrite était de 20 Gy

Une réponse a été obtenue dans 91% des lésions avec un taux de contrôle local à 1 an de $74\pm 4\%$ Une durée de réponse significativement plus longue a été associée à des doses plus élevées (≥ 23 Gy) et à une réponse obtenue après la SBRT (réponse complète et partielle meilleure que la maladie stable). Quatre patients (6 %) ont présenté une radionécrose asymptomatique principalement pour des lésions était plus (taille) et que les doses cumulées dépassaient les valeurs recommandées par le protocole RTOG 90-05.

Dans l'étude de Kurtz et al [266] , l'analyse a porté sur 106 patients dont l'âge médian était de 56,9 ans (32,5 à 82 ans). Une médiane de 2 métastases a été traitée par patient avec une dose médiane de 21 Gy prescrite à l'isodose 50% . Après un suivi médian de 10,5 mois le taux de contrôle était de 82,8 %, 60,1 % et 46,8 % à 6 mois, 1 an et 3 ans, respectivement. La survie sans progression médiane était de 6,2 mois et la SG médiane était de 11,7.

L'âge , le contrôle de la maladie extra crânienne et l'intervalle d'au moins 265 jours entre la RT initiale et la SBRT de rattrapage étaient des facteurs prédictifs de la survie globale .

Huang et al [267] , ont évaluer les résultats cliniques et la toxicité d'une réirradiation en tant que traitement de sauvetage des métastases cérébrales

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

progressives chez 56 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé , dont 39 ont reçu une radiothérapie du cerveau entier (IET) suivie d'une réirradiation par radiochirurgie stéréotaxique (SRS) ; la durée médiane de la survie sans progression (SSP) était de 6,5 mois et la durée de la survie globale (SG) de 11,4 mois.

L'analyse multivariée a révélé qu'une plus longue durée de vie était significativement associée à un score de performance de Karnofsky (KPS) élevé ($P = 0,004$), à une maladie extra crâniennes contrôlées ($P = 0,001$) et à une bonne réponse à la réirradiation ($P = 0,034$).

Dans l'étude de Alexander et al [268] , publiée en 2018 , Soixante-seize patients présentant 166 métastases cérébrales ont fait l'objet d'une étude rétrospective. La dose médiane était de 17-22 Gy en une seule fraction .

La population était homogène en ce qui concerne ses paramètres démographiques. Tous les patients avaient des antécédents d'IET avant la radiochirurgie de sauvetage .

Le SSP était de 13,3 mois (10,4 – 16,2 mois), les taux de contrôle tumoral local et à distance à un an étaient respectivement de 87 % et de 38 % Dix-huit patients ont présenté une toxicité de grade I/II RTOG/EORTC. Aucun facteur de risque lié à la toxicité n'a été identifié.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Tableau 5 : Synthèse des publications qui ont évaluées la réirradiation en conditions stéréotaxiques après irradiation de l'encéphale en totalité

Série	Année	Nombre de patients	Indice de Karnofsky : Médiane %	RPA	Irradiation antérieure : Technique Dose (médiane) Fraction	Intervalle libre (min-max)	Re RCS Dose (médiane) Fraction	Médiane de survie	Contrôle local et cérébral	Complications	Facteurs pronostiques de survie globale, de contrôle local ou de risque de radionécrose
Kurtz et al [21]	2014	106	ECOG 0-1 :82% 2-3 : 17%	I : 37% II :53.8% III :5.7%	IET : 76% RCS : 9% Dose : NC Fraction : NC	8.8 mois (0.9-60.7)	12-24 Gy (21 Gy) 1 fraction	Survie globale : 11.7 mois Survie sans récurrence : 6.2 mois	Contrôle local : 6mois :83% 12mois :60% 36mois :46.8 %	Radionécrose : 8.5%	Survie globale Age Contrôle de la maladie extra-cérébrale Intervalle libre > 8.8mois
Hung et al [22]	2017	56	NC <80 :35.9% >80 :61.4%	NC	IET Dose :30-50Gy (40Gy) 10-25 Fr	11.1 mois (2.5-42.2)	12-25Gy (17Gy) 1Fr (1-5Fr)	Survie globale : 11.4 mois Survie sans récurrence :6.5 mois	NC	Pas de toxicité :31% Grade1-2 :59% Grade4 :0	Survie globale : IK Contrôle de la maladie extra-cérébrale Réponse au traitement Survie sans récurrence : IK
Alexander et al [23]	2018	76	90(60-NC) %	NC	IET Dose :NC Fraction :NC	NC	17-22Gy 1 fraction	Survie globale : 13.3 mois (10.4-16.2)	Contrôle local :87% Contrôle Cérébral :38 %	Grade1-2 :23.7%	-
Maranzano et al [24]	2012	69	100 :54% 90 :36% 80 :7% 70 :3%	NC	IET 30Gy en 10Fr :73% 20Gy en 5Fr :27%	15mois (6-16.9)	10-20Gy 1Fr	Survie globale : 14mois (1-107)	NC	Grade1 :8% Grade3 :0 Radionécrose : 0	-

II. Réirradiation en conditions stéréotaxiques après irradiation en conditions stéréotaxiques

1. Réirradiation après récurrence locale

Treitz études ont étudiés spécifiquement , la réirradiation en condition stéréotaxique pour des métastases déjà irradiés en récurrence ou progression (tableau 6) .

