



**LA RADIONECROSE CEREBRALE : Facteurs  
prédictifs et Diagnostic différentiel précoce après  
radiothérapie stéréotaxique hypo fractionnée  
d'oligométastases cérébrales**

Mémoire présenté par

**Docteur Samia MHIRECH**

Née le 20/07/1993 à Ribat El Kheir (Maroc)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPÉCIALITÉ MÉDICALE

**Option : Radiothérapie – Oncologie**

**Sous la direction du : Docteur Marie-Pierre SUNYACH**

**Et Professeur : Touria BOUHAFIA**

Dr SUNYACH Marie-Pierre  
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE  
N° RPPS 10003125582  
FINESS 69 000 088 0

**Session Juin 2024**

Dr. Touria BOUHAFIA  
Professeur - Oncologie  
Onco-grege  
HMC - 111146811



أَقْرَأُ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (1) خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ (2) أَقْرَأُ وَرَبُّكَ  
الْأَكْرَمُ (3) الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ (4) عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ  
(5)

صدق الله العظيم

**REMERCIEMENTS :**

***A MES CHERS MAITRES,***

Je tiens à exprimer mes profondes considérations et gratitude :

- **Pr Touria BOUHAFI**, Chef du service de Radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès.
- **Pr Zineb ALAMI**, Professeur agrégée de Radiothérapie
- **Pr Fatima Zahra FARHANE**, Professeur agrégée de Radiothérapie
- **Pr Kawtar SOUSSY**, Professeur assistant de Radiothérapie
- **Pr Samia KHALFI**, Professeur assistant de Radiothérapie
- **Dr Marie-pierre SUNYACH**, Radiothérapeute Sarcomes, Réirradiation, hématologie et maladies rare. Centre de Léon Bérard.
- **Dr Séverine RACADOT**, Radiothérapeute ORL, sein, gynécologie, digestif, urologie. Centre de Léon Bérard.
- **Pr Vincent GREGOIRE, Ph D** Radiothérapeute - ORL, Responsable du département de radiothérapie. Centre de Léon Bérard.

Merci pour la générosité, la passion et la patience dont  
vous avez fait preuve tout au long de mes années de  
formation en Radiothérapie

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

### *Au Pr Touria BOUHABA*

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre précieux accompagnement tout au long de cette période intense de ma formation.

Grâce à votre mentorat bienveillant, j'ai pu acquérir un ensemble de compétences cliniques, techniques et relationnelles qui ont enrichi mon parcours et qui continueront de façonner ma pratique médicale pour les années à venir.

Votre volonté de partager vos connaissances et votre soutien inconditionnel ont fait de vous bien plus qu'une simple cheffe de service, vous êtes devenue un modèle et une source d'inspiration pour moi.

Votre soutien constant m'a donné la force nécessaire pour surmonter les défis et les obstacles rencontrés au cours de ma spécialité médicale, et pour atteindre les objectifs que je m'étais fixés.

### *Au Pr Vincent Grégoire*

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour l'opportunité unique que vous m'avez offerte de travailler à vos côtés dans le cadre d'un stage associé dans votre service.

Votre expertise incontestable en ORL, votre dévouement envers vos patients et votre passion pour l'avancement de la science ont été une source constante d'inspiration pour moi. Chaque jour passé à vos côtés m'a permis d'acquérir de précieuses connaissances et compétences, dépassant de loin mes attentes initiales.

Votre mentorat attentif et bienveillant a joué un rôle déterminant dans ma formation académique. Vos conseils éclairés, votre patience infinie et votre volonté de partager vos connaissances ont été des éléments clés qui ont façonné ma compréhension de la discipline et ont enrichi mon parcours professionnel.

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

Je suis reconnaissante pour votre ouverture d'esprit, votre disponibilité à répondre à toutes mes questions et votre volonté de m'impliquer dans des projets stimulants. Ces six mois ont été une période d'apprentissage intense et enrichissante, rendue possible grâce à votre générosité et votre expertise.

### *A Dr Marie-pierre SUNYACH*

En tant que spécialiste en maladies rares et en sarcomes, vous incarnez l'excellence dans votre domaine. Votre dévouement envers vos patients, votre engagement envers la recherche et votre passion pour l'enseignement sont des qualités remarquables qui m'ont profondément impressionné et inspiré.

Je suis reconnaissante pour toutes les connaissances que vous avez partagées avec moi. Chaque enseignement, chaque conseil et chaque discussion ont enrichi ma compréhension et ont contribué à mon développement professionnel.

Votre soutien constant et votre encouragement ont été essentiels pour moi, surtout dans les moments de doute et de difficulté. Savoir que je pouvais compter sur votre expertise et votre guidance m'a donné la confiance nécessaire pour avancer et relever les défis avec détermination.

Je vous suis profondément reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi, tant sur le plan professionnel que personnel. Vous êtes un modèle inspirant de leadership, d'intégrité et de compassion, et je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler à vos côtés.

*A Dr MASBAH O., Dr AIT ERRAISSE M.* et tous les radiothérapeutes-séniors du service de radiothérapie pour tout ce que vous m'avez appris mais également pour votre disponibilité, votre gentillesse, vos encouragements et vos précieux conseils.

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

### *A Dr ATTLOU A.*

Je tiens à t'adresser un immense merci pour ton incroyable générosité, ton soutien inestimable et tes précieux enseignements tout au long de ces quatre années de spécialité. Grâce à tes conseils avisés, ta connaissance approfondie de la spécialité et ta capacité à transmettre, j'ai pu non seulement acquérir de nouvelles compétences, mais aussi approfondir ma compréhension de la discipline. Chaque discussion avec toi est toujours très utile et a contribué à enrichir mon parcours professionnel.

### *Au personnel du service de radiothérapie,*

Votre travail acharné et votre engagement envers les patients sont une source constante d'inspiration pour moi. J'ai été témoin de votre détermination à offrir les meilleurs soins possibles, même dans les situations les plus complexes.

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

### *A MA FAMILLE*

#### *A mon père*

Cher Papa,

Merci pour ton soutien infini tout au long de ce long parcours. Tes encouragements constants, ton soutien et ta volonté de m'apporter ton aide ont été des piliers sur lesquels je me suis appuyée tout au long de ce parcours académique exigeant.

Je t'en suis infiniment reconnaissante.

Cette réussite est aussi la tienne.

#### *A ma mère*

Chère Maman,

Ton amour inconditionnel, ta force et ta foi en moi ont été ma lumière dans les moments sombres. Ce mémoire est autant un hommage à toi qu'à mes efforts, et je suis profondément reconnaissante de t'avoir comme mère.

Merci pour ton soutien indéfectible et pour avoir toujours cru en moi.

Avec tout mon amour et ma gratitude.

#### *A mon cher frère Anwar*

Ta présence et tes encouragements m'ont été d'un grand réconfort dans les moments difficiles. Tu as toujours cru en moi et tu as été là à chaque étape de mon parcours, Ta confiance en moi m'a donné le courage de poursuivre mes rêves et de me dépasser.

Merci d'être un modèle si formidable et inspirant pour moi. Merci d'être le meilleur frère qu'on puisse avoir, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi.

#### *A ma copine Hajar M.*

Merci d'avoir été la source de réconfort tout au long de mon parcours médical.

## **Plan :**

### Introduction

#### 1. Généralité

##### 1.1 Les métastases cérébrales

###### 1.1.1 Épidémiologie

###### 1.1.2 Le concept de maladie oligo-métastatique

##### 1.2 Prise en charge des oligométastases cérébrales sur le plan locorégional

###### 1.2.1 La chirurgie

###### 1.2.2 L'irradiation encéphalique totale (IET)

###### 1.2.3 La radiothérapie stéréotaxique (RTS)

##### 1.3 Réponse tumorale après RTS : Radionécrose ou progression ?

###### 1.3.1 La radionécrose (RN)

###### 1.3.2 Facteurs de risques de RN

###### 1.3.3 Challenge du diagnostic différentiel

##### 1.4 Traitement de la RN

#### 2. Matériels et méthodes d'étude

##### 2.1 Population d'étude et caractéristiques des métastases

##### 2.2 Spécificités du traitement

##### 2.3 Suivi

##### 2.4 Analyses statistiques

#### 3. Résultats

##### 3.1 Contrôle locale

##### 3.2 RN et autres toxicités

##### 3.3 La survie

#### 4. Discussions

### Conclusion et Perspectives

### Table des figures et tableaux :

|                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau I: Critères de réponse tumorale établis par le groupe RANO pour les métastases du système nerveux central (RANO group)(51).....            | 30 |
| Tableau II: Critères d'aide au diagnostic de RN, ANOCEF(46) .....                                                                                  | 34 |
| Tableau III: Médianes de survie selon le DS-GPA et la tumeur primitive .....                                                                       | 61 |
| Tableau IV: Patients et caractéristiques des métastases cérébrales. ....                                                                           | 68 |
| Tableau V: Caractéristiques du traitement par radiothérapie.....                                                                                   | 68 |
|                                                                                                                                                    |    |
| Figure 1: Algorithme de prise en charge des MC selon l'ANOCEF 2018 .....                                                                           | 14 |
| Figure 2: IET avec épargne hippocampique réalisée par une technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (25) .....      | 18 |
| Figure 3: Composants du Cyberknife® version M6 (Accuray).....                                                                                      | 20 |
| Figure 4: Suivi de MC par IRM conventionnelle .....                                                                                                | 28 |
| Figure 5: Arbre décisionnel : Diagnostic et prise en charge des patients post RTS : résultats des questionnaires de l'étude de Stockham (59) ..... | 34 |
| Figure 6: Courbes de probabilité du contrôle local (1.A), la Survie sans progression (1.B) et de la Survie Globale (1.C). ....                     | 69 |
| Figure 7: Courbe de probabilité de contrôle locale selon le GTV Dmin. ....                                                                         | 70 |
| Figure 8: Courbe d'incidence cumulée de la radionécrose avec le décès comme risque concurrent.....                                                 | 70 |

## ABREVIATIONS

- **ALK** : Anaplastic Lymphoma Kinase
- **ANOCEF** : Association de Neuro-Oncologie d'Expression Française
- **BED** : Biologically Effective Dose
- **BHE** : Barrière Hémato Encéphalique
- **BRCA** (gène) : BReast Cancer
- **BSBM**: Basic Score for Brain Metastases
- **CBNPC** : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
- **CBP** : Cancer Broncho-Pulmonaire
- **CBV** : Cerebral Blood Volume
- **CPBC** : Cancer Bronchique à Petites Cellules
- **CTV** : Clinical Tumor Volume
- **DATECAN** : Definition for the Assessment of Time To Event Endpoints in CANcer trials
- **DS-GPA**: Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment
- **EANO**: European Association of NeuroOncology
- **EORTC**: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- **EGFR**: Encoding Epidermal Growth Factor Receptor
- **GPA** : Graded Prognostic Assessment
- **GTV** : Gross Tumor Volume
- **Gy** : Gray
- **ICP** : Irradiation Cérébrale Prophylactique
- **IET** : Irradiation Encéphalique Totale
- **IGRT**: Image Guided RadioTherapy
- **IK**: Indice de Karnofsky
- **IPE** : Irradiation Pan-Encéphalique
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **KRAS** (gène) : Kirsten Rat Sarcoma Virus
- **LC** : Local Control
- **MC** : Métastases Cérébrales
- **MF** : MultiFraction
- **MRI** : Magnetic Resonance Imaging
- **NCI-CTCAE**: National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events
- **NSCLC**: Non-Small Cell Lung Cancer
- **OAR** : Organs At Risk
- **OS** : Overall Survival
- **PARP** (inhibitor) : Poly(ADP-ribose) Polymerase
- **PDL1** : Programmed Death-Ligand 1
- **PFS** : Progression-Free Survival
- **PS** : Performance Status
- **PTV** : Planning Target Volume
- **RN** : RadioNecrosis
- **RPA** : Recursive Partitioning Analysis
- **RTOG** : Radiation Therapy Oncology Group
- **RTS** : RadioThérapie Stéréotaxique
- **RTSH** : RadioRhérapie Stéréotaxique Hypofractionnée
- **SF** : Single Fraction
- **SIR** : Score Index for Radiosurgery
- **SRS** : Stereotactic RadioSurgery
- **SRT** : Stereotactic RadioTherapy
- **TEP** : Tomographie par Emission de Positons
- **TDM** : TomoDensitométrie
- **TKI** : Tyrosine Kinase Inhibitor
- **TPS** : Treatment Planning Systems
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- **VMAT** : Volumetric Modulated Arc Therapy
- **WBRT** : Whole Brain RadioTherapy

### INTRODUCTION :

La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée est devenue une approche prometteuse dans le traitement des oligométastases cérébrales, offrant une alternative précise et efficace à la chirurgie conventionnelle ou à la radiothérapie palliative. Cependant, malgré ses avantages indéniables, cette technique n'est pas exempte de complications, parmi lesquelles la radionécrose cérébrale se distingue comme une complication redoutable.

La radionécrose cérébrale est une complication tardive de la radiothérapie, caractérisée par des lésions de la substance blanche et de la vascularisation cérébrales, pouvant entraîner des déficits neurologiques significatifs et altérer la qualité de vie des patients. Sa survenue est multifactorielle et son diagnostic différentiel précoce est crucial pour distinguer les lésions nécrotiques des récurrences tumorales, permettant ainsi une prise en charge thérapeutique adaptée et une amélioration des résultats cliniques.

Dans ce contexte, cette étude se concentre sur l'identification des facteurs prédictifs de la radionécrose cérébrale après radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée pour les oligométastases cérébrales, ainsi que sur l'évaluation de méthodes de diagnostic différentiel précoce permettant une détection rapide et précise de cette complication. En comprenant mieux les mécanismes sous-jacents à la radionécrose cérébrale et en développant des stratégies de diagnostic précoce, nous visons à améliorer la prise en charge des patients et à optimiser les résultats thérapeutiques dans ce contexte clinique complexe.

## 1- Généralités

### 1-1 Les métastases cérébrales

#### 1-1-1 Épidémiologie

D'après les informations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), une métastase cérébrale (MC) désigne une tumeur dont l'origine se situe en dehors du système nerveux central (SNC) et qui se propage ensuite à celui-ci, principalement par voie sanguine (la voie la plus fréquente) ou par l'invasion directe des tissus voisins. Dans ce travail, nous nous intéresserons spécifiquement sur les MC parenchymateuses, qui constituent la majorité des tumeurs intracrâniennes. Entre 15 % et 40 % des patients atteints de cancer - quelle que soit leur histologie ou leur origine primitive - développeront des MC (1), avec une prévalence plus marquée pour les cancers pulmonaires, du sein et les mélanomes. En fait, le cancer pulmonaire représente à lui seul entre 30 % et 50 % des cas (1). L'incidence des MC est en constante augmentation, en grande partie en raison de l'efficacité accrue des nouveaux traitements systémiques qui prolongent la survie des patients, favorisant ainsi la dissémination du cancer au niveau cérébral (2). Habituellement, la dissémination de la maladie au cerveau est associée à un pronostic sombre, avec une survie limitée à un ou deux mois en cas de traitement de support exclusif (3).

Néanmoins, grâce aux progrès des traitements systémiques et locaux, certains patients, qualifiés de "longs survivants", peuvent bénéficier d'une survie prolongée. Ces patients peuvent être identifiés grâce à divers facteurs pronostiques tels que l'âge, l'état général et neurologique/fonctionnel, le nombre et la taille des MC, le contrôle de la maladie primitive ainsi que l'absence de métastases en dehors du cerveau.

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

Plusieurs scores pronostiques utilisant ces différents facteurs ont été validés dans la littérature ; le score historique, le *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (4), modifié par Yamamoto et al. (5); le *Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases* (SIR) développé spécifiquement pour la radiothérapie stéréotaxique non fractionnée (6), le *Basic Score for Brain Metastases* (BSBM) (7), et le *Graded Prognostic Assessment* (GPA) (8) avec son évolution le *Disease-Specific Graded Prognostic Assessment* (DS-GPA) plus spécifique selon l'histologie de la tumeur primitive (9). Plus récemment ce score a été modifié par l'ajout de facteurs moléculaires comme le Lung-molGPA (10) (Annexe 1).

