



HAL
open science

Place et modalités de l'irradiation postopératoire dans la prise en charge des métastases cérébrales

D. Pasquier, R. Mouttet Audouard, G. Martinage, T. Lacornerie, X. Mirabel,
E. Lartigau

► To cite this version:

D. Pasquier, R. Mouttet Audouard, G. Martinage, T. Lacornerie, X. Mirabel, et al.. Place et modalités de l'irradiation postopératoire dans la prise en charge des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie*, 2020, 24, pp.477 - 481. 10.1016/j.canrad.2020.06.019 . hal-03492403

HAL Id: hal-03492403

<https://hal.science/hal-03492403>

Submitted on 21 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial | 4.0 International License

Place et modalités de l'irradiation postopératoire dans la prise en charge des métastases cérébrales

Place and modalities of postoperative radiotherapy in the management of cerebral metastases

D. Pasquier^{1,2}, R. Mouttet Audouard¹, G. Martinage¹, T. Lacornerie³, X. Mirabel¹, E. Lartigau^{1,2}

1) Département Universitaire de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, 3, rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France.

2) Université De Lille, Centre de Recherche en Informatique, Signal et Automatique de Lille, CRISTAL UMR 9189, Bâtiment Esprit, avenue Henri Poincaré, 59655 Villeneuve-d'Ascq, France.

3) Service de physique médicale, Centre Oscar Lambret, 3, rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

Auteur correspondant

Dr D. Pasquier

Département Universitaire de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, 3, rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France.

Tel : 0320295911

d-pasquier@o-lambret.fr

Radiothérapie post-opératoire des métastases cérébrales

Les métastases sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes. Après chirurgie, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques du lit opératoire est devenue le standard. Les données de deux essais randomisés montrent que la radiothérapie en conditions stéréotaxiques permet un bon taux de contrôle local par rapport à la surveillance, tout en diminuant le risque de troubles cognitifs et d'altération de la qualité de vie en comparaison avec l'irradiation de l'encéphale en totalité. Le taux de contrôle local paraît plus élevé après radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée par rapport à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques en séance unique. Des questions restent ouvertes, comme la définition des volumes cibles, le schéma optimal en particulier pour les cavités opératoires de grande taille, les stratégies pour diminuer le risque de récurrence leptoméningée et la séquence thérapeutique.

Mots clefs : Métastases cérébrales ; Chirurgie ; Radiothérapie stéréotaxique ; Lit opératoire

Metastases are the most common brain tumors. After surgery, stereotactic radiotherapy (SRT) of the resection cavity is the standard of care. Data from two randomized trials indicate that SRT to the surgical bed is an effective treatment in reducing local failure as compared with observation, while reducing the risk of cognitive deterioration and maintaining quality of life as compared with whole brain radiation therapy. Local control appears higher after hypofractionated SRT compared to single-fraction SRT. Several questions such as target volumes, the optimal regimen in particular for large tumor bed, strategies to reduce the risk of lepto-meningeal recurrence, and the treatment sequence still need to be answered.

Key words: Cerebral metastases; Surgery; Stereotactic radiotherapy; Surgical bed

Introduction

Les métastases cérébrales sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes, dix fois plus fréquentes que les tumeurs cérébrales primitives. Vingt à 30 % des patients vont être atteints de lésions cérébrales secondaires au cours de leur prise en charge [1,2]. Les principales tumeurs primitives à l'origine de métastases cérébrales sont les cancers bronchiques (30-40%), le cancer du sein et le mélanome, suivis des cancers colorectaux et du rein [3]. Cette incidence est en augmentation du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des patients en lien avec les progrès des traitements systémiques, et de la généralisation d'examen diagnostiques plus sensibles. Malgré l'utilisation de traitements multimodaux le pronostic reste sombre. La chirurgie suivie de radiothérapie stéréotaxique (RTS) ou la radiothérapie stéréotaxique sont recommandées en cas d'espérance de vie estimée de plus de trois mois, de maladie systémique contrôlée et de nombre de lésions cérébrales limité [4]. La chirurgie des métastases cérébrales est peu utilisée en comparaison avec d'autres modalités thérapeutiques. Ainsi chez plus de 4000 patientes prises en charge pour des lésions cérébrales d'un cancer du sein entre 2008 et 2014, 2,3% des patientes ont été traitées par chirurgie [5].