Toutes les études étaient rétrospectives , l'âge médian était de 59 ans (27–88) ; dix études ont rapportés l'état de performance de Karnofsky (KPS), le KPS médian était de 85% , (60–100) , les histologies les plus fréquents étaient le cancer du poumon (38.9%) , le cancer du sein (21.9 %) , le mélanome (21.1%) , et le cancer du rein (7.2%) .

Le diagnostic de récurrence était majoritairement posé sur IRM cérébrale avec injection de gadolinium, seules cinq études ont rapporté une évaluation anatomopathologique des métastases .Dix études ont rapportés une résection chirurgicale possible de certains métastases à tout moment avant la réirradiation stéréotaxique , elle a été réalisée dans 19.4 % des métastases . Le temps médian les deux irradiation a été rapporté dans toutes les études et était de 13 (6–19) mois. Le volume tumoral médian au moment de la réirradiation était de 4,8 (1–40) cc .La dose médiane délivrée à la réirradiation était de 19 Gy (15,5 Gy – 26,5Gy) en 1 (1–3) fraction correspondant à une BED médian de 50,4 Gy (39 Gy –70,6 Gy) avec un $\alpha/\beta = 10$. Une irradiation à fraction unique a été utilisé dans la majorité des cas : 70,7 % (388/549) des métastases .

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Les données pour la SG à 1 an étaient disponibles dans 11 études. La mise en commun de ces résultats a donné une SG à 1 an de 54,2 % (IC à 95 % = 38,9 à 69,1 % , aucun facteur pronostique significatif de survie globale n'a été retrouvé sauf dans l'étude de McKay et al. où la dose reçue lors de la réirradiation était corrélée avec la survie globale .

Le taux de contrôle local à 1 an était de 53,5 à 88,3 % . Six études ont rapporté des facteurs prédictifs significativement associés au contrôle local . Le type de tumeur primaire (mélanome par rapport à d'autres histologies), l'absence d'IET préalable, une taille de tumeur importante à réirradiation , une dose plus faible prescrite, une réponse plus faible à la radiothérapie initiale , un KPS plus faible et l'absence de maladie extra crânienne contrôlée étaient des facteurs associés à un contrôle local moindre (tableau5)

Onze études ont rapporté le taux de radionécrose , le taux cumulé donnant une valeur médiane de 14,3 % , trois études ont rapporté des facteurs de risque significatifs pour la radionécrose , Dans l'étude de Koffer et al., le volume recevant 40 Gy cumulé, le volume tumoral et la dose lors de la réirradiation ont été retrouvés comme facteurs potentiels en analyse univariée . Dans l'étude de Rana et al., la dose et le volume tumoral lors de la première réirradiation apparaissaient comme des facteurs de risque de radionécrose ; une tendance à un taux moindre de radionécrose semblait exister en cas d'utilisation d'un schéma fractionné, d'absence de traitement systémique associé et de EQD2 bas . Dans l'étude de Moreau et al., un volume > 7 cc est associée à un risque plus important de toxicité en analyse univariée .

2. Ré irradiation après une récurrence cérébrale :

Six études rétrospectives se sont intéressées à la réirradiation en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales nouvellement apparues à distance de la localisation déjà irradiée [269–274] , Le nombre de patient inclus dans ces études allait de 42 à 859 patients , dont l'âge médian

était de 54 à 64 ans. La majorité des patients avait un indice de Karnofsky ≥ 80 % ou selon l'ECOG de 0–1 ,