Cette hétérogénéité pronostique peut permettre d'envisager une véritable stratégie personnalisée dans l'approche de la maladie cérébrale (oligo)métastatique.

### 1-1-2 Le concept de maladie oligo-métastatique

Historiquement les patients présentant un cancer métastatique étaient considérés comme non curables d'emblée et bénéficiaient d'un traitement systémique palliatif et/ou de soins de support exclusifs. Durant les dernières décennies, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi (thérapies ciblées, immunothérapie, les techniques chirurgicales mini invasives et techniques radiothérapeutiques avancées), permettant l'émergence du concept de maladie oligo-métastatique (11,12). Elle se caractérise par un nombre limité de métastases et de sites viscéraux atteints justifiant une stratégie locale plus agressive conjuguée avec une économie de lignes de traitement systémique afin de prolonger la survie de ces patients.

La définition de la maladie oligo-métastatique reste néanmoins inhomogène dans la littérature avec des caractérisations variables, entre un

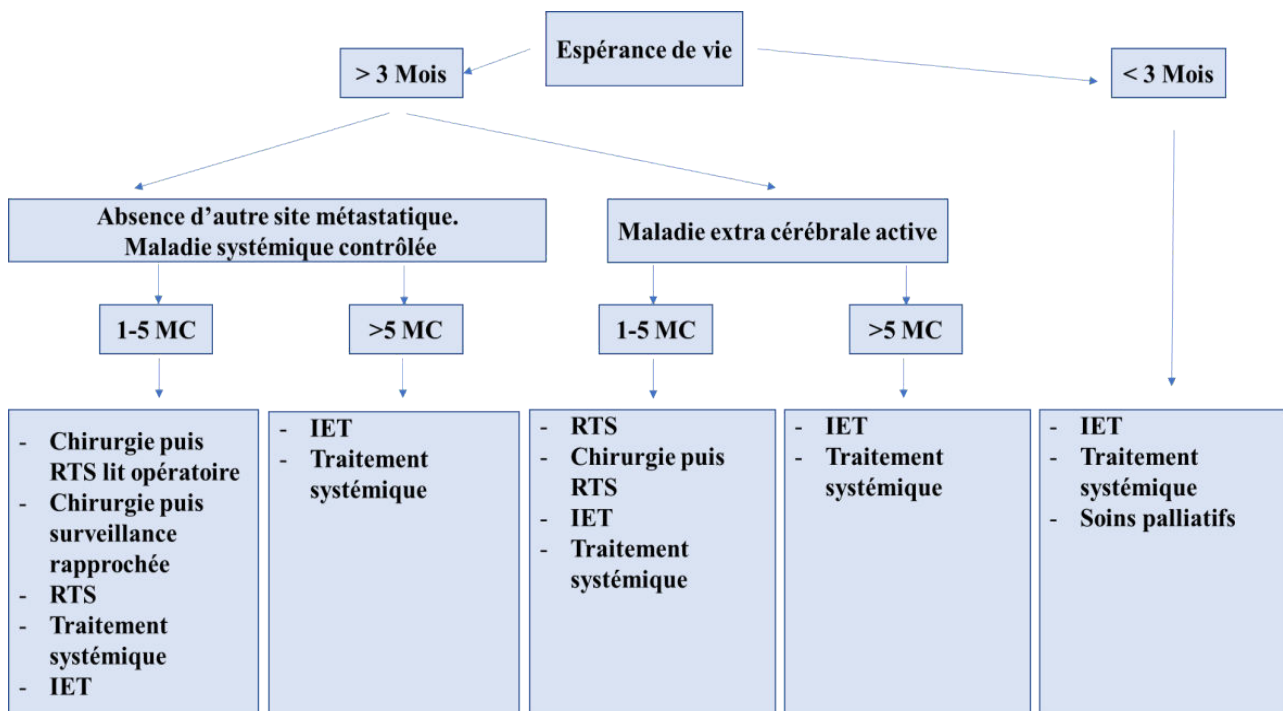
## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

nombre absolu maximal de trois à cinq métastases et un à trois sites affectés. Le groupe DATECAN (*Definition for the Assessment of Time To Event Endpoints in CANcer trials*) de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) en parallèle du *National Cancer Institute* travaillent à une harmonisation des définitions pour améliorer l'inter comparabilité des études cliniques (13).

### 1-2- Prise en charge des (oligo) MC sur le plan locorégional

La chirurgie et la radiothérapie stéréotaxique (RTS) sont les deux piliers du traitement focal des patients oligo-métastatiques au niveau encéphalique (1 à 5 MC). Des recommandations de prise en charge de l'*European Association of NeuroOncology* (EANO) (14) et de l'Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française (ANOCEF) (15) aident à la prise de décision.

Figure 1: Algorithme de prise en charge des MC selon l'ANOCEF 2018



L'espérance de vie est évaluée selon les différents facteurs pronostiques, utilisés par les scores cités plus haut. Cet arbre général reflète toutes les

options thérapeutiques, qui sont à adapter selon le primitif (Annexe 2). Par exemple, pour un cancer du sein triple négatif, le traitement systémique n'est pas privilégié car son efficacité est limitée. Pour les cancers bronchiques à petites cellules, la chirurgie n'est pas retenue en première intention en raison d'une bonne réponse à la radio et/ou chimiothérapie. Dans le cadre d'un mélanome : l'irradiation encéphalique totale (IET) est peu efficace face à la relative radiorésistance de cette histologie.

### 1-2-1 La chirurgie

La chirurgie est un traitement local de référence des MC lorsque le rapport bénéfice risque est favorable. Il est recommandé d'effectuer une exérèse monobloc sous repérage tri dimensionnel (14). La prise d'une marge de sécurité en périphérie directe de la métastase, quand elle est possible dans des zones non éloquentes est à envisager, ainsi que la réalisation de biopsies sur les berges d'exérèse (16). En zones éloquentes, la chirurgie en condition éveillée peut être discutée(17). Une IRM à 48h de la chirurgie est recommandée à la recherche d'un reliquat tumoral macroscopique (14). Trois essais contrôlés randomisés ont évalué l'impact de la chirurgie en association à une IET comparé à l'IET seule chez des patients avec une MC unique. Un bénéfice de la chirurgie est mis en évidence en termes de survie globale (18,19). La 3<sup>e</sup> étude (20) n'a pas démontré cet effet. Cependant cette étude comportait davantage de patients avec maladie extra-cérébrale (MEC) non contrôlée, un état général précaire et une absence d'IRM pré opératoire rendant le caractère unique de la MC discutable.

L'indication de chirurgie radicale tend à s'équilibrer avec les indications de RTS au profit d'une chirurgie fonctionnellement conservatrice chez des patients sélectionnés. Il n'existe aucune étude randomisée qui

compare la chirurgie à la RTS. Le choix entre ces 2 traitements se fait au cas par cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. L'intérêt de la chirurgie est également symptomatique avec un effet rapide sur la régression/résolution des symptômes parfois critiques.

De manière générale, la chirurgie peut être proposée jusqu'à 3 MC, privilégiée si la MC fait plus de 3 cm de diamètre, si elle est kystique et/ou s'il existe un œdème ou une compression tumorale symptomatique notamment en fosse postérieure. Son bénéfice est plus important en cas de MEC contrôlée et d'un bon état général selon l'EANO (14).

En post opératoire l'IET n'est pas recommandée afin de préserver la qualité de vie du patient en raison du risque de toxicité neurocognitive. La RTS trouve ici tout son intérêt (21).

### 1-2-2 Irradiation encéphalique totale (IET)

Initialement, le seul traitement radiothérapeutique des MC était l'IET qui offre une survie médiane de 3 à 6 mois. Aujourd'hui, sa place est toujours discutée car elle reste une option pour le contrôle local et le traitement symptomatique des MC en particulier diffuses. Elle est néanmoins controversée et remise en question en raison de l'absence de gain en termes de survie globale et du risque de dysfonction cognitive accrue chez les patients dits « longs survivants ». Les données disponibles dans la littérature à ce sujet sont limitées et parfois contradictoires avec, entre autres, un facteur de confusion entre la part des troubles cognitifs induits par la progression de la maladie et ceux radio-induits. Plusieurs études randomisées ont mis en évidence une toxicité neurocognitive après IET qui était auparavant méconnue compte tenu du mauvais pronostic et de la faible survie des patients métastatiques (14).

L'IET reste le traitement de référence chez les patients multi-

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

métastatiques cérébrales, ou à visée symptomatique chez les patients de mauvais pronostic, avec une estimation de survie globale inférieure à 3 mois soit un score DS-GPA  $< 1.5-2$  selon l'origine du primitif.

Malgré l'absence de bénéfice (neurologique ou en survie) des schémas d'IET modifiés (22), l'ANOCEF et le RTOG proposent plusieurs schémas de fractionnement selon l'objectif thérapeutique :

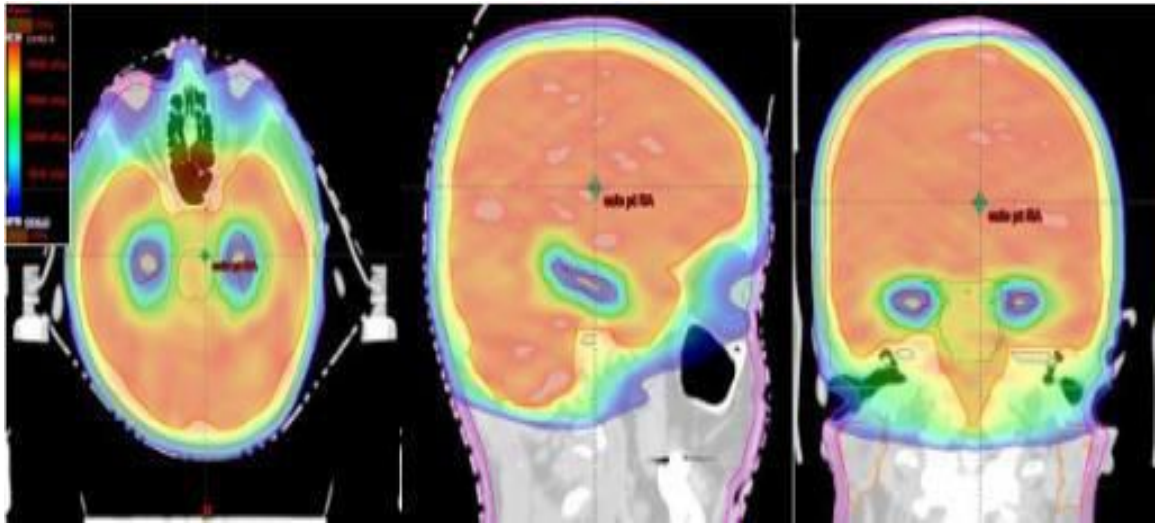
- 30 Gy en 10 fractions (classique, conventionnel)
- 37.5 Gy en 15 fractions (optimisé pour limiter le risque de séquelles tardives)
- 20 Gy en 5 fractions (schéma type radiothérapie palliative)

La dernière revue du Cochrane, décrit qu'un traitement très hypofractionné (12 Gy en 2 fractions) pourrait entraîner une moins bonne survie globale (22)

Afin de limiter ces toxicités radio-induites, il est possible de réaliser une IET avec épargne hippocampique (Figure 2). A ce jour, un essai de phase II, 0933 du RTOG (23) a démontré des résultats encourageants avec 19% de détérioration cognitive à 4 mois pour les patients dans le bras innovant, ce qui se compare favorablement avec la RTS seule dans l'étude randomisée de Chang (24%) et l'association RTS + IET (52%) (24). Le RTOG initie un essai de phase III (RTOG 1317) évaluant l'efficacité de la protection hippocampique chez des patients recevant une irradiation prophylactique cérébrale dans le cadre d'un cancer du poumon à petites cellules (25 Gy en 10 fractions). Un essai similaire est actuellement conduit aux Pays-Bas (NCT01780675), et un PHRC national évaluant l'épargne hippocampique lors de la réalisation d'une IET pour des patientes porteuses d'une MC unique opérée d'un cancer du sein est en cours (NCT01942980).

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

Figure 2: IET avec épargne hippocampique réalisée par une technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (25)



### 1-2-3 Radiothérapie stéréotaxique (RTS)

La RTS est une technique de haute précision utilisant un assemblage de dizaines voire centaines de faisceaux photoniques fins convergents permettant le traitement de volumes tumoraux de très petites tailles à forte dose (hypofractionnement - accélération) avec une grande précision (millimétrique). Ce traitement peut être délivré en une seule fraction - radiochirurgie stéréotaxique (RCS) - ou en un faible nombre de fractions (2 à 10) - radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RTSH).

Le terme de RCS fut introduit en 1951 par Lars Leksell qui développa, en 1967, le premier appareil de RTS, nommé GammaKnife®. Cet appareil est composé de multiples sources de Cobalt 60, réparties sur un hémisphère, émettant des photons  $\gamma$  de 1,17-1,33 MeV convergeant vers un même isocentre.

Les premiers développements de la RTS ont été dédiés au traitement de tumeurs cérébrales avec mise en place d'un cadre de stéréotaxie invasif

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

afin d'immobiliser la tête du patient. Les avancées technologiques ont permis de se dispenser de cadre invasif grâce à l'utilisation de masques thermoformés et au guidage par l'image (IGRT). La RTS extra-crânienne a pu se développer en particulier sur cibles mobiles grâce à des systèmes d'imagerie embarquée et aux systèmes de contrôle/mitigation du mouvement.

De nos jours, la RTS est réalisée à partir d'appareils :

- Dédiés à la stéréotaxie (Gammaknife®, Cyberknife®, MRIDian®)
- Non dédiés à la stéréotaxie - ce sont des accélérateurs linéaires classiques avec collimateur multilames de faible largeur de lames intégré (Novalis TX®, TrueBeam STX®, Synergy®), additionnel ou encore circulaire. Ces systèmes de collimation permettent de satisfaire les contraintes géométriques et dosimétriques de la RTS.

- Le Cyberknife®

Le Cyberknife®, développé en 1987 par un neurochirurgien, John R. Adler, est un système de radiothérapie robotisée guidée par imagerie en temps réel. Il est constitué d'un accélérateur linéaire de 6 MV fixé sur un bras robotisé à 6 degrés de liberté. Un système d'imagerie, composé de 2 tubes à rayons X réalisant des clichés orthogonaux à 45°/135°, permet de suivre la cible en temps réel et donc de contrôler le positionnement du patient. Un système de localisation optique permet l'asservissement à la respiration et/ou aux mouvements (Figure 3)

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

Figure 3: Composants du Cyberknife® version M6 (Accuray)

- 1 Imagerie par rayon X
- 2 Accélérateur
- 3 Bras robotisé
- 4 Collimateur
- 5 Caméras infrarouges (Synchrony™)
- 6 Table « RoboCouch »™
- 7 Accessoire de collimation



Dans ce contexte de haute précision, il est donc nécessaire de prioriser la qualité technique de l'IRM cérébrale pré thérapeutique, réalisée à une date la plus proche possible de la 1<sup>ère</sup> séance de RTS, en général inférieure à un mois voire une semaine.

Afin de limiter les mouvements du patient et les erreurs de repositionnement, une contention optimale est nécessaire par masque thermoformé, conçu lors du scanner de centrage.

- RTS et MC

### *Indications*

La RTS est indiquée chez les patients oligo-métastatiques avec une espérance de vie théorique supérieure ou égale à 3 mois et avec une maladie extra-cérébrale contrôlée soit un score DS GPA satisfaisant. La RTS exclusive est réalisée dans le but de préserver la qualité de vie et le statut neurocognitif en repoussant au maximum l'IET dans l'histoire naturelle de la maladie, ceci sans compromettre la survie globale. Il s'en suit une surveillance rapprochée par IRM trimestrielle. On distingue la RCS et la RTSH mais aucune étude randomisée n'a comparé ces deux modalités de traitement. Un projet final de PHRC coordonné par le Dr Vogin vient d'être déposé en ce sens (OligoBM-01).

Certaines études ont même démontré que la RTS pouvait être utilisée

chez les patients présentant davantage de MC. L'étude prospective JLGK0901 (26), incluant 1194 patients sans antécédent d'IET a démontré la non infériorité de la RCS en traitement initial de 5 à 10 MC comparé à 2 à 4 MC.