Le premier traitement postopératoire utilisé était une irradiation encéphalique en totalité, permettant une amélioration du contrôle local mais au prix de troubles cognitifs. Les progrès technologiques ont permis à la radiothérapie stéréotaxique de s'imposer comme le traitement postopératoire de référence, en délivrant focalement une dose élevée, et permettant ainsi une préservation accrue du parenchyme cérébral sain.

Irradiation de l'encéphale en totalité

Plusieurs essais randomisés anciens ont montré que l'irradiation encéphalique en totalité adjuvante permettait de diminuer significativement le taux de récurrence locale, le taux de récurrence cérébrale et le risque de décès de cause neurologique [6,7]. L'irradiation encéphalique en totalité adjuvante était alors devenue un standard dans cette indication. Dans l'essai publié par Patchel et al. [6], 95 patients atteints de métastases uniques et traités par résections chirurgicales complètes ont été randomisés entre irradiation encéphalique en totalité et surveillance. L'objectif principal était la survie sans récurrence cérébrale. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie, la cause du décès et l'indépendance fonctionnelle. Le taux de récurrence était plus faible dans le groupe traité par irradiation encéphalique en totalité (18% contre 70% ; $p < .001$). L'irradiation encéphalique en totalité postopératoire permettait de diminuer le risque de récurrence au niveau du foyer opératoire (10 % contre 46 %, $p < 0,001$), à distance (14% contre 37%, $p < 0,01$), ainsi que le risque de décès de cause neurologique (14% contre 44%, $p = 0,003$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale ni d'indépendance fonctionnelle. Un essai européen bâti sur le même schéma a inclus 359 patients, traités initialement par chirurgie ou radiochirurgie (respectivement 160 et 199 patients) [7]. L'objectif principal était l'indépendance fonctionnelle, et le principal critère d'évaluation était le temps jusqu'à la détérioration de l'indice de performance de l'OMS à plus de 2. Le temps médian d'altération du PS au-delà de 2 n'était pas différent entre les 2 bras: 10,0 mois (IC 95% : 8,1 à 11,7 mois) après surveillance et 9,5 mois (IC 95% [intervalle de confiance à 95 %] : 7,8 à 11,9 mois) après irradiation encéphalique en totalité ($p = 0,71$). La survie globale était similaire dans les deux bras. Quel que soit le primo traitement l'irradiation encéphalique en totalité diminuait le taux de rechute à 2 ans au niveau du foyer opératoire (chirurgie : 59% contre 27%, $p < 0,001$; radiochirurgie: 31% contre 19%, $p = 0,040$) et à distance (chirurgie : 42% contre 23%, $p = 0,008$; radiochirurgie : 48% contre 33%, $p = 0,023$). Les décès en lien avec une progression

neurologique étaient plus fréquents dans le bras surveillance: 44% (IC95% : 36%-51%) contre 28% (IC95% : 21%-34%) ($p < 0,002$) [7].

L'absence de bénéfice en terme de survie globale ayant pu être expliqué par le risque compétitif de décès lié à une progression extra cérébrale, une nouvelle analyse des données de l'essai a été réalisée en tenant compte de la progression extracrânienne en tant que covariable dépendante du temps et du score de l'évaluation graduée du pronostic (GPA, *Graded Prognostic Assessment*) chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules [8]. L'absence de bénéfice en terme de survie globale a été confirmée à nouveau. Dans cet essai, la qualité de vie des patients du groupe surveillé était meilleure. Les différences étaient statistiquement significatives et cliniquement pertinentes, surtout pendant la période de suivi initiale, en particulier pour le fonctionnement cognitif à 12 mois et la fatigue à 8 semaines [9]. La problématique des effets secondaires et en particulier des troubles cognitifs liés à l'irradiation encéphalique en totalité a mené au développement de la radiothérapie stéréotaxique postopératoire.