Le temps médian entre deux irradiations était de quatre à dix mois. La survie globale médiane après réirradiation était de 7,4 à 18 mois. Le taux de contrôle local à 1 an était compris entre 84 et 95 %[269–274]. Le taux de contrôle cérébral à 1 an était de 44 %[269]. La réirradiation en conditions stéréotaxiques a permis une amélioration clinique au moins partielle dans 45 à 80 % [269–271]. Le taux de complications variait de 2,9 à 43,9 % [269–273]. Le taux de radionécrose était de 14,2 à 28,3 % [271–274]. Shultz et al. Ont mis en évidence comme facteurs pronostiques de survie globale l'histologie de cancer du sein, le score GPA, l'indice de Karnofsky, la somme des volumes tumoraux et le contrôle du cancer primitif [269]. Les facteurs pronostiques de survie globale dans l'étude de Shen et al. étaient le score de l'ECOG, le contrôle de la maladie extra cérébrale et un intervalle libre entre les 2 irradiations supérieur à six mois [270]. Les facteurs pronostiques dans l'étude de Koiso et al. étaient le sexe féminin, l'IK, la classification RPA, le nombre de métastases ≤ 4 et une dose à la périphérie ≥ 24 Gy [271]. Les facteurs pronostiques dans l'étude de Kotecha et al. étaient le sexe féminin, l'indice de Karnofsky,

l'absence de métastases extra-cérébrales et la récurrence cérébrale à distance > 3 mois [272].

Les facteurs pronostiques dans l'étude de Fritz et al. étaient le score DS-GPA > 2 et le score BMV (BrainMetastasis Velocity) [273].

Le score BMV publié par Farris et al. , il estime le nombre de nouvelles métastases par an, il a été établi sur une analyse de 737 patients traités pour des métastases cérébrales par irradiation en conditions stéréotaxiques sans irradiation de l'encéphale en totalité [275]. Le BMV est directement corrélé à la médiane de survie globale. Trois groupes ont été identifiés : faible risque (moins de quatre métastases cérébrales par an), risque intermédiaire (4-13 métastases cérébrales par an), haut risque (> 13 métastases cérébrales par an), avec des médianes de survie de 12,4 mois ; 8,2 mois et 4,3 mois, respectivement. Les facteurs pronostiques dans l'étude de Jiang et al. étaient le volume cible prévisionnel (PTV) ≤ 12 cm³, la dose minimale et le traitement systémique [274].

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Tableau 6 : synthèse des publications qui ont évaluées une réirradiation stéréotaxique après une première radiothérapie en conditions stéréotaxique

Série	Année	Nombre de patients	Indice de Karnofsky (médian)	RPA	Irradiation antérieure ; Technique Dose Fraction	Intervalle libre	Réirradiation Dose Fraction
Terakedis et al [25]	2014	37	NC	NC	RCS Protocole RTOG90-05	9mois	RCS Protocole RTOG90-05
Greto et al [26]	2014	13	80(60-100)	NC	RCS NC	13 mois	19Gy 1 fractions
Trifiletti et al [27]	2015	24	NC	NC	RCS 18Gy	NC	18Gy
Minniti et al [28]	2016	43	80 (60-100)	DS-GPA 21% :≤ 1 35 % : 1.5-2.5 44% :≥ 3	RCS NC 1fraction	17 mois	21-24 Gy 3 fractions
Koffer et al [29]	2017	22	NC	NC	RCS 17-20 Gy (18Gy) 1Frcation	13.4 mois	10-20Gy (15.5 Gy) 1 Fraction
McKay et al [30]	2017	32	80 (60-100) 80-100 : 38 % 60-70 : 62%	NC	RCS Protocole RTOG 90-05	19mois(2-98)	Protocole RTOG 90-05
Miyakawa et al [31]	2017	47	NC ≥ 70 : 39 < 70 : 8	I : 9 II : 30 III : 8	RCS 4-42GY (20Gy) 1 fraction	7.5mois(1-33)	18-36Gy (26.5 Gy) 1-3 ou 6 frctions

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Rana et al [32]	2017	47	NC(70-100) 80-100 : 82 % 70 :18%	NC DS-GPA 2-4 : 87%	RCS 18-30Gy (24Gy) 30Gy en 1 fraction dans 94%	9.7 mois (2.5-56.9)	12-26Gy (19 Gy) 1-3 fractions
Balermans et al [33]	2018	31	NC (70-100) 90-100 :61.3%	NC	RCS NC (18Gy) 1-3 fractions	12.4 mois (3.2-88.2)	12-24Gy (17.04 Gy) NC
Kim et al [34]	2018	114	NC	NC	RCS 12-24Gy (18.9 Gy) NC	9. mois (2.5-58.3)	12-20Gy (18Gy) 1 fraction
Moreau et al [35]	2018	30	80(70-100) 70 :13% 80 :33% 90-100 :54%	NC DS-GPA 0-1 :20% 1.5-2 : 17% 2.5-3 : 33% 3.5-4 : 30%	RCS Dose : NC NC	15.4 MOIS (11-78)	RCS (18Gy) 1fraction
Iorio et al [36]	2019	75	90	NC	RCS 20 Gy Nc	13 mois	21-30Gy (21Gy) 3 ou 5 fractions 3*7Gy :53% 5*6Gy : 27% 5*5Gy : 20Gy
Holt et al [38]	2015	13	80%(70-90)	II	RCS 18-27Gy (21Gy) 1fraction	6.4 mois	