L'IET préalable ou adjuvante à la RTS est controversée et de moins en moins recommandée, notamment chez les patients de moins de 50 ans, en raison de l'absence d'impact sur la survie et d'un surcroît de toxicité (27). Son indication reste possible en situation de rattrapage.

En raison du risque de toxicité neuro-cognitive de l'IET et le risque élevé de rechute locale après exérèse neurochirurgicale, la RTS est une bonne indication de traitement adjuvant postopératoire dans le but de préserver la qualité de vie du patient (28).

L'efficacité intra crânienne des thérapies ciblées et de l'immunothérapie est peu connue car les patients avec MC sont souvent exclus des essais de phase III. Il est tout de même relevé une stabilisation des MC sans traitement local chez les patients sous immunothérapie. L'association de ces thérapies à la radiothérapie pourrait accroître leur efficacité mais aussi générer plus de toxicité. La RTS, en particulier, pourrait améliorer la réponse tumorale à l'immunothérapie par une augmentation du relargage d'antigènes tumoraux et par son impact sur le microenvironnement tumoral. La combinaison RTS et immunothérapie pourrait également générer un effet abscopal de la radiothérapie (29). La plupart des études démontrent peu de toxicité de la poursuite des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie durant la RTS. Cependant il est parfois souligné une augmentation de la taille des lésions et du taux de radionécrose par mécanisme immunogène chez les patients sous immunothérapie. De plus, l'association RTS et anti-BRAF évaluée dans des petites séries a montré des résultats discordants en termes de toxicité et de contrôle local.

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

Aucune de ces associations n'a encore prouvé un bénéfice en contrôle local. Les résultats d'études prospectives sont attendus afin de confirmer la tolérance de l'association radiothérapie et thérapies ciblées ou immunothérapie (30)

### Prescription

Dans la littérature, les doses prescrites sont très variables, de même que l'isodose de prescription. Selon les recommandations de l'ICRU 91, il est recommandé de préciser la dose à l'isocentre, la dose en périphérie de la MC, l'isodose de prescription, la D50% dans le Planning Target Volume (PTV), la dose near min, la dose near max.

La RTSH est préférée si : métastase > 30 mm de plus grand diamètre et/ou proximité d'un organe à risque et/ ou irradiation antérieure et/ou si terrain particulier (comorbidités associées, notamment vasculaires) s'il n'est pas possible de respecter les contraintes de la RCS détaillées Annexe 3.

- RCS : des recommandations claires ont fait suite à l'essai 90-05 du RTOG (31). La dose dépendrait du volume tumoral afin de limiter les toxicités pour les MC volumineuses ou proches des organes à risque : lésion de 0-20 mm : dose périphérique 1 x 24 Gy, lésion de 20-30 mm : dose périphérique 1 x 18 Gy, lésion >30 mm : dose périphérique 1 x 15 Gy (schéma fractionné préféré).
- RTSH : la dose totale délivrée doit respecter un équivalent radiobiologique d'au moins 40 Gy (rapport alpha/bêta de 12) afin d'obtenir une efficacité satisfaisante avec un contrôle local à 12 mois > 70% (32). Le nombre de fractions varie généralement de 3 à 5. Il n'existe aucune étude randomisée démontrant la supériorité d'un schéma d'irradiation hypo fractionnée. Jimenez et al. (33) ont évalué l'impact de 22 schémas d'irradiation différents, chaque schéma peut

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

être efficace et tolérable pour le traitement des MC. Le seul facteur associé au contrôle local était la dose totale prescrite, elle doit être au minimum de 25Gy

Les recommandations de contournage des volumes cibles et les contraintes de dose afférentes aux organes à risque sont disponibles Annexe 3.

### • Résultats

L'efficacité de la RCS a largement été démontrée avec un taux de contrôle local à 70-90% à un an (34). Moins de données sont disponibles pour la RTSH.

#### RTS en complément après IET

Une large étude contrôlée randomisée du RTOG (35) incluant 331 patients présentant 1 à 3 MC, a comparé l'IET seule ou en association avec une RCS. L'association d'une RCS augmentait le contrôle local et le pronostic fonctionnel à 6 mois, par rapport à l'IET seule. Un impact sur la survie est constaté uniquement chez les patients présentant une MC unique (6,5 versus 4,9 mois ;  $p=0.0393$ ). Cette étude a été révisée en 2014 par Sperduto (36) qui a analysé les résultats selon le score DS-GPA et il existerait un impact sur la survie quel que soit nombre de MC chez les patients avec un score de 3.5 à 4.

#### RTS exclusive +/- IET adjuvante

Trois essais randomisés contrôlés de phase III ont comparé la RTS +/- associée à l'IET : L'étude JROSC 99.1 (37) a randomisé 132 patients présentant 1 à 4 MC avec un diamètre  $\leq 3$  cm et un indice de Karnofsky (IK)  $\geq 70\%$ . L'association des 2 traitements permettait un contrôle local et intra crânien total supérieur par rapport à la RCS exclusive. Il n'y avait pas d'impact sur la survie globale (7,5 versus 8

mois  $p=0,42$ ). Un décès de cause neurologique était noté dans 22.8% des cas d'IET + RTS vs. 19.3% dans le groupe RTS seule. En 2015, une seconde analyse a été réalisée afin d'évaluer l'impact du score DS-GPA sur la survie globale (38). Une amélioration de la survie globale significative était constatée chez les patients avec un score DS-GPA favorable ( $>2,5$ ) dans le groupe RCS + IET.

L'essai d'Anderson (24) dont l'objectif principal était l'évaluation comparative des fonctions neurocognitives a été clos précocement après randomisation de 58 patients RPA I-II en raison d'un déclin de la mémoire plus important dans le groupe RCS + IET à 4 mois de traitement.

L'essai de l'EORTC 22952-26001 (39) a comparé l'IET adjuvante versus observation après RCS ou chirurgie chez 369 patients présentant 1 à 3 MC avec une maladie extra-cérébrale stable et un état général conservé. Le temps médian avant détérioration de l'état général (9.5 versus 10 mois) et la survie globale (10,7 versus 10,9 mois) étaient similaires entre le groupe observation ou IET. A 2 ans, l'IET (versus observation) permettait d'obtenir une diminution du nombre de récurrences locales, ( $p<0.01$  après chirurgie et  $p=0.04$  après RCS) et à distance de la lésion traitée ( $p=0.008$  après chirurgie et  $p=0.023$  après RCS). Cette étude a été révisée par Soffietti et al. pour mettre en évidence l'impact négatif de l'IET sur la fonction cognitive (28).

**En conclusion, chez les patients oligo-métastatiques en bon état général, non opérables, avec une espérance de vie satisfaisante, les recommandations actuelles tendent à privilégier la RTS avec une surveillance rapprochée afin de retarder/éviter l'IET.**

RTS post opératoire

L'efficacité de la RTS réalisée avant ou après la chirurgie a été évaluée

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

récemment par plusieurs essais prospectifs (40). Les doses utilisées ainsi que le fractionnement apparaissent très hétérogènes. Une seule étude randomisée (21), récente a évalué l'efficacité de la RCS postopératoire comparée à l'IET en termes de survie et de cognition. 194 patients avec une seule MC réséquée et avec une cavité opératoire de moins de 5 cm de grand axe ont été randomisés. La survie sans détérioration cognitive était plus longue ( $p < 0.0001$ ) chez les patients traités par RCS (médiane 3,7 mois vs. 3 mois), en revanche il n'existait pas de différence significative sur la survie globale entre les 2 groupes ( $p = 0.7$ ).

Le risque de récurrence à distance étant plus élevé après RTS, une surveillance IRM stricte est nécessaire. En cas de récurrence à distance, un traitement par RTS pourra être réalisé ou une IET selon le nombre de MC.

### RCS versus RTSH

Aucune étude randomisée comparant RCS et RTSH n'a été réalisée (PHRC récemment déposé). De nombreuses études rétrospectives ont néanmoins démontré un contrôle local comparable et un taux moindre de toxicité en faveur de la RTSH (41,42). La RTSH est préférée pour le traitement de larges MC (>3cm de diamètre) afin de limiter les toxicités secondaires à l'irradiation du tissu sain péri tumoral. En effet leur fréquence apparaît dose dépendante. Il est important de raisonner en termes de volume tumoral métastatique cumulé plutôt qu'en nombre de MC. Kim et al (43) ont évalué l'impact sur des MC de plus 14 cm<sup>3</sup> ou plus de 10 cm<sup>3</sup> si situées dans la fosse postérieure, chez 36 patients (40 MC). 6 schémas de RTSH ont été étudiés. Le contrôle local était de 90% avec l'absence de différence significative entre les patients

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

porteurs d'une ou plusieurs MC, ou ayant bénéficié ou non d'une IET. Absence de toxicité significative notifiée (<10%).

### RTS de rattrapage

La RTS peut également être indiquée en traitement de rattrapage en cas de récurrence locale après IET ou chirurgie ou même RTS. Dans ce contexte, il n'existe pas de recommandation en termes de dose, fractionnement ou marges.

### ii. Toxicité

10-40 % des patients présentent des complications après RTS (44). Les réactions précoces sont transitoires, consécutives à l'inflammation cérébrale radio induite et apparaissent en général après la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement normo fractionné ou plus tôt après RTS : céphalées, nausées, vomissements témoignant parfois d'une hypertension intracrânienne, crises convulsives, aggravation des déficits neurologiques préexistants. Les effets secondaires tardifs sont représentés par les risques d'hémorragies, de troubles neurocognitifs, de leuco encéphalopathie ou de radionécrose (RN). L'émergence des troubles cognitifs radio induits chez les patients longs survivants a un impact important dans la stratégie de prise en charge.

## **1-3 Réponse tumorale après RTS : RADIONECROSE ou PROGRESSION ?**

### **1-3.1 La radionécrose (RN)**

La RN est la complication tardive la plus invalidante après RT cérébrale. L'hypo fractionnement la rend plus fréquente du fait des plus grandes difficultés des tissus sains à réparer les lésions radio induites de l'ADN. Une incidence actuarielle de 34% à 2 ans a été observée après RCS - symptomatique dans 10 à 17% des cas (45). Le taux de RN après RTSH

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

est mal documenté dans la littérature mais il apparaît plus faible dans les séries rétrospectives (41,42). La RN apparaît classiquement 9 à 16 mois après RTS, elle est rarement diagnostiquée dans les 3 premiers mois post traitement, où la question de pseudo-progression se pose. Les symptômes de RN sont aspécifiques et dépendent de la région fonctionnelle irradiée(46).

La RN cérébrale est une atteinte vasculaire de la substance blanche, se développant dans le champ d'irradiation, secondaire à l'inflammation chronique du parenchyme cérébral, avec une tendance à l'extension spontanée(47). Sa physiopathologie n'est pas encore élucidée. Plusieurs hypothèses ont été émises : atteinte initialement vasculaire puis gliale, inflammation chronique, rôle du système immunitaire. L'hypothèse vasculaire implique les dommages endothéliaux radio induits associés à une libération de cytokines à l'origine de troubles microvasculaires, augmentant la perméabilité capillaire et créant ainsi un œdème extracellulaire vasogénique. L'occlusion des petits vaisseaux entraîne une ischémie aboutissant à terme à la nécrose tissulaire (48). L'hypothèse de l'atteinte gliale, en particulier la destruction des cellules oligodendrogiales, qui sont très radiosensibles, engendre une démyélinisation et à terme un œdème avec nécrose fibrinoïde. Le facteur VEGF serait un des acteurs dans le développement de la RN, par son action sur la perméabilité vasculaire. L'analyse histologique de biopsie de RN a démontré une élévation du taux de VEGF dans les astrocytes autour du tissu nécrotique (46).

### 1-3.2 Facteurs de risque de RN

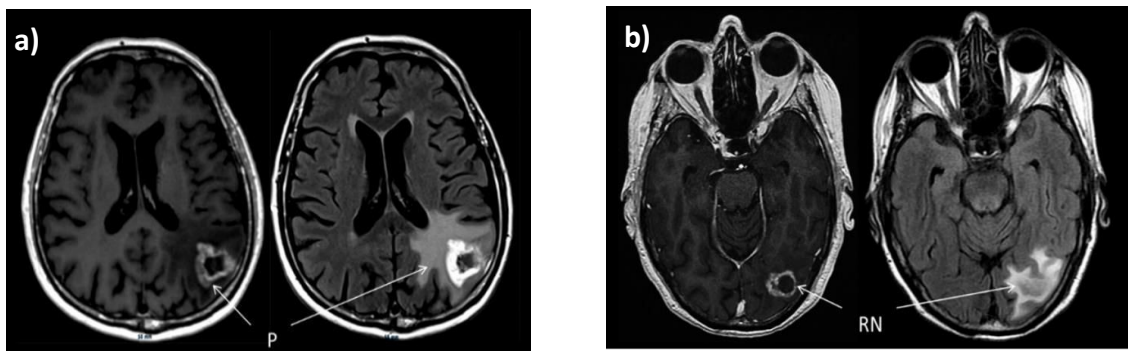
Les principaux facteurs de risque de RN identifiés sont : un large volume irradié, une dose d'irradiation élevée, une forte dose par

fraction, un antécédent d'IET, et le volume cérébral sain recevant une isodose spécifique [volume cérébral sain exposé à la dose de 10-12 Gy (V10-V12) après RCS47 et celui exposé à la dose de 18-21 Gy (V18-V21) après RTSH (49). Dans la cohorte de Kohutek et al., le type histologique de la tumeur primitive apparaissait comme un facteur de risque (45). L'impact des thérapies ciblées et de l'immunothérapie sur le risque de développement de RN n'est pas très bien connu. Peu d'essais cliniques ont évalué l'efficacité et la tolérance de la combinaison RTS et thérapies ciblées(30).

### 1-3.3 Challenge du diagnostic différentiel

Les caractéristiques cliniques et radiologiques de la RN sont très similaires à celle de la progression tumorale (P) rendant la discrimination de ces deux entités, très difficile (Figure 4).

Figure 4: Suivi de MC par IRM conventionnelle



Séquence T1 injectée à Gauche et T2 FLAIR à Droite. **a) P** et **b) RN**.

Images similaires avec prise de contraste périphérique de la lésion et œdème péri-lésionnel.

Le gold standard pour le diagnostic de certitude est l'analyse anatomopathologique, bien que les prélèvements cérébraux soient souvent non réalisables en pratique clinique en raison de son caractère invasif et risqué. A l'analyse histologique, 50% des lésions sont de la RN pure, les 50% restant associent RN et cellules tumorales(50).

## **LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE**

En l'absence de documentation histologique possible, les données cliniques et d'imagerie sont utilisées pour définir la probabilité de RN ou P.

Le groupe Response Assessment in Neuro-Onoclogy (RANO-BM) a établi des critères d'évaluation de la réponse tumorale des MC (51) (Tableau 1), à partir de données cliniques et radiologiques (IRM) notamment basées sur les critères RECIST 1.1 (52). L'évolution de chacune des lésions est mesurée.

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

Tableau I: Critères de réponse tumorale établis par le groupe RANO pour les métastases du système nerveux central (RANO group)(51)

| Critères                                                                    | Réponse<br>Complete       | Réponse Partielle                                                                                                | Lésion stable                                                                                                                                                          | Progression                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lésions cibles<br>(5 maximum)<br>diamètre<br>minimum 1 cm<br>Sur T1 injecté | Aucune                    | Diminution $\geq 30\%$ de<br>la somme des plus<br>grands diamètres<br>lésionnels par rapport<br>à l'IRM initiale | Diminution $< 30\%$ par<br>Rapport à l'IRM<br>initiale mais<br>augmentation $< 20\%$<br>de la somme des plus<br>grands diamètres<br>lésionnels par rapport<br>au nadir | Augmentation $\geq 20\%$ de la<br>somme des plus<br>grands diamètres<br>lésionnels par<br>rapport au nadir* |
| Lésions non<br><u>cibles</u>                                                | Aucune                    | Stable ou réduction                                                                                              | Stable ou réduction                                                                                                                                                    | Progression                                                                                                 |
| Nouvelle<br>lésion                                                          | Aucune                    | Aucune                                                                                                           | Aucune                                                                                                                                                                 | Présente                                                                                                    |
| Corticothérapie                                                             | Non                       | Stable ou diminuée                                                                                               | Stable ou diminution                                                                                                                                                   | /                                                                                                           |
| Statut clinique                                                             | Stable où<br>Amélioration | Stable ou<br>amélioration                                                                                        | Stable ou<br>amélioration                                                                                                                                              | Aggravation                                                                                                 |
| Critères pour<br>statuer de la<br>réponse<br>tumorale                       | Tous                      | Tous                                                                                                             | Tous                                                                                                                                                                   | Au moins 1                                                                                                  |

\* au moins une lésion a augmenté d'au moins 5 mm de diamètre

En cas de progression lésionnelle, aucun signe pathognomonique à l'IRM ne permet de distinguer une RN d'une P. D'autres investigations radiologiques sont donc nécessaires mais aucun critère d'imagerie n'est à l'heure actuelle validé ou suffisamment discriminant pour établir un diagnostic différentiel fiable entre P et RN.