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Tableau 7 : Critères d'évaluation oncologiques et toxicités des séries de ré irradiation stéréotaxique après une première radiothérapie stéréotaxique

Série	SG 1an (%)	SG 2ans (%)	CL 6 mois (%)	CL 1 an (%)	CL 2ans (%)	Toxicité	Toxicité >2	Radionécrose radiologique (%)	Facteurs pronostiques de SG	Facteurs pronostiques de CL	Facteurs pronostiques de radionécrose
Terakedis	NC	NC	83.6	80.6	NC	NC	NC	16	NC	NC	NC
Greto	NC	NC	NC	NC	NC	15.4	0	NC	NC	NC	NC
Holt	43.8 (8.6-59.4)	NC	100	75 (31.5-93.1)	NC	15.4	15	15	Non	N	NC
Minniti	37	20	91	70	60	55	17	19	NC	Mélanome	V18 _{SRS1} /SRT1/ V12 _{SRS2} /SRT2 >10cc
Miyakawa	50	22	85	63	54	49	NC	17	NC	NC	NC
Koffer	37.5	17.5	94.1	61.1	48	NC	NC	16	Non	PTV > 4cc	Volume tumoral La dose RCS2 V40 _{SRS} /SRT1+2 >0.76cc
McKay	70 (55-88)	0	90	79 (67-94)	NC	35	11	36	Dose recue à RCS2	Non	Dose RCS 2
Balermpos	61.7	46.3	92	79.5	71.5	19.4	12.9	16.1	Non	Non	Non
Moreau	65.5	27.6	82.9	67.8	22	36	0	10	Non	Antécédent d'irradiation de l'encéphale en totalité	Non
Dincoglan	76	34.9	93	86	44	NC	3.3	13	NC	PTV RCS ₂ > 20 cc	Non
Rana	90.6 (79-100)	48.6 (27.4 - 83.3)	90	88.3 (76.7-100)	80.3 (63.5-100)	NC	NC	18.8	NC	Non	Volume tumoral >0.48 cc

DISCUSSION

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Les données concernant la meilleur stratégie thérapeutique pour les récidives des métastases cérébrales après une irradiation initiale sont limitées ,les options thérapeutiques comprennent l'exérèse chirurgicale , les traitement systémiques et la réirradiation , le choix entre ces différents modalités est souvent guidé par plusieurs facteurs , notamment l'age , l'état général du patient , le contrôle de la maladie extra crânienne , le nombre , la taille , le volume cumulé des métastases , les traitements antérieurs , et l'histologie du cancer primitif [276].

L'utilité et la sécurité de la radiothérapie de sauvetage pour les métastases cérébrales récurrents restent un important domaine de recherche.

Une considération important dans ce contexte est le développement de méthodes plus standardisées pour évaluer et documenter les toxicités liées à la réirradiation car cela reste un défi.

Une autre considération est de rapporter systématiquement la dose cumulée reçue par les patients de la cohorte de réirradiation, car ce serait également une mesure utile pour comprendre la neurotoxicité diffuse et d'autres séquelles induites par les rayonnements.

Les principales limites de notre travail sont principalement le caractère rétrospectif et le petit nombre d'études éligibles répondant à nos critères de recherche. De plus, il existe différents paramètres validés pour le diagnostic différentiel entre progression et radionécrose et la définition de la réponse après la ré irradiation , mais il n'existe pas de définition standardisée de ces événements. Ainsi, dans les différentes séries, différents paramètres ont été utilisés, ce qui représente une source potentielle de biais. Cela devrait être

corrigé avec l'utilisation consensuelle de critères objectifs, tels que RANO–BM [277]. Cependant, en cas de récurrence métastatique locale après radiothérapie stéréotaxique, le diagnostic différentiel de certitude entre une récurrence locale et radionécrose est extrêmement difficile. Malgré de nombreuses méthodes de diagnostic, dont la spectroscopie IRM, la perfusion, et la tomographie par émission de positrons à la méthionine, le TEP F DOPA, le diagnostic reste difficile en raison de l'aspect radiographique superposé. Des études sont en cours pour déterminer la meilleure stratégie de diagnostic pour le diagnostic différentiel entre la nécrose radique et la rechute métastatique (NCT02636634; NCT04111588 ; NCT04244019).

Enfin, le manque de rapports détaillés sur de multiples facteurs pronostiques rend difficile la détermination de leur impact potentiel sur les résultats observés. Cela concerne principalement les traitements systémiques et la grande variabilité de la prescription de la radiothérapie et de ses rapports de dose.

CONCLUSION

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Un deuxième réirradiation stéréotaxique est une stratégie efficace pour les récidives de métastases cérébrale après une irradiation initiale , le bénéfice sera d'autant plus important que l'état général du patient est conservé, que la maladie extra-crânienne est contrôlée, que l'intervalle libre entre deux irradiations est long, et que le volume cumulé des PTV est faible .Cependant, une ré irradiation après une récidive locale entraîne une radionécrose symptomatique dans 13 % des cas, un événement indésirable pouvant entraîner une altération significative de la qualité de vie avec un impact physique ou psychologique .

Les options thérapeutiques doivent ainsi être discutées en concertation pluridisciplinaire en fonction de l'objectif du traitement, de l'état général du patient , de la symptomatologie clinique, de la taille et nombre et l'évolution des métastases, du statut de la maladie extra crânienne, des traitements antérieurs administrés et des alternatives thérapeutiques en termes de traitement systémique .

Enfin, des études prospectives impliquant un plus grand nombre de patients sont encore nécessaires pour déterminer la meilleure modalité thérapeutique pour ces patients .

RÉSUMÉ

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

Résumé de sujet de mémoire pour l'obtention du diplôme Médicale de
spécialité (DMS) en radiothérapie .

Nom/prénom : LAHMAR Soukayna

Rapporteur : Pr BOUHAFI Touria

Titre : Efficacité et tolérance des réirradiations des récides métastatiques
cérébrales

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est devenue l'une des principaux armes thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de métastases cérébrales , son principal intérêt est de différer la radiothérapie de l'encéphale en totalité pourvoyeur de toxicité neurocognitive et d'augmenter le taux de contrôle local .

Le risque de récive après une première radiothérapie cérébrale n'est pas négligeable , A ce jour , aucune recommandation officielle de prise en charge n'a encore été établie concernant la ré irradiation des métastases cérébrales . La répétition des sessions de radiothérapie en conditions stéréotaxiques n'est quant à elle pas codifiée, ni sur le nombre de sessions techniquement et cliniquement possible, ni sur le nombre, ni le volume de métastase à traiter .

L'objectif de cet mémoire , est d'analyser les données de la littérature concernant les ré irradiations en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales , afin d'évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de ce traitement .

La réirradiation en conditions stéréotaxiques montre des résultats satisfaisants en termes de survie globale, de contrôle local et de toxicité. Cependant, nous manquons de données pour les patients recevant plus de deux sessions de radiothérapie en conditions stéréotaxiques, ainsi que pour définir des contraintes de dose aux tissus sains réirradiés

Des essais prospectifs restent nécessaires pour valider une prise en charge consensuelle.

BIBLIOGRAPHIE

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- [1] Posner JB. Management of brain metastases. Rev Neurol (Paris) 1992;148(6-7):477-87.
- [2] Cox JD, Yesner RA. Adenocarcinoma of the lung: recent results from the Veterans Administration Lung Group. Am Rev Respir Dis 1979;120(5):1025-9.
- [3] Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumours: guide-lines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). Neuro Oncol 2017;19:162-74, <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/now241>.
- [4] Dempke WCM, Edvardsen K, Lu S, Reinmuth N, Reck M, Inoue A. Brain metastases in NSCLC – are TKIs changing the treatment strategy? Anticancer Res 2015;35:5797-806.
5. Soffietti, R.; Kocher, M.; Abacioglu, U.; Villà, S.; Fauchon, F.; Baumert, B.G.; Fariselli, L.; Tzuk-Shina, T.; Kortmann, R.-D.; Carrie, C.; et al. 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. J. Clin. Oncol. 2013, 31, 65-72.
6. Brown, P.D.; Jaeckle, K.; Ballman, K.V.; Farace, E.; Cerhan, J.H.; Anderson, S.K.; Carrero, X.W.; Barker, F.G.; Deming, R.; Burri, S.H.; et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients with 1 to 3 Brain Metastases. JAMA 2016, 316, 401-409.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

7. Aoyama, H.; Shirato, H.; Tago, M.; Nakagawa, K.; Toyoda, T.; Hatano, K.; Kenjyo, M.; Oya, N.; Hirota, S.; Shioura, H.; et al. Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases. *JAMA* 2006, 295, 2483-2491.
8. Sahgal, A.; Aoyama, H.; Kocher, M.; Neupane, B.; Collette, S.; Tago, M.; Shaw, P.; Beyene, J.; Chang, E.L. Phase 3 Trials of Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for 1 to 4 Brain Metastases: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2015, 91, 710-717.
9. Ammirati, M.; Cobbs, C.S.; Linskey, M.E.; Paleologos, N.A.; Ryken, T.C.; Burri, S.H.; Asher, A.L.; Loeffler, J.S.; Robinson, P.D.; Andrews, D.W.; et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: A systematic review, and evidence-based clinical practice guideline. *J. Neuro-Oncol.* 2009, 96, 85-96.
10. Wen, P.Y.; Loeffler, J.S. Management of brain metastases. *Oncology* 1999, 13, 941-954, 957-961; discussion 941-942, 949.
11. Kano, H.; Kondziolka, D.; Zorro, O.; Lobato-Polo, J.; Flickinger, J.; Lunsford, L.D. The results of resection after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J. Neurosurg.* 2009, 111, 825-831.
12. Truong, M.T.; Clair, E.G.S.; Donahue, B.R.; Rush, S.C.; Miller, D.C.; Formenti, S.C.; Knopp, E.A.; Han, K.; Golfinos, J.G. Results of Surgical Resection for Progression of Brain Metastases Previously Treated by Gamma Knife Radiosurgery. *Neurosurgery* 2006, 59, 86-97.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