La RN est évoquée à l'IRM conventionnelle lors d'une modification de la taille lésionnelle, dans le champ d'irradiation, avec un hyposignal central et une prise de contraste périphérique sur les séquences T1 injectées, et un hypersignal sur les séquences T2, avec un aspect de « *swiss cheese* » ou « *soap bubble* » décrit par Kumar et al. (53), ce qui

est tout à fait aspécifique.

D'autres paramètres d'IRM morphologique ont été étudiés tel que le «*lesion quotient*» (LQ) correspondant au rapport entre la section transversale maximale en T2 sur la section transversale maximale en T1 après injection. Un  $LQ > 0,6$  orienterait vers une P alors qu'un  $LQ < 0,3$  serait en faveur d'une RN (54).

Le « T1/T2 mismatch » correspond à un déséquilibre entre le volume lésionnel en T2 par rapport à la prise de contraste T1 et évoquerait plutôt une RN (55). D'autres modalités d'IRM dites dynamiques peuvent être utilisées dans les centres de Neuro-radiologie de recours(56).

L'IRM de diffusion mesure le mouvement des molécules d'eau sous forme du coefficient de diffusion apparente (ADC). Ce coefficient est diminué en cas de P et en raison de la densité cellulaire élevée, alors que dans la RN, les molécules d'eau se mobilisent plus facilement et donc l'ADC augmente(57).

L'IRM de perfusion permet de mesurer le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) ; l'acquisition est rapide et l'interprétation simple. Un rCBV élevé évoque une progression en rapport avec l'augmentation de la néovascularisation nécessaire à la progression tumorale alors qu'un rCBV bas témoigne d'une RN avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 72% (58).

La spectro-IRM permet d'étudier le signal des protons des métabolites tels que la choline (cho), la créatine (cr), les lactates, les lipides et le N-acétyl-aspartate (NAA). Les lactates et les lipides traduisent la présence d'ischémie et/ou nécrose. Les ratio cho/cr et cho/NAA seraient

significativement plus élevés dans la progression que la RN, ( $p=0.001$  et  $p=0.044$  respectivement). La spectro-IRM possède une sensibilité d'environ 95 % pour la prédiction de RN et une spécificité très variable(59). Un des problèmes de cette méthode est le manque de performance en cas de lésions mixtes.

Outre l'analyse morphologique des lésions cérébrales par IRM, l'imagerie TEP apporte une information complémentaire : l'évolution métabolique. Il permet d'évaluer la réponse tumorale au traitement et apporte notamment une aide dans le diagnostic différentiel entre P et séquelles tardives neuro-induites.

Le TEP au (18F) -fluorodésoxyglucose (FDG) est d'apport limité en raison de la fixation physiologique du FDG par le parenchyme cérébral sain. De plus, réalisé trop précocement, il est observé une hyperfixation souvent due aux processus inflammatoires post-radiothérapie. Sa performance est améliorée en cas de corrélation avec l'IRM avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 86% (56).

En revanche, l'imagerie TEP aux acides aminés permet un suivi plus sensible des lésions cérébrales en réponse aux différentes thérapeutiques. Les traceurs spécifiques amino- acides n'ont pas de fixation physiologique au niveau cérébral. Le TEP à la L-méthyl- 11C-méthionine (11C-MET) a démontré une sensibilité de 92 % et une spécificité de 87% pour le diagnostic de P mais son utilisation est limitée du fait d'une demi-vie courte et donc sa faible disponibilité dans les services (60).

Le TEP au 6-fluoro-(18F)-L-DOPA (18F-FDOPA) est aussi capable de différencier une P d'une modification post-thérapeutique. Ciccone et al. démontre que le TEP au 18F- FDOPA offre une sensibilité supérieure

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

(91,3%) à celle du rCBV (75,6%) dans le diagnostic différentiel de RN vs P après RCS de MC (60).

Le O-(2-[18F] -fluoroéthyl-l-tyrosine (18F-FET) notamment avec acquisitions dynamiques a des résultats très prometteurs avec une sensibilité allant jusqu'à 95% et une spécificité à 91% pour le diagnostic de P versus RN (augmentation rapide de la fixation dans la P et plutôt constante et progressive dans la RN) (61).

L'ANOCEF44 propose ainsi des critères composites clinico-radiologiques orientant vers le diagnostic de RN (Tableau 2) et des arbres décisionnels ont été émis après une enquête américaine (59) (Figure 5). Ces critères sont basés sur la réitération des examens.

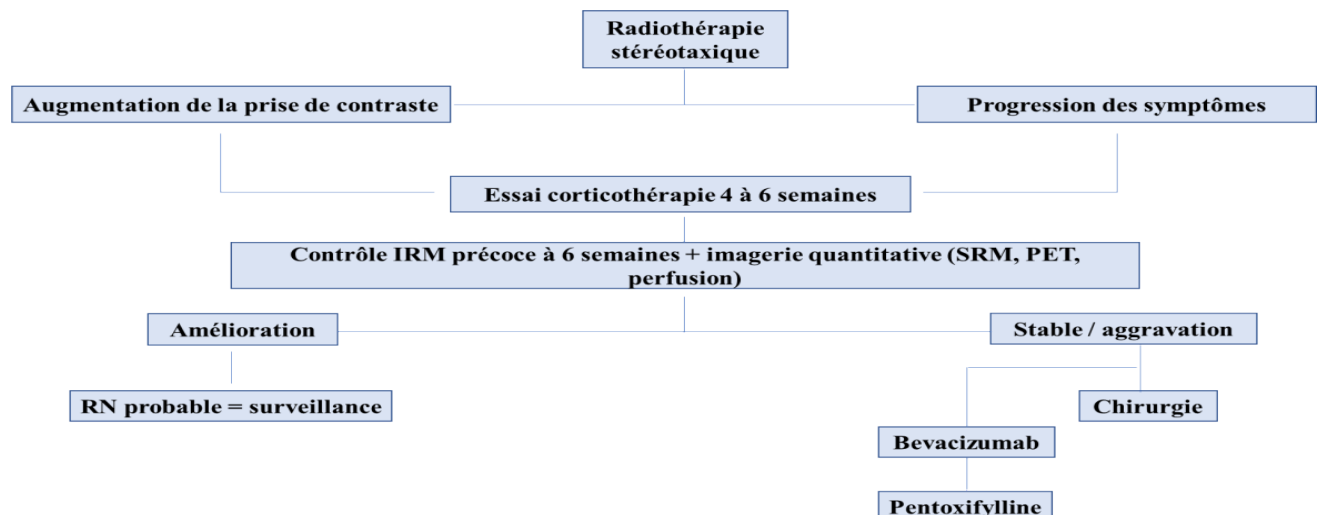
Cette pratique entraîne donc un retard diagnostique et thérapeutique potentiellement préjudiciable dans la prise en charge du patient.

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

Tableau II: Critères d'aide au diagnostic de RN, ANOCEF(46)

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères Cliniques</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion initiale traitée à fortes doses de radiothérapie</li> <li>- délai <math>\geq 3</math> mois</li> <li>- Lésion suspecte dans les champs d'irradiation</li> <li>- sémiologie aspécifique</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Critères Radiologiques</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>IRM standard</u> : hyposignal central persistant et élargissement d'un rehaussement pré-existant en T1 gadolinium + hypersignal en T2, aspect « <i>swiss cheese</i> » ou « <i>soap bubble</i> »</li> <li>- <u>IRM dynamique</u></li> <li>IRM de perfusion : diminution de la perfusion avec un rCBV <math>&lt; 2</math> Spectro</li> <li>IRM : augmentation NAA et Cho avec Cr stable</li> <li>- <u>Imagerie Nucléaire TEP</u> (acides aminés +++): faible hyperfixation</li> </ul> |
| <b>Critères anatomopathologiques</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence concomitante de cellules tumorales et de nécroses possibles sur pièces opératoires</li> <li>- Zones hypo cellulaires de RN et exsudats fibrineux avec des changements dégénératifs ou dystrophiques de la vascularisation, télangiectasies, épaississement hyalin des vaisseaux, nécrose fibrinoïde incluant des thromboses vasculaires.</li> <li>- Anti-VEGF et HIF-1a exprimés dans les aires péri-nécrotiques en Immunohistochimie.</li> </ul>                             |

Figure 5: Arbre décisionnel : Diagnostic et prise en charge des patients post RTS : résultats des questionnaires de l'étude de Stockham (59)



### 1-4 Traitement de la RN

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention en cas de suspicion de RN est la corticothérapie à la dose de 1mg/kg/j pendant minimum 4 à 6 semaines avant nouveau contrôle IRM (59).<sup>58</sup> En cas d'échec de la corticothérapie, la chirurgie peut être proposée si elle est réalisable, et permet de plus un diagnostic histologique de certitude. Le Bevacizumab, anti-VEGF a été proposé comme traitement de la RN par son action anti-oedémateuse via la diminution de la perméabilité vasculaire. Il permet la prévention de l'angiogénèse par inhibition du VEGF et donc ralentit la progression de la RN. De plus, le bevacizumab peut aussi avoir une action tumoricide propre. Son utilisation est une option chez les patients avec RN symptomatique sévère, elle n'a pas été validée. Une revue récente du groupe Cochrane recense 2 essais contrôlés randomisés pour l'évaluation des traitements de la RN (62).

- Une étude en double aveugle sur une petite cohorte de 14 patients a évalué l'effet du bevacizumab versus placebo et a démontré une amélioration symptomatologique et radiologique dans le bras bevacizumab. En revanche 3 patients ont présenté des effets indésirables sévères dans ce bras(63).
- Un essai a comparé l'utilisation d'Edaravone (anti-oxydant, utilisé dans la sclérose latérale amyotrophique) en association à une corticothérapie, versus corticothérapie seule. Une nette réduction de l'œdème cérébral en T2 à l'IRM était constatée dans le bras Edaravone + corticoïdes, ainsi qu'une amélioration des symptômes neurologiques, en comparaison avec la corticothérapie seule (effet non significatif). Il n'y avait pas de différence en termes de toxicité entre les 2 bras (64).

Les effets indésirables de la corticothérapie et du bevacizumab sont à

prendre en compte car ils sont non négligeables à long terme et peuvent altérer la qualité de vie du patient.

En cas de contre-indication à la chirurgie ou au bevacizumab, un traitement par Pentoxifylline + vitamine E peut être proposé mais avec une efficacité minimale. Aucune étude prospective randomisée n'a démontré un effet clinique ou radiologique net de cette association (59).

Les traitements anticoagulants ont montré des bénéfices modestes sur un nombre limité de patients non-répondant aux corticoïdes (65).

Enfin, l'oxygénothérapie hyperbare peut être utilisée dans les cas de RN réfractaire et progressive, elle augmente la pression partielle en oxygène dans le tissu irradié mais n'a pas d'effet majeur sur la résolution des symptômes. Elle est peu utilisée en routine (66).

Une autre option thérapeutique, l'ablation thermique par laser guidée par IRM a été évaluée dans une étude prospective multicentrique incluant 42 patients avec RN ou P confirmée histologiquement. Ce traitement comporte peu de risques et semble efficace pour la RN avec 100% de contrôle local et plus de 80% de survie à 6 mois(67).

Le traitement de la P utilise les mêmes thérapies que lors de la prise en charge de la maladie métastatique cérébrale initiale et ne seront pas détaillés ici.

**En résumé, le diagnostic différentiel entre RN et P est un véritable challenge mais reste indispensable car la stratégie de prise en charge de ces deux entités est très différente.**

### 2- Matériel et méthode :

#### 2-1 Population d'étude et caractéristiques des métastases :

Sur la période allant de Mai 2012 à janvier 2020, 101 métastases cérébrales non opérables ont été inclus rétrospectivement chez 87 patients.

Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans. Les patients ayant précédemment bénéficié d'une irradiation de l'encéphale en totalité étaient acceptés dans l'étude.

#### 2-2- Spécificités du traitement :

Le scanner de centrage était réalisé avec des coupes fines de 1,25 mm et fusionner avec une IRM de simulation incluant 3 séquences spécifiques : 3D flair, 3D T1 Gado et 3D T1 sans injection. Ces images ont été fusionnés sur le logiciel Iplan version 4,1 de Brainlab. Les contentions utilisées étaient des masques thermoformés de stéréotaxie. Le repositionnement était assuré par l'Exactrac Dynamic 6D de Brainlab.

Les volumes cibles étaient identifiés sur la fusion des imageries pré cité. Le GTV correspond à la prise de contraste sur la séquence 3D T1 Gado. Le CTV est égale au GTV et le PTV est une marge de 2 mm autour du GTV. Le volume moyen du GTV est de 5,75 cc (0,16-26,4) tandis que celui du PTV est de 10,18 cc (0,73-39,33). Les organes à risques qui ont été délinées étaient : la cavité buccale, l'encéphale sain, le tronc cérébral, les nerfs optiques, le chiasma optique, les yeux, le cristallin, les cochlées.

Tous les patients ont une irradiation avec des faisceaux de photons 6 MV avec un accélérateur linéaire de type Novalis Tx équipé d'un collimateur multi lame HD MLC 120 de Varian. Deux méthodes de radiothérapie ont été utilisées sur deux périodes. De mai 2012 à février 2016, la radiothérapie par arcs

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

dynamiques (avec 4-5 arcs non coplanaires) a été utilisée. La dose prescrite était de 33 Gy à l'isocentre et de 23,1 Gy (70 %) à l'enveloppe couvrant le PTV, délivrée en 3 fractions.

La VMAT (volumetric modulated arc therapy), utilisant un arc coplanaire complet et trois arcs partiels non coplanaires espacés de 45°, a été utilisée de mars 2017 à janvier 2020. La dose prescrite était de 33 Gy pour le GTV et de 23,1 Gy (isodose 70 %) pour le PTV délivrée en 3 fractions, ce qui correspond en pratique à une dose prescrite à la ligne d'isodose 70 % pour atteindre une couverture cible de 99 % du PTV. La délimitation et la prescription de la dose correspondaient aux recommandations nationales françaises. La radiothérapie a été administrée tous les deux jours. En cas de proximité avec des OAR, la dose prescrite pouvait être ajustée pour respecter les contraintes de dose. En ce qui concerne les systèmes de planification de traitement (TPS) pour DynArc, les calculs finaux ont été effectués avec Iplan® TPS, version 4.1 (Brainlab), en utilisant un algorithme Pencil beam avec une résolution spatiale de 2,5 mm.

Pour la VMAT, les calculs finaux ont été effectués en utilisant l'algorithme triple AAA sur Eclipse® TPS version 13.5 (Varian Medical Systems). L'algorithme d'optimisation de l'arc, utilisé dans Rapidarc®, a optimisé la position des lames, le débit de dose et la vitesse du collimateur.

Les patients recevaient une dose rapidement décroissante de corticostéroïde oral avant le début du traitement pour prévenir l'œdème cérébral.

### 2-3- Suivi :

Le suivi comprenait une IRM (y compris des séquences T1 au gadolinium avec une perfusion à contraste dynamique pondérée par la susceptibilité [DSC]), couplée à un examen clinique tous les 3 mois. Les toxicités liées au traitement, telles que la radionécrose, l'œdème et les hémorragies, ont été enregistrées à

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

l'aide de la version 4.0 du Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI- CTCAE) de l'Institut national du cancer.

L'échec du contrôle local a été défini par une récurrence dans le volume précédemment irradié, caractérisée par une augmentation des images pondérées en T1 avec prise de contraste dans au moins 2 résultats d'IRM ultérieurs, associée à un volume sanguin cérébral relatif (CBV)  $> 2.0$  sur les images de perfusion dynamiques pondérées par la susceptibilité (calculées pour chaque lésion par le rapport du CBV de la tumeur sur la valeur moyenne du CBV de la substance blanche normale) ou un rapport entre la prise maximale de la lésion et la prise maximale du bruit de fond ( $SUV\ L\ max/Bkgrmax$ )  $> 1,59$  sur la TEP-TDM de la F-DOPA. La radionécrose a été définie par des lésions stables ou en régression sur une période de 6 mois, associées à un  $rCBV < 2,0$  sur les images de perfusion, ou un  $SUV\ L\ max/Bkgrmax < 1,59$ , ou sur la base des résultats histologiques après métastasectomie cérébrale.

Le dernier suivi a été défini comme la date du décès ou la date de la dernière consultation avec un IRM cérébral pendant la période de l'étude qui s'est terminée en novembre 2020. Le suivi médian était de 25 mois (min - max (0 - 180)). La survie globale (OS) a été définie comme le temps écoulé entre la dernière séance de MF-SRS et le décès du patient

### 2-4- Analyses statistiques :

Une valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme indiquant une différence statistiquement significative. En ce qui concerne la LC, les facteurs suivants ont été évalués dans l'analyse univariée : type histologique, présence ou absence d'une mutation, présence ou absence d'un traitement systémique au moment de la SRS cérébrale, WBRT antérieure, volume du GTV, volume du PTV, plus grand diamètre, localisation (cervelet, cervelet-temporal ou autres), latéralité (droite ou gauche), profondeur, durée totale du traitement, doses délivrées au

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

GTV et au PTV (Dmin, D98%, Dmean, Dmax), V70% PTV (V70% est le volume de la structure recevant une dose  $\geq 70\%$  de la dose prescrite, c'est-à-dire l'isodose prescrite), V70% PTV (V70% est le volume de la structure recevant une dose  $\geq 70\%$  de la dose prescrite, c'est-à-dire l'isodose prescrite), V70% PTV, etc. c'est-à-dire l'isodose de prescription), la technique de radiothérapie (thérapies par arc dynamique non coplanaires ou VMAT).

Pour la SG, les mêmes facteurs ont été analysés en analyse univariée, ajoutés à l'âge, au sexe, aux comorbidités (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle), au statut de performance, aux scores pronostiques (SIR, RPA, GPA, DS-GPA, lung-mol GPA), et au nombre de métastases cérébrales.

En ce qui concerne la radionécrose, les facteurs suivants ont été pris en compte : L'âge, le sexe, les comorbidités (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie), la présence ou l'absence d'un traitement systémique au moment de la SRS cérébrale, la WBRT antérieure, le volume du GTV, le volume du PTV, le plus grand diamètre, la localisation (cervelet, cervelet-temporal ou autres), la profondeur, la durée totale du traitement, la technique de radiothérapie (arcs thérapeutiques dynamiques non coplanaires ou VMAT) et les doses délivrées au parenchyme cérébral sain (cerveau - GTV ou VMAT).

Parenchyme cérébral sain (cerveau - GTV) : V23.1Gy, V21Gy, V18Gy, V14Gy, V10Gy, V5Gy (définition : VxGy (cc) est le volume de la structure recevant une dose  $\geq x$  Gy).

Toutes les variables ayant une valeur  $p < 0,1$  dans l'analyse univariée ont été sélectionnées et la pénalité LASSO a été appliquée pour obtenir un modèle de régression multivariée.

De plus, lorsqu'une corrélation linéaire significative a été trouvée, une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) a été réalisée afin d'identifier la

valeur seuil optimale. Ensuite, les courbes de Kaplan-Meier des deux populations ont été estimées et comparées à l'aide du test du long rang. Ces deux groupes obtenus avec le meilleur seuil ont été comparés à l'aide du test exact de Fisher pour les variables catégorielles et du test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 4.1.0 (R-Project, GNU GPL, <http://cran.r-project.org/>).

### 3- Résultats :

#### 3-1- Contrôle local :

Le contrôle local (CL) à 6, 12 et 24 mois était respectivement de 95 %, 87 % et 79,9 % (figure 1A). En analyse univariée, les facteurs prédictifs d'un meilleur CL étaient une localisation autre que cérébelleuse (HR = 0,282, IC 95% = 0,086 - 0,926,  $p = 0,047$ ), une localisation autre que cérébelleuse-temporale (HR = 0,230, IC 95% = 0,067 - 0,795,  $p = 0,017$ ), GTV Dmin plus élevé (HR = 0,774 IC 95% = 0,676 - 0,887,  $p = 0,002$ ), GTV D98% plus élevé (HR = 0,781 0,684 - 0,892,  $p = 0,003$ ), GTV Dmean plus élevé (HR = 0,725, CI 95% = 0,540 - 0,973,  $p = 0,049$ ), PTV V70% plus élevé (HR = 0,835, CI 95% = 0,750 - 0,929,  $p = 0,01$ ) ; pas de WBRT antérieure (HR= 3,625, CI 95% = 1,098 - 11,970,  $p = 0,37$ ), volume PTV plus faible (HR = 1,073, IC 95% = 1,005 - 1,145,  $p = 0,045$ ), et un diamètre maximal plus faible (HR = 1,100, IC 95% = 1,031 - 1,174,  $p = 0,006$ ).

En analyse multivariée, un GTV Dmin plus élevé (HR = 0,822, CI 95% = 0,706 - 0,957,  $p = 0,012$ ), un diamètre maximal plus faible (HR = 1,124, CI 95% = 1,044 - 1,210,  $p = 0,002$ ) et une localisation autre que cérébelleuse-temporale (autre localisation : HR = 0,215, CI 95% = 0,051 - 0,914,  $p = 0,037$ ) sont restés des facteurs significatifs de prédiction de la LC.

Le type d'histologie, la présence d'une mutation, le traitement systémique

n'étaient pas des facteurs prédictifs de LC que ce soit en analyse univariée ou en analyse multivariée.

En ce qui concerne le GTV Dmin, nous avons identifié une valeur seuil discriminante de 27,4 Gy (AUC= 0,69, CI 95% = 0,49 - 0,87), en utilisant la courbe ROC. La CL à 1 an était de 97,1 % contre 73,1 % pour GTV Dmin  $\geq$  27,4 Gy et GTV Dmin < 27,4 Gy respectivement (p = 0,002) (Figure 2A et 2B).

### 3-2- Radionécrose et autres toxicités :

La radionécrose cérébrale était le principal événement indésirable observé et concernait 19,4 % des cas, et la RN symptomatique a été décrite dans 5,9 % des cas. En considérant le décès comme un risque concurrent de la survenue d'une radionécrose, le risque réel de RN à 6 mois, 1 an et 2 ans était respectivement de 6,3 %, 15,4 % et 18,1 % (Figure 3). Les facteurs prédictifs de RN trouvés dans l'analyse univariée étaient l'hypertension artérielle (HR = 3,126, CI 95% = 1,210 - 8,077, p = 0,017) et la dyslipidémie (HR = 3,614, CI 95% = 1,429 - 9,137, p = 0,009). La dyslipidémie était le seul facteur prédictif significatif de l'IA dans l'analyse multivariée (HR = 3,436, CI 95% = 1,140 - 10,355, p = 0,028) et dans le modèle de risque concurrent (HR = 2,69, CI 95% = 1,076 - 6,72, p = 0,03).

Nous avons rapporté les volumes moyens suivants de cerveau sain (cerveau - GTV) : V23,1Gy, V21Gy, V18Gy, V14Gy, V10Gy et V5Gy qui étaient respectivement de 6,43 cc, 8,02 cc, 10,76 cc, 16,64 cc, 28,38 cc, 76,86 cc. Il n'y avait aucun facteur dosimétrique prédictif de RN, que ce soit en analyse univariée ou en analyse multivariée.

Les autres symptômes observés pendant et avec l'arrêt de SRT étaient l'hémorragie, le déficit neurologique, l'hypertension intracrânienne et l'épilepsie, dans respectivement 7 %, 8 %, 4 % et 2 % des cas.

### 3-3- La survie :

La survie sans progression (SSP) à 6 mois, 1 an et 2 ans était respectivement de 67,9 %, 40,9 % et 17,4 %. La médiane de la SSP était de 10 mois (Figure 1B).

La survie globale (OS) à 6 mois, 1 an et 2 ans était respectivement de 80,8%, 56,7% et 34,1% (Figure 1C). La SG médiane était de 14 mois. En analyse univariée, les facteurs pronostiques significatifs de la SG étaient un âge plus élevé (HR = 1,035, CI95% = 1,004 - 1,066, p = 0,024), un statut PS moins bon (1,423, CI95% 0,805 - 2,515, p = 0,215), un score SIR plus élevé (HR = 0. 661, CI95% = 0,537 - 0,813, p < 0,001), un score GPA plus élevé (HR = 0,493, CI95% = 0,333 - 0,731, p = 0,001), un score DS-GPA plus élevé (HR = 0,669, CI95% = 0,507 - 0,883, p = 0,008), un score lung mol-GPA plus élevé (HR = 0,483, IC95% = 0,315 - 0,743, p = 0,001) et la présence d'une mutation (HR = 0,500, IC95% = 0,244 - 1,022, p = 0,041). En analyse multivariée, un SIR, une GPA et un score GPA poumon-mol plus élevés restaient des facteurs pronostiques significatifs de la SG.

### 4- Discussion :

Dans notre série rétrospective, nous avons rapporté 101 métastases cérébrales non réséquées, < 5 cm, chez 87 patients, traitées radiothérapie stéréotaxique hypo fractionné en 3 fractions selon les recommandations françaises (68).

Le cancer du poumon est la principale étiologie des métastases cérébrales, mais dans la plupart des études évaluant les radionécroses cérébrales ou le contrôle locale, les cancers primitifs étaient hétérogènes avec différents fractionnements (41,69–72). Un seul essai récent mené par Minniti et al. a comparé l'efficacité de la radiochirurgie stéréotaxique multi-fractionnée pour les métastases cérébrales importantes réséquées chirurgicalement ou intactes d'un CBNPC (73). Nos résultats sont restés en accord avec les études précédentes en termes de contrôle locale, de survenue de la radionécrose et de la survie globale.

Le contrôle local pour les métastases cérébrales importantes non réséqué à 6 mois, 1 an et 2 ans était respectivement de 95 %, 87 % et 79,9 %, ce qui est équivalent à de nombreuses séries évaluant le contrôle local des métastases cérébrales après la SRT. Par exemple, Lehrer et al ont fait état d'une méta-analyse internationale évaluant les fractions multiples et unique de radiothérapie stéréotaxique. Les fractions multiples donnaient un taux de contrôle locale à 1 an de 92,9 % et 79,2 % pour les métastases cérébrales de 2-3 cm et > 3 cm, respectivement, ce qui était un résultat satisfaisant par rapport à la SRS en une seule fraction, avec une réduction relative de la radionécrose (71). Garsa et al ont rapporté en 2014 les facteurs prédictifs du contrôle local tumorale individuelle après SRT pour les métastases cérébrales de NSCLC, dont le contrôle local estimé à 12 mois était de 74%. Cependant, dans cet essai, tous les patients ont été traités par Gamma Knife en fraction unique et la dose médiane prescrite était de 20 Gy (intervalle, 14- 24 Gy). Une localisation tumorale cérébelleuse, un volume tumoral plus important et un indice de

conformité plus faible étaient des facteurs prédictifs indépendants significatifs de l'échec local. Le taux ajusté de contrôle local à 1 an pour les lésions cérébelleuses était de 60 %, contre 77 % pour les lésions supratentorielles (en tenant compte du volume tumoral et de l'indice de conformation), ce qui confirme nos résultats puisque nous avons constaté dans notre étude que la localisation cérébelleuse et cérébelleuse-temporale était un facteur prédictif péjoratif de contrôle local en analyse univariée, ce qui n'est pas le cas pour les lésions cérébelleuses et supratentorielles (74). Vogelbaum et al, dans une analyse de 202 patients composés de plusieurs types de tumeurs malignes métastatiques traitées par SRS, n'ont pas trouvé de différence entre les métastases infratentorielles et supra- tentorielles (75). Nous avons également rapporté que le diamètre maximal ( $HR = 1,124$ ,  $CI\ 95\% = 1,044 - 1,210$ ,  $p = 0,002$ ) était associé à un mauvais contrôle local. Minniti et al ont comparé en 2019 l'efficacité de la radiochirurgie stéréotaxique multi-fractionnée pour les métastases cérébrales importantes réséquées chirurgicalement ou intactes d'un cancer du poumon non à petites cellules (73). Dans le groupe traité par radiothérapie multiple fractions seule, le contrôle local était de 96% ( $IC\ 95\%$ , 90 - 100%) à 6 mois et de 92% ( $IC\ 95\%$ , 85 - 99%) à 12 mois, ce qui est assez similaire à nos résultats.

De plus, l'un des intérêts de notre étude était de rapporter un facteur dosimétrique prédictif du contrôle local et de caractériser une dose minimale délivrée au GTV, en ce qui concerne une métastase maligne spécifique que l'on trouve le plus souvent dans le cerveau. Jusqu'en 2020, seule une revue menée par Wiggensraad et al. a rapporté en 2011 une relation dose-effet dans la SRT avec une dose totale minimale prescrite (32). Dans cette étude, la dose a été prescrite en fraction unique sur des métastases cérébrales correspondant à différentes histologies. Les taux de contrôle local à six mois étaient supérieurs à 80 % dans presque toutes les séries, quelle que soit la dose. Le contrôle local

à 12 mois était supérieur à 80%, supérieur à 60% et inférieur à 50% pour des doses uniques respectivement supérieur ou égale à 21Gy, 18Gy et inférieur ou égale à 15Gy. Ce même control était de 70% ou plus lorsque la radiothérapie était administrée en fraction multiple. Plus précisément, en utilisant le modèle linéaire-quadratique-cubique, avec un  $\alpha/\beta$  de 12Gy, une dose en radiothérapie stéréotaxique appliquée avec un BED d'au moins 40 Gy donnait des taux de contrôle local à 12 mois d'au moins 70 % (76). Une valeur de 40Gy en BED se traduit en pratique par une seule fraction de 20 Gy, 2 fractions de 11,6 Gy (23,2/2f) ou 3 fractions de 8,5 Gy (25,5 Gy/3f). Néanmoins, les résultats sont difficiles à appliquer car la définition de la marge du PTV varie de 0 à 2 mm, ce qui entraîne une dose variable dans le GTV, alors que le GTV est toujours délimité de la même façon (32). Pour surmonter cette limitation, Dupic et al ont publié en 2020 une étude qui s'est concentrée sur la dose minimale ou quasi minimale de BED délivrée au GTV (GTV  $D_{98\%}$ ) et non sur la dose marginale de BED prescrite au PTV, influencée par l'utilisation d'une marge de PTV, de techniques de radiothérapie stéréotaxique contrairement à d'autres. Ainsi, cette étude a démontré qu'un GTV  $D_{98\%}$  supérieur à 29Gy en 3 fractions (correspondant à un GTV BED  $_{98\%} \geq 52,4$  Gy) comme un facteur prédictif significatif et reproductible de contrôle local en radiothérapie stéréotaxique monofractionnée pour les métastases cérébrales quelle que soit l'histologie (70). Dans notre étude, nous avons identifié un seuil de GTV  $D_{\min}$  de 27,4 Gy en trois fractions correspondant à un GTV BED $_{\min}$  de 48,2 Gy en utilisant le modèle linéaire quadratique. Ce seuil a permis de diviser la population en deux groupes (33 et 54 pour un GTV  $D_{\min} < 27,4$  Gy et un GTV  $D_{\min} \geq 27,4$  Gy respectivement). Le contrôle local à 1 an était significativement améliorée lorsque le GTV  $D_{\min} \geq 27,4$  Gy (97,1% versus 73,1%,  $p = 0,013$ ). La médiane n'a pas été atteinte pour les GTV  $D_{\min} \geq 27,4$  Gy, alors qu'elle était de 43 mois pour les GTV  $D_{\min} < 27,4$  Gy. D'autres investigations devraient être nécessaires pour conclure à l'impact réel du seuil GTV  $D_{\min}$ . Bien que le GTV  $D_{98\%}$  ne soit

pas resté un facteur prédictif significatif du contrôle local dans l'analyse multivariée, un seuil discriminant de 29 Gy a été identifié avec un contrôle local à 1 an plus élevée pour le GTV  $D_{98\%} \geq 29$  Gy que pour le GTV  $D_{98\%} < 29$  Gy (95,7% vs 71,2% respectivement,  $p = 0,006$ ).