13. Vecil, G.G.; Suki, D.; Maldaun, M.V.C.; Lang, F.F.; Sawaya, R. Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. *J. Neurosurg.* 2005, 102, 209–215.
14. Kocher, M.; Soffietti, R.; Abacioglu, U.; Villà, S.; Fauchon, F.; Baumert, B.G.; Fariselli, L.; Tzuk-Shina, T.; Kortmann, R.-D.; Carrie, C.; et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952–26001 Study. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 134–141.
15. Soffietti, R.; Kocher, M.; Abacioglu, U.; Villà, S.; Fauchon, F.; Baumert, B.G.; Fariselli, L.; Tzuk-Shina, T.; Kortmann, R.-D.; Carrie, C.; et al. 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. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 65–72.
16. Christodoulou, C.; Bafaloukos, D.; Linardou, H.; Aravantinos, G.; Bamias, A.; Carina, M.; Klouvas, G.; Skarlos, D. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J. Neuro-Oncol.* 2005, 71, 61–65.
17. Hwu,W.-J.; Lis, E.; Menell, J.H.; Panageas, K.S.; Lamb, L.A.; Merrell, J.;Williams, L.J.; Krown, S.E.; Livingston, P.O.;Wolchok, J.D.; et al. Temozolomide plus thalidomide in patients with brain metastases from melanoma. *Cancer* 2005, 103, 2590–2597.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

18. Kaba, S.; Kyritsis, A.P.; Hess, K.; Yung, W.K.; Mercier, R.; Dakhil, S.; Jaeckle, K.; Levin, V. TPDC–FuHu chemotherapy for the treatment of recurrent metastatic brain tumors. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, 1063–1070.
19. Shultz, D.B.; Modlin, L.A.; Jayachandran, P.; Von Eyben, R.; Gibbs, I.C.; Choi, C.Y.; Chang, S.D.; Harsh, G.R.; Li, G.; Adler, J.R.; et al. Repeat Courses of Stereotactic Radiosurgery (SRS), Deferring Whole–Brain Irradiation, for New Brain Metastases After Initial SRS. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2015, 92, 993–999.
20. Yamanaka, K.; Iwai, Y.; Yasui, T.; Nakajima, H.; Komiyama, M.; Nishikawa, M.; Morikawa, T.; Kishi, H. Gamma Knife radiosurgery for metastatic brain tumor: The usefulness of repeated Gamma Knife radiosurgery for recurrent cases. *Ster. Funct. Neurosurg.* 1999, 72, 73–80.
- 21– Barnholtz–Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, et al. Incidence proportionsof brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the MetropolitanDetroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865–72.
- 22– Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastasesin a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung andmelanoma. *Cancer* 2002;94:2698–705.
- 23– Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasisfrom breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52:2349.
- 24–Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, et al. Breastcancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast*2011;20:562–7

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- 25– Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008;113:2638–45.
- 26– Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271–7.
- 27– Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K, Andersen PK, Skovsgaard T, Dombernowsky P. Predictors of central nervous system metastasis in patients with metastatic breast cancer: a competing risk analysis of 579 patients treated with epirubicin-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:217–25.
- 28– 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* 2013;112:467–72.
- 29– Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:2111–7.
30. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781–8.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

31. Zalcman G, Bergot E. Diagnostic et bilan d'extension du cancer bronchique. In: Aubier M, editor. Traité de Pneumologie. Paris: Flammarion-Sciences; 2008.
32. Westeel V (ed) Cancer du poumon, bilan initial. Collection Recommandations & référentiels. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2011. Disponible en ligne à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/publications>
33. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Pro-phylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med 1999;341:476-84.
34. Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, Vraa-Jensen J. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. Cancer 1982;50:2433-7
- 35- Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P, Jacoulet P, Pernet D, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. Lung Cancer 2004;45:317-23.
- 36- Stuschke M, Eberhardt W, Pöttgen C, Stamatis G, Wilke H, Stüben G, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects. J Clin Oncol 1999;17:2700-9.
- 37- Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P, et al. Brain metastases in locally advanced non-small cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. Cancer 2002;95:605-12