Les données dosimétriques recueillies pour chaque métastase cérébrale d'un CBNPC ne suffisent pas à elles seules à expliquer le contrôle local. Un autre facteur important est le choix du traitement systémique. En effet, l'agent choisi doit être efficace contre le cancer primaire, mais aussi être capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Il est systématiquement discuté avant le traitement local. Même si la plupart des chimiothérapies passent difficilement la barrière hémato-encéphalique, la néo-angiogenèse anarchique des métastases cérébrales, responsable d'une altération de la barrière hémato-encéphalique, rend possible la diffusion de certains agents cytotoxiques. Par exemple, les chimiothérapies à base de platine induisent des taux de réponse cérébrale et extra-cérébrale équivalents, généralement compris entre 30 et 50% (77). Les tumeurs avec une forte expression de PDL1 ( $\geq 50\%$ ) sont accessibles au pembrolizumab en première ligne(78). D'autres immunothérapies comme le Nivolumab ou l'Atezolizumab peuvent être utilisées avec des taux de réponse cérébrale et une sécurité d'emploi satisfaisante. Les mutations sont souvent présentes dans les adénocarcinomes et ont permis le développement de thérapies ciblées innovantes, essentiellement les TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) pour les mutations de l'EGFR ou le réarrangement du gène ALK. L'osimertinib est le médicament préféré en cas de mutations de l'EGFR en raison d'une meilleure pénétration dans le système nerveux central par rapport aux TKI de deuxième génération, et d'un meilleur contrôle des métastases cérébrales (79). Une nette diminution de la progression cérébrale avec l'alectinib par rapport au crizotinib : 12% contre 45%, (HR : 0,16,  $p < 0,001$ ), associée à un taux de réponse intra-cérébrale de 88% pour l'alectinib contre 50%

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

pour le crizotinib a été observée dans l'étude ALEX (80). Dans notre étude, le traitement systémique a concerné 60% des patients : chimiothérapie (63%), Avastin (5,7%), thérapies ciblées (19,2%) : Erlotinib (13,5%), Alectinib (1,9%), Olaparib (1,9%), immunothérapie (15,3%). Divers traitements ont été administrés et ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'association avec le contrôle locale.

La radionécrose est l'effet indésirable le plus fréquent de la radiothérapie, mais sa physiopathologie est mal comprise. Plusieurs facteurs de risque ont été décrits, notamment la dose totale de radiothérapie délivrée, le volume tumoral, le fractionnement (faible nombre de fractions), le parenchyme cérébral sain et l'irradiation antérieure. D'autres facteurs sont mentionnés comme la diffusion du traitement, la localisation infra- tentoriel, l'association avec la chimiothérapie (41,69,72,81–85).

Dans notre étude, la radionécrose a été observée dans 19,4 % des cas à la fin du suivi, et le taux de risque réel de sa survenue à un an était de 15,4 %, ce qui est cohérent avec les résultats rapportés dans la littérature (37,39,46,73,86).

Parmi les cas de radionécrose des symptômes ont été observés dans 5,9 % des cas. Tous les patients ont été traités par un fractionnement multiple, étant donné qu'il est désormais prouvé que cette attitude doit être préférée au mono fractionnement pour les métastases cérébrales importantes afin de réduire le risque de radionécrose, tout en maintenant voir même en améliorant le contrôle local (71). Une dose élevée à l'encéphale sain en particulier la  $V_{23.1\text{Gy}}$ , la  $V_{21\text{Gy}}$  et la  $V_{18\text{Gy}}$ , est un facteur prédictif important de survenue de radionécrose un traitement de stéréotaxie en 3 fractions (41,49,70,87). Dans un fractionnement multiple (3 fractions), le facteur pronostique le plus important rapporté à ce jour pour la radionécrose est le volume cérébral recevant de fortes doses :  $V_{23.1\text{Gy}} \geq 5 \text{ cc}$  (87),  $V_{21\text{Gy}} \geq 20,9 \text{ cc}$  (49) et  $V_{18\text{Gy}} \geq 30,2 \text{ cc}$  (41). Aucun facteur

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

dosimétrique de notre étude ne s'est révélé être un facteur prédictif indépendant de survenue de radionécrose en analyse univariée ou multivariée, probablement en raison de la limitation de dose à l'encéphale sain ( $V_{23,1\text{Gy}}$ ,  $V_{21\text{Gy}}$  et  $V_{18\text{Gy}}$  moyens de 6,4 cc, 8,0 cc et 10,8 cc respectivement, qui sont globalement inférieurs aux seuils publiés précédemment). La dyslipidémie était le seul facteur prédictif significatif de radionécrose dans l'analyse multivariée (HR = 3,436, CI 95% = 1,140 - 10,355,  $p = 0,028$ ) et dans le modèle de risque concurrent (HR = 2,69, CI 95% = 1,076 - 6,72,  $p = 0,03$ ) dans notre étude. A ce jour, aucune donnée de la littérature n'a été rapportée montrant une association entre la dyslipidémie et la radionécrose cérébrale. Les troubles de la micro-vascularisation causés par la dyslipidémie peuvent expliquer en partie ces résultats, néanmoins l'hypertension artérielle et le diabète, également responsables de microangiopathie, ne sont pas apparus comme des facteurs prédictifs. D'autres investigations sont donc nécessaires pour approfondir la compréhension de ces résultats.

### CONCLUSION et PERSPECTIVES

En conclusion, la radiothérapie stéréotaxique en fractions multiple selon les recommandations françaises (c'est-à-dire 3 x 7,7Gy à l'enveloppe, correspondant à une isodose de 70%, avec PTV=GTV+2mm) des métastases cérébrales permet d'obtenir des taux élevés de contrôle locale avec peu de radionécrose. Les taux de contrôle local, de radionécrose et de survie globale que nous avons rapportés dans cette série rétrospective de métastases cérébrales sont cohérents avec les résultats observés dans des séries de tumeurs primitives hétérogènes.

Le GTV<sub>Dmin</sub> est resté un facteur prédictif d'un meilleur contrôle local dans les métastases cérébrales avec un seuil de GTV<sub>Dmin</sub> ≥ 27,4 Gy.

Aucun facteur dosimétrique prédictif de radionécrose n'a été trouvé dans cette étude. Cependant, la dyslipidémie a été identifiée comme un facteur prédictif potentiel de radionécrose, ce qui pourrait s'expliquer par des troubles microvasculaires. D'autres études sont nécessaires pour explorer cette hypothèse.

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 15 oct 1996;78(8):1781-8.
2. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. févr 2012;14(1):48-54.
3. Weissman DE. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *J Clin Oncol*. mars 1988;6(3):543-51.
4. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol*. 1 mars 1997;37(4):745-51.
5. Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, et al. Subclassification of Recursive Partitioning Analysis Class II Patients With Brain Metastases Treated Radiosurgically. *Int J Radiat Oncol*. 1 août 2012;83(5):1399-405.
6. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol*. 15 mars 2000;46(5):1155-61.
7. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruíz S, Vanderlinden B, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2004;60(1):218-24.
8. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2008;70(2):510-4.
9. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2010;77(3):655-61.
10. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 1 juin 2017;3(6):827-31.
11. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. janv 1995;13(1):8-10.

12. Szturcz P, Bonomo P, Vermorken JB. Estimating the Prevalence of a True Oligometastatic Disease. *Cancers*. 30 déc 2022;15(1):214.
13. L'“oligo-paradigme” : une approche multidisciplinaire | Pr Delphine ANTONI [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-onco-thoracique/n-3-septembre-2022-copy/loligo-paradigme-uneapproche multidisciplinaire>
14. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-Oncol*. 1 févr 2017;19(2):162-74.
15. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. Recommandations de l'Anocef pour la prise en charge des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie*. 1 févr 2015;19(1):66-71.
16. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg*. avr 2009;110(4):730-6.
17. Groshev A, Padalia D, Patel S, Garcia-Getting R, Sahebjam S, Forsyth PA, et al. Clinical outcomes from maximum-safe resection of primary and metastatic brain tumors using awake craniotomy. *Clin Neurol Neurosurg*. juin 2017;157:25-30.
18. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 22 févr 1990;322(8):494-500.
19. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. juin 1993;33(6):583-90.
20. 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*. 1 oct 1996;78(7):1470-6.
21. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. août 2017;18(8):1049-60.
22. Tsao MN, Xu W, Wong RK, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 janv 2018;1(1):CD003869.

23. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2014;32(34):3810-6.
24. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. nov 2009;10(11):1037-44.
25. Pokhrel D, Sood S, Lominska C, Kumar P, Badkul R, Jiang H, et al. Potential for reduced radiation-induced toxicity using intensity-modulated arc therapy for whole-brain radiotherapy with hippocampal sparing. *J Appl Clin Med Phys*. 8 sept 2015;16(5):131-41.
26. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. avr 2014;15(4):387-95.
27. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2015;91(4):710-7.
28. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2013;31(1):65-72.
29. Franchino F, Rudà R, Soffietti R. Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain. *Front Oncol*. 24 mai 2018;8:161.
30. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 déc 2017;28(12):2962-76.
31. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2000;47(2):291-8.
32. Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, Taphoorn M, Vissers T, Struikmans H. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain

metastases. A systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mars 2011;98(3):292-7.

33. Jimenez RB, Alexander BM, Mahadevan A, Niemierko A, Rajakesari S, Arvold ND, et al. The impact of different stereotactic radiation therapy regimens for brain metastases on local control and toxicity. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(3):391-7.
34. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev.* févr 2014;40(1):48-59.
35. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 22 mai 2004;363(9422):1665-72.
36. Sperduto PW, Shanley R, Luo X, Andrews D, Werner-Wasik M, Valicenti R, et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2014;90(3):526-31.
37. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 7 juin 2006;295(21):2483-91.
38. Aoyama H, Tago M, Shirato H, Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* juill 2015;1(4):457-64.
39. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol.* 10 janv 2011;29(2):134-41.
40. Minniti G, Soltys SG, Halasz LM, Breneman JC, Chan M, Laack NN, et al. Stereotactic Radiosurgery for Resected Brain Metastases: New Evidence Supports a Practice Shift, but Questions Remain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2018;100(3):535-8.
41. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Ciccone F, et al. Single-Fraction Versus Multifraction ( $3 \times 9$  Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large ( $>2$  cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2016;95(4):1142-8.

42. Kim YJ, Cho KH, Kim JY, Lim YK, Min HS, Lee SH, et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2011;81(2):483-9.
43. Kim JW, Park HR, Lee JM, Kim JW, Chung HT, Kim DG, et al. Fractionated Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Large Brain Metastases: A Retrospective, Single Center Study. *PLoS ONE.* 23 sept 2016;11(9):e0163304.
44. Williams BJ, Suki D, Fox BD, Pieloski CE, Maldaun MVC, Sawaya RE, et al. Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. *J Neurosurg.* sept 2009;111(3):439-48.
45. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* 1 oct 2015;125(1):149-56.
46. Le Rhun E, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* août 2016;16(8):903-14.
47. Kamada K, Mastuo T, Tani M, Izumo T, Suzuki Y, Okimoto T, et al. Effects of stereotactic radiosurgery on metastatic brain tumors of various histopathologies. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol.* déc 2001;21(4):307-14.
48. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol Lond Engl.* mai 2014;10(7):1277-97.
49. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol.* avr 2014;117(2):295-301.
50. Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol.* juin 2013;113(2):313-25.
51. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* juin 2015;16(6):e270-278.
52. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
53. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and

chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. nov 2000;217(2):377-84.

54. Dequesada IM, Quisling RG, Yachnis A, Friedman WA. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery*. nov 2008;63(5):898-903; discussion 904.
55. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, Zorro O, Flickinger JC, Lunsford LD. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. mars 2010;66(3):486-91; discussion 491-492.
56. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GHJ, Murphy ES, Stockham AL, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2013;87(3):449-57.
57. Cha J, Kim ST, Kim HJ, Kim HJ, Kim BJ, Jeon P, et al. Analysis of the layering pattern of the apparent diffusion coefficient (ADC) for differentiation of radiation necrosis from tumour progression. *Eur Radiol*. mars 2013;23(3):879-86.
58. Barajas RF, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology*. nov 2009;253(2):486-96.
59. Zhuang H, Zhuang H, Shi S, Wang Y. Ultra-Low-Dose Bevacizumab For Cerebral Radiation Necrosis: A Prospective Phase II Clinical Study. *OncoTargets Ther*. 11 oct 2019;12:8447-53.
60. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2015;42(1):103-11.
61. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, Judov N, Filss CP, Rapp M, et al. Dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-Oncol*. 1 févr 2017;19(2):281-8.
62. Chung C, Bryant A, Brown PD. Interventions for the treatment of brain radionecrosis after radiotherapy or radiosurgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 juill 2018;7(7):CD011492.
63. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2011;79(5):1487-95.

64. Tang Y, Rong X, Hu W, Li G, Yang X, Yang J, et al. Effect of edaravone on radiation-induced brain necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a randomized controlled trial. *J Neurooncol.* 2014;120(2):441-7.
65. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology.* nov 1994;44(11):2020-7.
66. Bui QC, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2004;60(3):871-8.
67. Ahluwalia M, Barnett GH, Deng D, Tatter SB, Laxton AW, Mohammadi AM, et al. Laser ablation after stereotactic radiosurgery: a multicenter prospective study in patients with metastatic brain tumors and radiation necrosis. *J Neurosurg.* mars 2019;130(3):804-11.
68. Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. Radiothérapie des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie.* 1 sept 2016;20:S80-7.
69. Valéry CA, Cornu P, Noël G, Duyme M, Boisserie G, Sakka LJ, et al. Predictive factors of radiation necrosis after radiosurgery for cerebral metastases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003;81(1-4):115-9.
70. Dupic G, Brun L, Molnar I, Leyrat B, Chassin V, Moreau J, et al. Significant correlation between gross tumor volume (GTV) D98% and local control in multifraction stereotactic radiotherapy (MF-SRT) for unresected brain metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* janv 2021;154:260-8.
71. Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG, Brown PD, Sahgal A, Chiang VL, et al. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2019;103(3):618-30.
72. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol Lond Engl.* 15 mai 2011;6:48.
73. Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Anzellini D, Bianciardi F, Tolu B, et al. Comparative effectiveness of multi-fraction stereotactic radiosurgery for surgically resected or intact large brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer Amst Neth.* juin 2019;132:119-25.
74. Garsa AA, Badiyan SN, DeWees T, Simpson JR, Huang J, Drzymala RE, et al. Predictors of individual tumor local control after stereotactic radiosurgery for non-small cell lung cancer brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2014;90(2):407-13.

75. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee SY, Li L, Barnett GH, Suh JH. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg.* juin 2006;104(6):907-12.
76. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer Amst Neth.* avr 2015;88(1):108-11.
77. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 2011;22(11):2466-70.
78. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
79. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim DW, Yang JCH, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 oct 2016;22(20):5130-40.
80. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 août 2017;377(9):829-38.
81. Blonigen BJ, Steinmetz RD, Levin L, Lamba MA, Warnick RE, Breneman JC. Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2010;77(4):996-1001.
82. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2006;64(2):419-24.
83. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Dose-volume considerations in radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1991;57(1-2):99-105.
84. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2006;65(2):499-508.

85. Keller A, Doré M, Cebula H, Thillays F, Proust F, Darié I, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy to the Resection Bed for Intracranial Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2017;99(5):1179-89.
86. Moravan MJ, Fecci PE, Anders CK, Clarke JM, Salama AKS, Adamson JD, et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer*. 1 avr 2020;126(7):1390-406.
87. Inoue HK, Seto K ichi, Nozaki A, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J ichi, et al. Three-fraction CyberKnife radiotherapy for brain metastases in critical areas: referring to the risk evaluating radiation necrosis and the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalence of 14 Gy (V14). *J Radiat Res (Tokyo)*. juill 2013;54(4):727-35.

# LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

## ANNEXES :

### 1. Classifications histo-pronostiques

#### a. Classification DS-GPA(8) Sperduto et al. 2010

|                                                                                                                 |          |            |            |            |          |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|------------|------------|----------|------------------|
| <b>CBNPC :</b> Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0=3.0 ; 1.5-2.0=5.5 ; 2.5-3.0=9.4 ; 3.5-4.0= 14.8            |          |            |            |            |          |                  |
| Facteur pronostic                                                                                               |          | Score GPA  |            |            |          | Score du patient |
|                                                                                                                 | <b>0</b> | <b>0.5</b> | <b>1</b>   |            |          |                  |
| Âge (années)                                                                                                    | >60      | 50-80      | <50        |            |          |                  |
| Index de Karnofsky                                                                                              | <70      | 70-80      | 90-100     |            |          |                  |
| Métastases extra-crâniennes                                                                                     | présent  | -          | absent     |            |          |                  |
| Nb de métastase                                                                                                 | >3       | 2_3        | 1          |            |          |                  |
| <b>Mélanome :</b> Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0=3.4 ; 1.5-2.0= 4.7 ; 2.5-3= 8.8 ; 3.5-4=13.2            |          |            |            |            |          |                  |
| Facteur pronostic                                                                                               |          | Score GPA  |            |            |          | Score du patient |
|                                                                                                                 | <b>0</b> | <b>1.0</b> | <b>2.0</b> |            |          |                  |
| Index de Karnofsky                                                                                              | <70      | 70-80      | 90-100     |            |          |                  |
| Nb de métastases                                                                                                | >3       | 2-3        | 1          |            |          |                  |
| <b>Cancer du sein :</b> Survie médiane (mois) par GPA : 0-1.0 = 3.4 ; 1.5-2= 7.7 ; 2.5-3.0= 11.3 ; 3.5-4.0=14.8 |          |            |            |            |          |                  |
| Facteur pronostic                                                                                               |          | Score GPA  |            |            |          | Score du patient |
|                                                                                                                 | <b>0</b> | <b>0.5</b> | <b>1.0</b> | <b>1.5</b> | <b>2</b> |                  |
| Index de Karnofsky                                                                                              | ≤50      | 60         | 70-80      | 90-100     | n/s      |                  |
| Sous type                                                                                                       | Basal    | n/s        | lumA       | HER2       | lumB     |                  |
| Âge (années)                                                                                                    | ≥60      | <60        | n/a        | n/a        | n/a      |                  |

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

Tableau III: Médianes de survie selon le DS-GPA et la tumeur primitive

| Localisation     | DS-GPA 0-1.0 | DS-GPA 1.5-2.0 | DS-GPA 2.5-3.0 | DS-GPA 3.5-4.0 |
|------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| Pulmonaire CBNPC | 3.2          | 5.49           | 9.43           | 14.78          |
| Pulmonaire CBPC  | 2.79         | 4.90           | 7.67           | 17.05          |
| Mélanome         | 3.38         | 4.70           | 8.77           | 13.23          |
| Cancer du sein   | 3.25         | 7.70           | 15.07          | 25.30          |

### b. Classification GPA(36) Sperduto et al. 2008

| Score GPA                       | 0       | 0.5       | 1       |
|---------------------------------|---------|-----------|---------|
| Âge                             | >60 ans | 50-59 ans | <50 ans |
| Index de Karnofsky              | <70     | 70-80     | >80     |
| Nombre de métastases cérébrales | >3      | 2-3       | 1       |
| Métastases extra-cérébrales     | oui     | -         | non     |

### c. Classification RPA(4) et médianes de survie Gaspar et al.1997

|                             | RPA I             | RPA II                | RPA III         |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|
| Index de Karnofsky          | ≥70               | ≥70                   | <70             |
| Âge                         | ≤65 ans           | >65 ans               | Indifférent     |
| Tumeur primitive contrôlée  | Oui               | Non                   | Indifférent     |
| Métastases extra-crâniennes | Non               | Oui                   | Indifférent     |
|                             | Tous les facteurs | Ni RPA II, ni RPA III | Un seul facteur |

**Médianes de survie globale :** RPA I : 7.1 mois, RPA II : 4.2 mois, RPA III : 2.3 mois.

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

### d. Classification RPA corrigée (5) et médianes de survie *Yamamoto et al.2012*

|                             | 0       | 1          |
|-----------------------------|---------|------------|
| Index de Karnofsky          | 90-100% | 70% ou 80% |
| Métastases extra-crâniennes | Non     | Oui        |
| Tumeur primitive contrôlée  | Oui     | Non        |

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

Médiane de survie : 15.6 à 19.7 mois

**II-b** : somme des 3 facteurs = 2

Médiane de survie : 8.4 mois

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

Médiane de survie : 5.2 à 3.5 mois

### e. Classification SIR(6) *Weltman et al.2000*

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

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

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

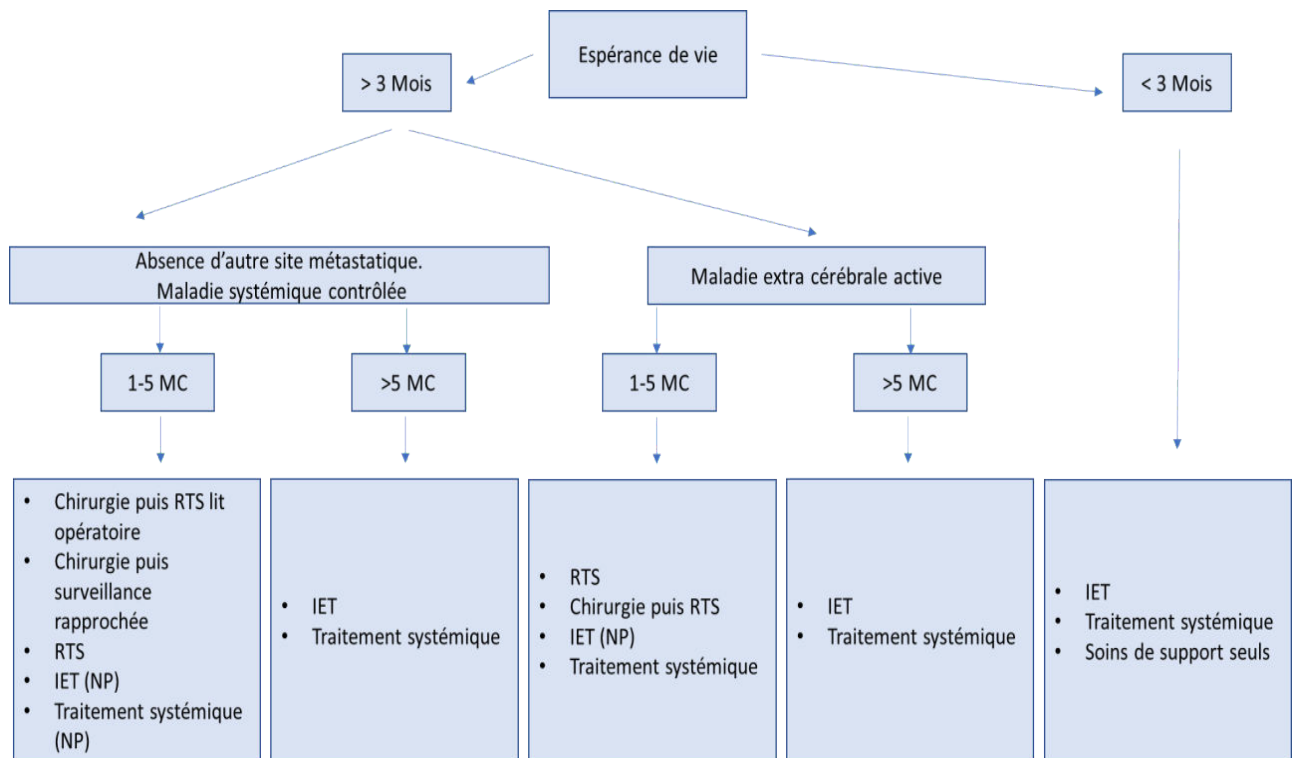
f. Classification BSBM (7) Lorenzoni et al. 2004

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

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

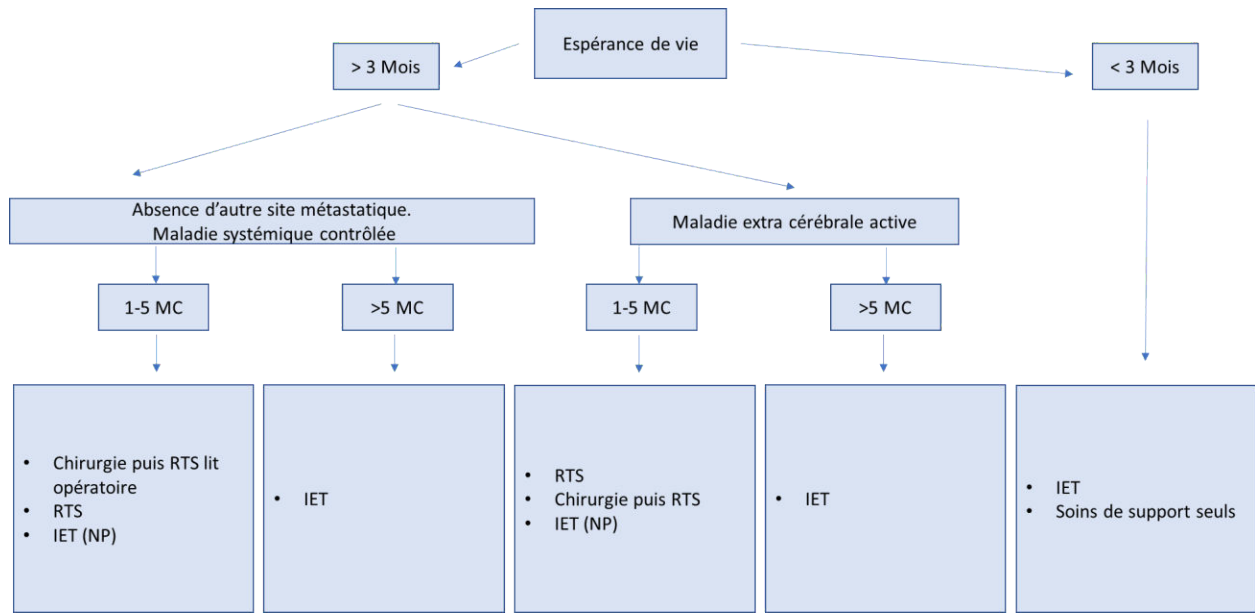
### 2. Algorithme de prise en charge ANOCEF 2018

a. Cancer du sein NON triple négatif



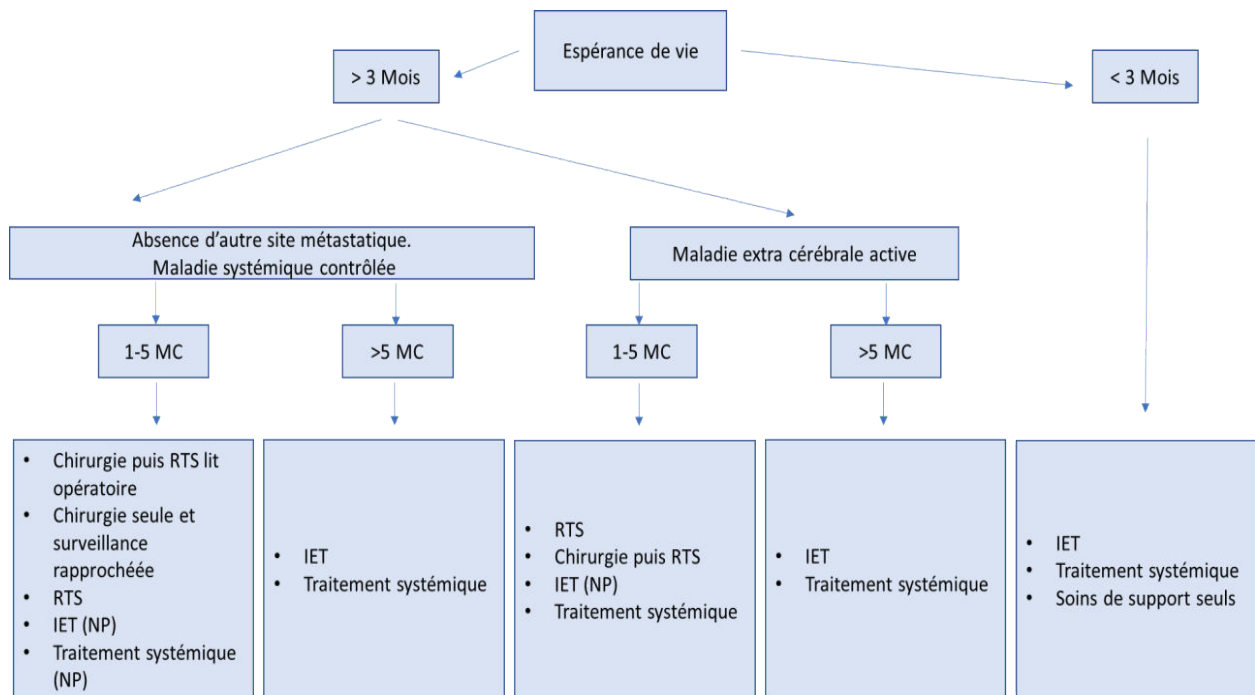
# LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

## b. Cancer du sein Her2 négatif



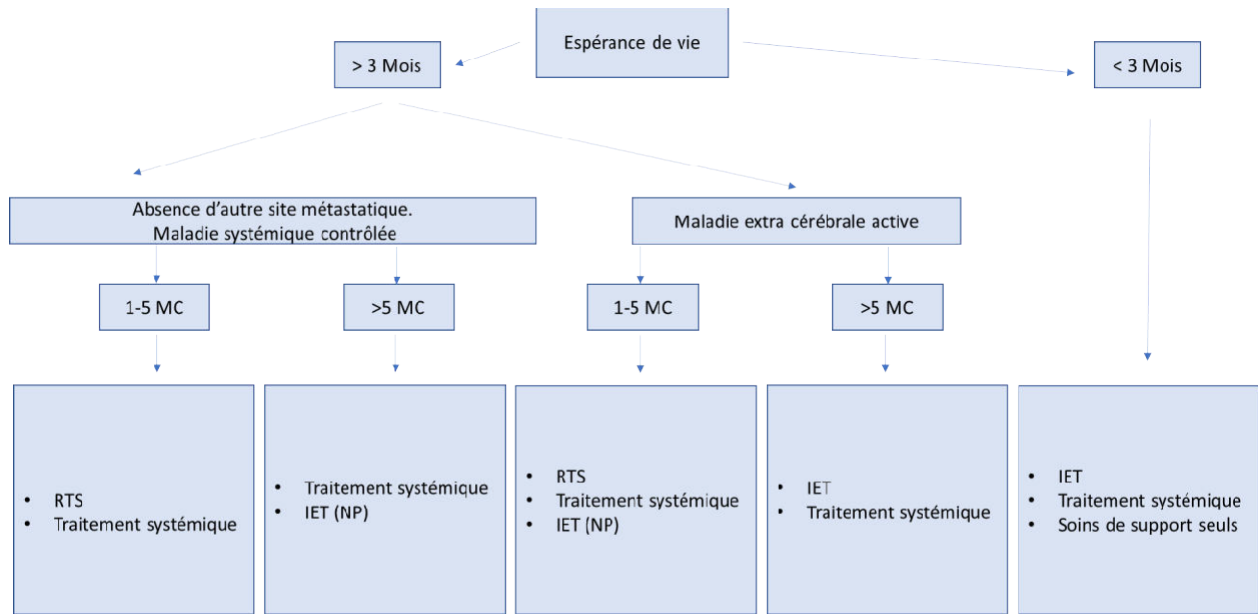
*IET : irradiation encéphalique total, RTS : radiothérapie stéréotaxique NP : non privilégié*