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- 38–Hotta K, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Fujiwara K, Kozuki T, et al. Effect of gefitinib('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;46:255–61.
- 39– Fekrazad MH, Ravindranathan M, Jones Jr DV. Response of intracranial metas-tases to erlotinib therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:5024–6.
- 40– Jacot W, Quantin X, Boher JM, Andre F, Moreau L, Gainet M, et al. Brain metas-tases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centricAERIO analysis of prognostic factors. *Br J Cancer* 2001;84:903–9.
- 41–Bedikian AY, Wei CW, Detry M, Kim KB, Papadopoulos NE, Hwu WJ, et al. Pre-dictive factors for the development of brain metastases in advance unresecablemetastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 2011;34:603–10.
- 42–Bedikian AY, Wei CW, Detry M, Kim KB, Papadopoulos NE, Hwu WJ, et al. Pre-dictive factors for the development of brain metastases in advance unresecablemetastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 2011;34:603–10.
- 43–Chaubet–Houdu M, Besse B. Métastases cérébrales des cancers bronchiques nonà petites cellules : traitement systémique. *Bull Cancer* 2013;100:95–8
- 44–Quan AL, Videtic GM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. *Onco-logy (Williston Park)* 2004;18:961–72.
- 45 –Bedikian AY, Wei CW, Detry M, Kim KB, Papadopoulos NE, Hwu WJ, et al. Pre-dictive factors for the development of brain metastases in advance unresecablemetastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 2011;34:603–10.
- 46–Gumusay O, Coskun U, Akman T, Ekinci AS, Kocar M, Erceleb OB, et al. Predictivefactors for the development of brain metastases in patients with

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- malignant melanoma: a study by the Anatolian society of medical oncology. *Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:151–7.
- 47–Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation–positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open–label pilot study. *Eur J Cancer* 2014;50:611–21.
- 48–Nieder C, Pawinski A, Balteskard L. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation outcome. *Oncology* 2009;76:369–74.
- 49–McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1–6.
- 50– DeAngelis LM, Posner JB. Intracranial metastases. In: DeAngelis LM, Posner JB, editors. *Neurologic complications of cancer*. New York: Oxford University Press; 2009. p. 141–93.
- 51 Miyao N, Naito S, Ozono S, Shinohara N, Masumori N, Igarashi T, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology* 2011;77:379–84.
- 52–Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis–specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:419–25.
- 53–Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinico–pathologic study. *J Neurooncol* 2000;50:265–73

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- 54– Gaudino S, Di Lella GM, Russo R, Lo Russo VS, Piludu F, Quaglio FR, et al. Magneticresonance imaging of solitary brain metastases: main findings of nonmorpho–logical sequences. Radiol Med 2012;117:1225–41.
- 55– Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastasesfrom small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CTversus MRI). Cancer 2008;112:1827–34.
- 56– Bluml S, Schad LR, Scharf J, Wenz F, Knopp MV, Lorenz WJ. A comparison ofmagnetization prepared 3D gradient–echo (MP–RAGE) sequences for imagingof intracranial lesions. Magn Reson Imaging 1996;14:329–35.
- 57 – Nagao E, Yoshiura T, Hiwatashi A, Obara M, Yamashita K, Kamano H, et al. 3Dturbo spin–echo sequence with motion–sensitized driven–equilibrium prepara–tion for detection of brain metastases on 3T MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol2011;32:664–70
- 58– Kakeda S, Korogi Y, Hiai Y, Ohnari N, Moriya J, Kamada K, et al. Detection ofbrain metastasis at 3T: comparison among SE, IR–FSE and 3D–GRE sequences.Eur Radiol 2007;17:2345–51.
- 59– Nagao E, Yoshiura T, Hiwatashi A, Obara M, Yamashita K, Kamano H, et al. 3Dturbo spin–echo sequence with motion–sensitized driven–equilibrium prepara–tion for detection of brain metastases on 3T MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol2011;32:664–70
- 60–Sehgal V, Delproposito Z, Haddar D, Haacke EM, Sloan AE, Zamorano LJ, et al.Susceptibility–weighted imaging to visualize blood products and improvetumor contrast in the study of brain masses. J Magn Reson Imaging2006;24:41–51

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- 61–Chen W, Wang L, Zhu W, Xia L, Qi J, Feng D, et al. Multicontrast single–slab 3D MRI to detect cerebral metastasis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:27–32.
- 62–Essig M, Anzalone N, Combs SE, Dorfler A, Lee SK, Picozzi P, et al. MR imaging of neoplastic central nervous system lesions: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:803–17.
- 63– Duygulu G, Ovali GY, Calli C, Kitis O, Yuntun N, Akalin T, et al. Intracerebral metastasis showing restricted diffusion: correlation with histopathologic findings. *Eur J Radiol* 2010;74:117–20.
- [64] Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FF, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics* 2012;32:1343–59.
- [65] Kremer S, Grand S, Berger F, Hoffmann D, Pasquier B, Remy C, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI: differentiating melanoma and renal carcinoma metastases from high-grade astrocytomas and other metastases. *Neuroradiol* 2003;45:44–9.
- [66] Cha S, Lupo JM, Chen MH, Lamborn KR, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1078–84.
- [67] Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton

- spectroscopic MR imaging. Radiology 2002;222:715-21 Shinoura N, Yamada R, Takahashi M, Nakamura O. Use of Tc-99 MIBI SPECT for characterization of metastatic brain tumors: implications for surgery. Clin Nucl Med 2006;31:538-40.
- [68] Matsunaga S, Shuto T, Takase H, Ohtake M, Tomura N, Tanaka T, et al. Semiquantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:47-52.
- [69] Cecchin D, Chondrogiannis S, Puppa AD, Rotilio A, Zustovich F, Manara R, et al. Presurgical (99m)Tc-sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumours. Nucl Med Commun 2009;30:660-8.
- [70] Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. J Neurooncol 2006;77:177-83.
- [71] Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. J Nucl Med 2008;49:694-9.
- [72] Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, Piroth MD, Sabel M, Ruge MI, et al. Role of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. J Nucl Med 2012;53:1367-74.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- [73] Belohlavek O, Simonova G, Kantorova I, Novotny Jr J, Liscak R. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:96–100.
- [74] Pieterman RM, Que TH, Elsinga PH, Pruim J, van Putten JW, Willemsen AT, et al. Comparison of (11)C–choline and (18)F–FDG PET in primary diagnosis and staging of patients with thoracic cancer. J Nucl Med 2002;43:167–72.
- [75] Alexiou GA, Bokharhii JA, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Fotopoulos AD. Tc-99m Tetrofosmin SPECT for the differentiation of a cerebellar hemorrhage mimicking a brain metastasis from a renal cell carcinoma. J Neurooncol 2006;78:207–8.
- 76– Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990;322(8):494–500.
- [77] Vecht CJ, Haaxma–Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neuro– surgery. Ann Neurol 1993;33(6):583–90.
- [78] Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 1996;78(7):1470–6.
- [79] Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. Recommandations de l'Anocéf pour la prise en charge des métastases cérébrales. Cancer/ Radiothérapie 2015;19(1):671.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- 80– Cairncross JG, Kim J–H, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980;7(6):529–41.
- 81– Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(1):1–9.
- 82 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole–brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1037–44.
- 83 Dhermain F, Reyns N, Colin P, Métellus P, Mornex F, Noël G. [Stereotactic radiotherapy in brain metastases]. *Cancer Radiother* 2015;19(1):25–9.
- 84 Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90–05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):291–8.
- 85 Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti M, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 2011;6(1):48.
- 86 Mazon J–J. Radiochirurgie pour une à quatre métastases cérébrales avant 50 ans : la Radiochirurgie seule peut être le traitement privilégié. *Bull Cancer* 2015;102(11):889

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- 87 – Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. Clin Oncol. 2011;23:646-651
- 88– Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled Multicentre phase III trial. J Neurooncol. 2007;87:299–307.
89. Rades D, Bohlen G, Pluemer A, et al. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole– brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. Cancer. 2007;109:2515–2521
- 90 Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. J Neurosurg. 1996;84:748– 754.
- 91– Ewend MG, Brem S, Gilbert M, et al. Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control. Clin Cancer Res. 2007;13:3637–3641 .
- 92– Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA. 1998;280:1485–1488
- 93– Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, O'Day S, Apuzzo MLJ. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. J Neurosurgery 2002;97(5 Suppl.):499–506.

EFFICACITE ET TOLERANCE DES REIRRADIATIONS DES RECIDIVES METATSTATIQUES CEREBRALES

- 94– Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. *JAMA* 2006;295 (21):2483.
- 95– Robbins JR, Ryu S, Kalkanis S, et al. Radiosurgery to the surgical cavity as adjuvant therapy for resected brain metastasis. *Neurosurgery*. 2012;71:937–943.
- 96– Asher AL, Burri SH, Wiggins WF, et al. A new treatment paradigm neoadjuvant radiosurgery before surgical resection of brain metastases with analysis of local tumor recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:899–906.
- 97– Halasz LM, Rockhill JK. Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013;4:S185–S191
- 98– Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:898–903.
- 99– Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15:387–395.
- 100– Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5 Rs of radiobiology. *Int J Radiat Biol* 1989;56:1045–8.
- 101– Withers HR. The four R's of radiotherapy. In: Lett JTAH, editor. *Advances in radiation biology*, vol. 5. New York: Academic Press; 1975. p. 241–71.