## Cancer bronchique non à petites cellules



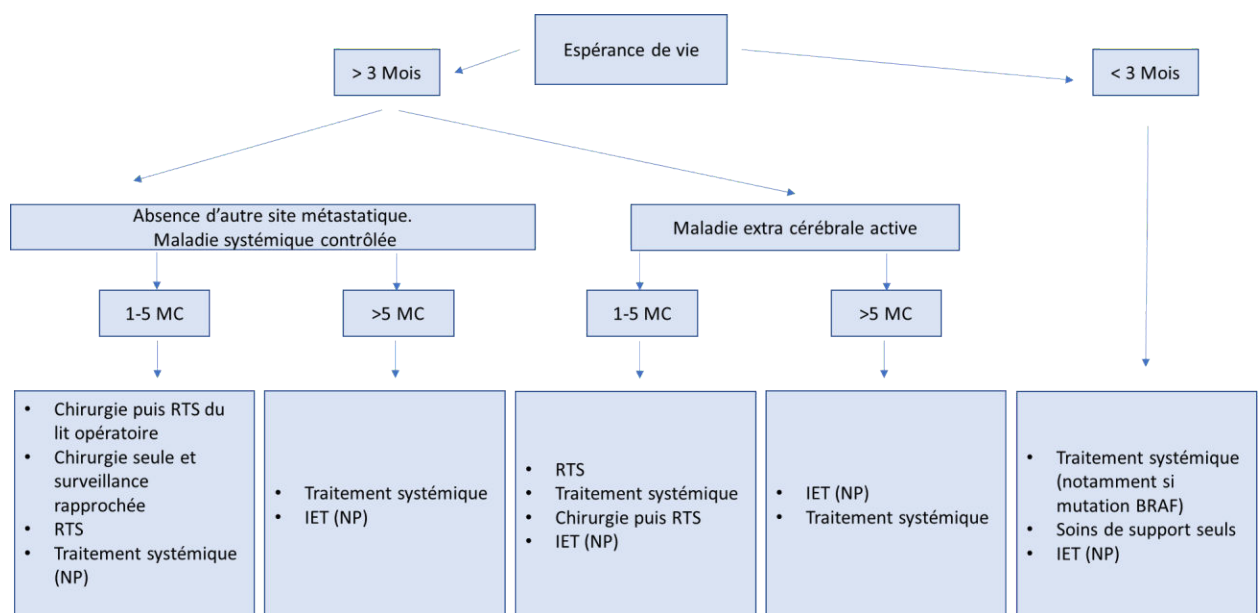
# LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

## c. Cancer bronchique à petites cellules



*IET : irradiation encéphalique total, RTS : radiothérapie stéréotaxique NP : non privilégié*

## d. Mélanome



*IET : irradiation encéphalique total, RTS : radiothérapie stéréotaxique NP : non privilégié*

### **3.Recommandations de contourage des volumes cibles et des contraintes de doses afférentes aux organes à risque.**

#### a. Délinéation du volume cible

Le *Gross Tumor Volume* (GTV) correspond à la prise de contraste sur les séquences IRM T1 injectée, sans prise en compte de l'œdème cérébral associé. Le *Clinical Target Volume* (CTV) est égal au GTV et *Planning Target Volume* (PTV) correspond au CTV + marge de 1 à 2 mm.<sup>30</sup>

#### b. Les limites de dose dans les organes à risque

Les contraintes de doses suivent les propositions de la SFRO dans le rapport RECORAD.<sup>79</sup>

##### - RCS

- parenchyme sain : V12 Gy (volume de tissus sains [encéphale - GTV] recevant 12 Gy) < 3,4 cm<sup>3</sup> (risque de radionécrose quasi nul). si V12 Gy > 7.9cm<sup>3</sup> → RTSH
- tronc cérébral : dose maximale de 15 Gy, volume maximal traité à plus de 10 Gy inférieur à 0,5 cm<sup>3</sup> (V10 Gy<0,5 cc)
- voies optiques : dose maximale de 10 Gy, volume maximal traité à plus de 8 Gy inférieur à 0,2 cm<sup>3</sup> (V8 Gy<0,2 cc)

##### - RTSH - 3 fractions

- diamètre lésionnel maximal (GTV) 45–50 mm (risque de radionécrose inférieur à 10 %)
- tronc cérébral : dose maximale de 23,1 Gy, volume maximal traité à plus de 18 Gy inférieur à 0,5 cm<sup>3</sup> (V 18Gy<0,5 cc)
- voies optiques : dose maximale de 17,4 Gy, volume maximal traité à plus de 15,3 Gy inférieur à 0,2 cm<sup>3</sup> (V 15.3Gy<0,2 cc)

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

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

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

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

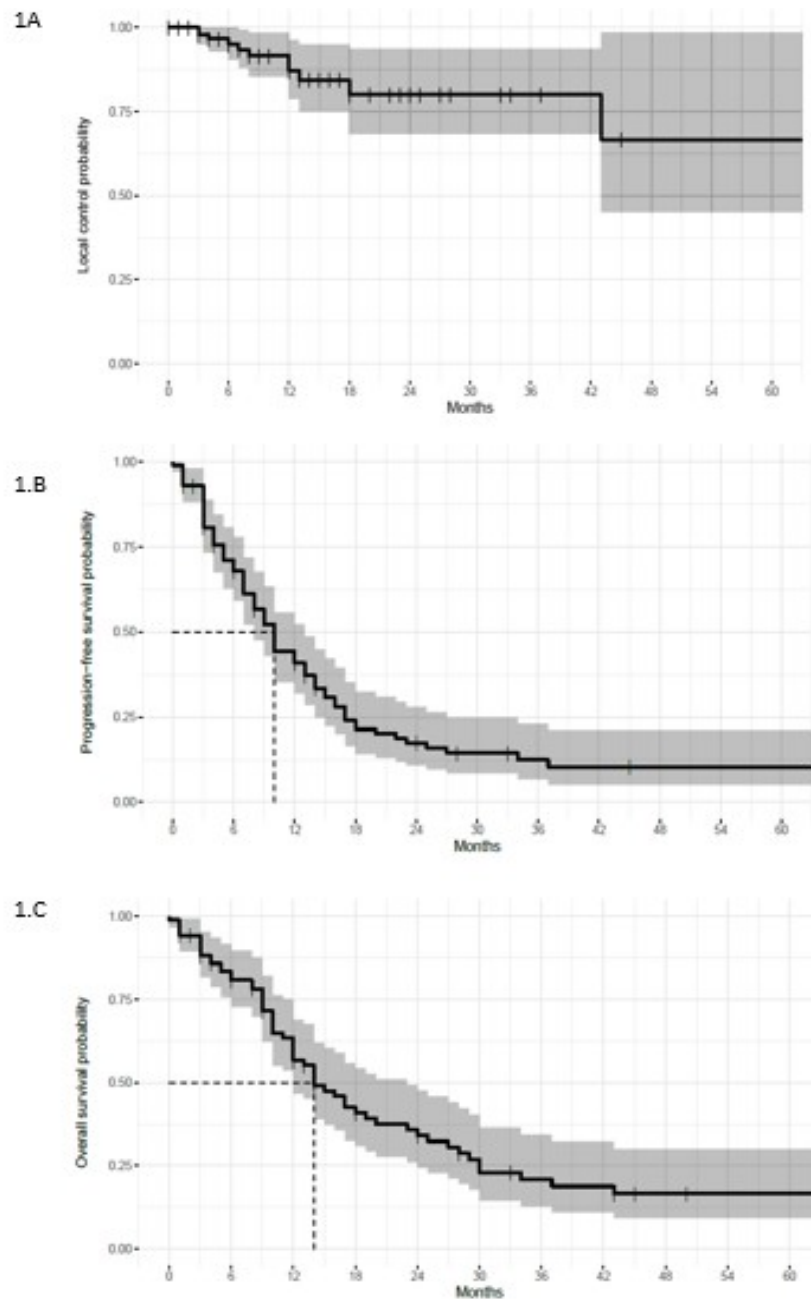
Tableau IV: Patients et caractéristiques des métastases cérébrales.

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

Tableau V: Caractéristiques du traitement par radiothérapie

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE

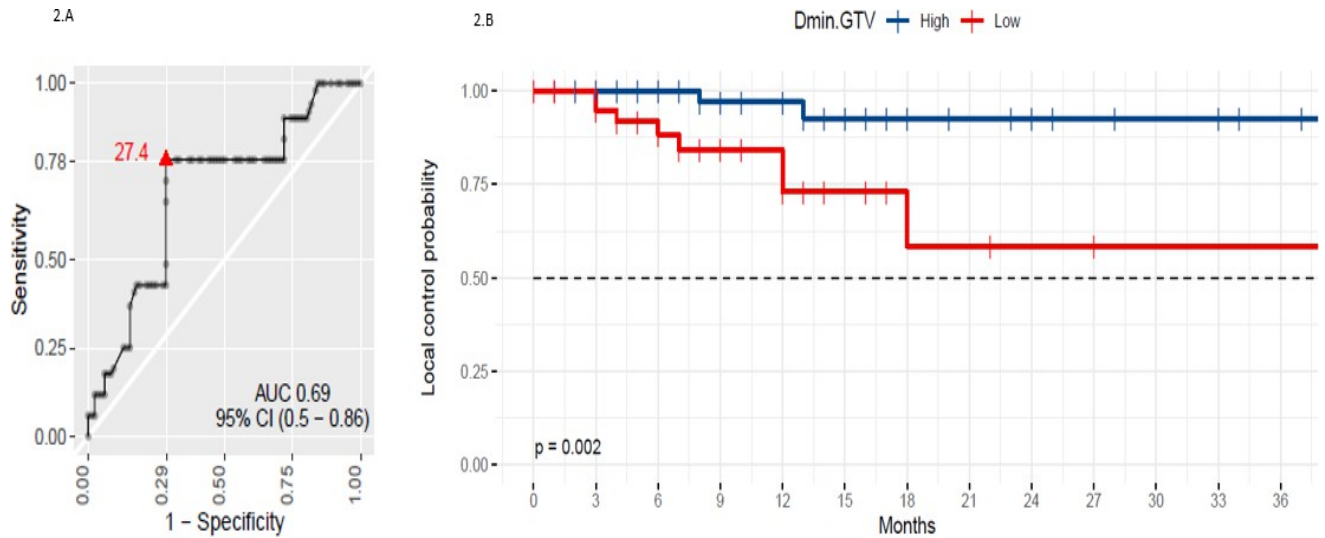
Figure 6: Courbes de probabilité du contrôle local (1.A), la Survie sans progression (1.B) et de la Survie Globale (1.C).



### Abbreviations :

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

## LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE



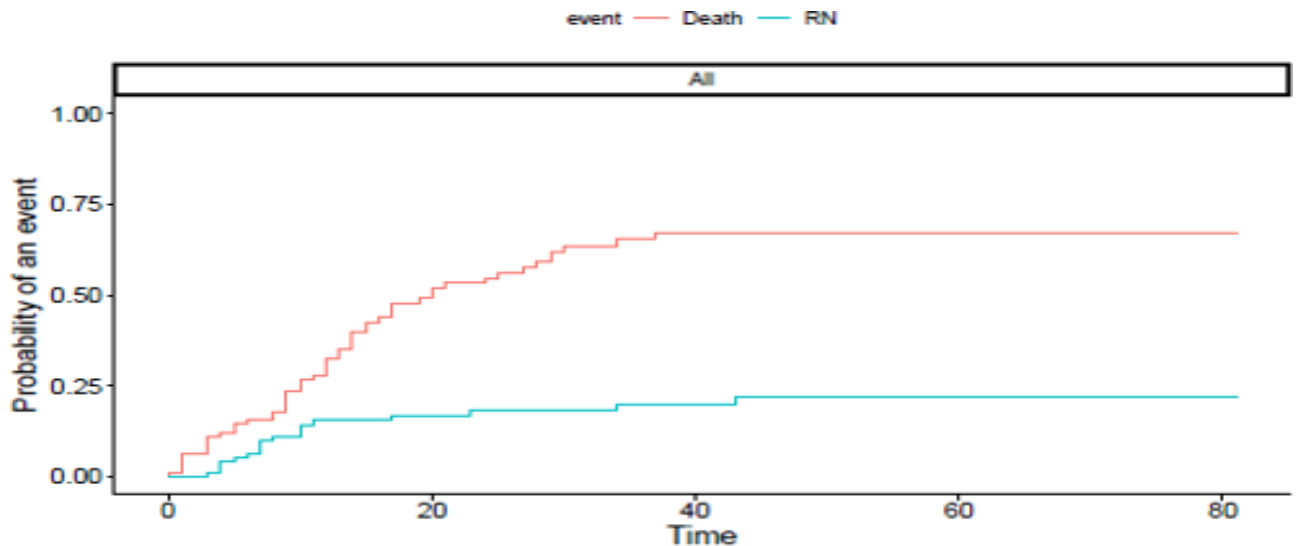
Abbreviations :

AUC, Area under the curve. GTV, Gross tumor volume. GTV Dmin, Minimal dose delivered to GTV.

Figure 7: Courbe de probabilité de contrôle locale selon le GTV Dmin.

2.A : Courbe ROC classificateur binaire pour la courbe de contrôle locale, donnée par GTV Dmin.

2.B : Courbes de contrôle local de 101 métastases cérébrales de CPNPC traitées par trois fractions. La différence entre ceux qui reçoivent un GTV Dmin  $\geq 27,4$  Gy (élevé) et ceux  $< 27,4$  Gy (faible) était significatif ( $p = 0,002$ )



Abbreviation :

RN, radionecrosis

Figure 8: Courbe d'incidence cumulée de la radionécrose avec le décès comme risque concurrent

### Résumé :

#### Introduction et objectif :

La radiothérapie stéréotaxique hypo fractionnée (RTSH) est recommandée dans le traitement des oligométastases cérébrales chez des patients avec une maladie extra - cérébrale contrôlée offrant un bon contrôle local. Les facteurs pouvant influencer le contrôle local (CL) ou la survenue de radionécrose (RN) ont été reportés dans de nombreuses études mais l'essentiel des populations comprenait des histologies hétérogènes voire des doses de RTSH hétérogènes. Lorsque la lésion ciblée augmente de volume sur l'imagerie du suivi standard, il apparaît difficile de différencier progression (P) et radionécrose (RN). En dehors de la confirmation histologique, la prise de décision peut alors apparaître inappropriée et retardée. Les paramètres d'imagerie quantitative extraits des examens de routine pourraient être intéressants.

**L'objectif** de notre étude est de déterminer des facteurs prédictifs de radionécrose afin de favoriser son diagnostic et une prise en charge précoce.

#### Matériels et méthode :

Sur une période de 5 ans de 2018 à 2023, 101 métastases cérébrales ont été inclus rétrospectivement. L'âge médian était de 63 ans. Le GTV correspondait à la prise de contraste sur l'IRM dosimétrique T1Gado, le PTV correspondait au GTV + 2mm. Le diamètre maximum moyen des MC était de 24.5mm et le volume moyen de 5,8cc Les patients étaient traités en arcthérapie dynamique non coplanaire (DynaArc) de Mai 2018 à Février 2020, puis en modulation d'intensité volumétrique par arcthérapie (VMAT) de Mars 2020 à Mai 2023. La dose totale prescrite était de 33Gy à l'isocentre, et 23.1Gy en enveloppe (isodose 70%) en DynArc, et 33Gy au GTV et 23.1Gy au PTV en VMAT, en 3 fractions. La durée médiane du suivi pour tous les patients était de 12 mois.

#### Résultats :

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

#### Conclusion :

L'avènement et la démocratisation de la radiothérapie dans la maladie oligo- métastatique a permis de mieux contrôler la maladie systémique.

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

Une meilleure définition des facteurs prédictifs par la radiomics et les intelligences artificielles sont des pistes à explorer dans de futures études.

**Mots clés : Métastases cérébrales – Radiothérapie stéréotaxique – radionécrose – récidive.**



لَا رَبَّ أَوْزَعَنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي

أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ

وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

صدق الله العظيم