Radiothérapie stéréotaxique en séance unique ou hypofractionnée

De multiples séries rétrospectives ont été publiées, quel que soit le fractionnement. Minniti et al. [10] ont rapporté les résultats chez 101 patients traités par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (trois fractions de 9 Gy prescrits sur l'isodose 80%) pour des foyers opératoires de plus de 3 cm de grand axe. Le volume cible était la cavité de résection avec une marge de 2 mm. Le critère d'évaluation principal était le contrôle local. Les taux de contrôle local à 1 an et à 2 ans étaient de 93 % et 84 %, avec des incidences de récurrence cérébrale à distance de 50 % et 66 %. Des taux de contrôle local et à distance similaires ont été décrits dans d'autres séries [11-14]. Keller et al. [11] ont décrit les résultats chez 181 patients traités par irradiation stéréotaxique hypofractionnée de 33 Gy à l'isocentre, correspondant à une dose de trois fractions de 7.7 Gy prescrite sur l'isodose 70%. Le

principal critère d'évaluation était le contrôle local. Avec un suivi médian de 15 mois, les taux de contrôle local et à distance à 12 mois étaient respectivement de 88% (IC95%: 83.6%-92.9%) et 61% (IC95%: 53.7%-67.7%)[11]. Dans une autre série bicentrique, 160 patients ont été traités par irradiation stéréotaxique hypofractionnée, avec un suivi médian de 30 mois. Les schémas les plus employés étaient 24 à 30 Gy en trois séances et 30 Gy en cinq séances, prescrits sur l'isodose 80%. Le volume cible prévisionnel (PTV) médian était de 15 cm³. Les taux de contrôle local à 1 et 2 ans étaient respectivement 88% (IC95% :81-93%) et 81% (IC95%: 70-88%). Le taux de contrôle à distance à 1 an était de 48 % (IC95 %: 39-56%) [13]. Les taux de récurrence leptoméningée dans ces deux dernières séries étaient respectivement de 14% et 20% [11,13].

Le niveau de preuve en faveur de la radiothérapie stéréotaxique postopératoire a considérablement augmenté depuis la publication en 2017 de deux essais randomisés de grande taille. Le premier a inclus 132 patients, randomisés entre surveillance et radiothérapie stéréotaxique postopératoire [15]. Les doses prescrites étaient de 16 Gy, 14 Gy et 12 Gy en une séance pour des volumes cibles respectivement de moins de 10, 10,1 à 15, et plus de 15 cm³. Le critère d'évaluation principal était le contrôle local. La dose médiane prescrite était de 16 Gy (12-18) sur l'isodose 50%. Les taux de survie sans récurrence locale à 1 an étaient respectivement de 43% et 72% dans les groupes surveillance et radiothérapie stéréotaxique (HR [*Hazard ratio*] =0,46; IC95%: 0,24-0,88; p=0.015). En analyse multifactorielle, les facteurs associés à la récurrence locale étaient la radiothérapie stéréotaxique (HR=0,5; IC95%=0,3-1,0; p=0.041) et la taille des métastases : 2,5-3,5 cm contre 0-2,5 cm (HR=6,7; IC95%= 2,0-23; p=0.0021) et >3,5 cm contre 0-2,5 cm (HR=6,6; IC95%= 1,9-23; p=0.0032). La survie médiane, le taux de décès neurologique et la survie sans récurrence cérébrale à distance du site opératoire étaient similaires entre les deux groupes. Ces résultats confirment les données antérieures selon lesquelles la résection chirurgicale seule est insuffisante pour assurer un taux de contrôle local satisfaisant. Il est intéressant de noter que l'incidence d'atteinte méningée n'était pas statistiquement différente

entre les deux bras à 12 mois: 16 % (IC95%= 4- 26) et 28 % (IC95 %=12-40) respectivement dans les groupes surveillance et radiothérapie stéréotaxique *respectivement* (HR=1,4; IC95%=0,6-3,4; $p=0.46$) [15].

Le second essai a randomisé 194 patients entre radiothérapie stéréotaxique et irradiation de l'encéphale en totalité (30-37,5 Gy en 10-15 fractions quotidiennes) postopératoires [16]. Le volume cible était le foyer opératoire dont le plus grand axe devait être inférieur à 5 cm, avec une marge de 2 mm. La dose de radiothérapie stéréotaxique était de 12 à 20 Gy en séance unique selon le volume du foyer opératoire; l'isodose de prescription n'était pas précisée. Les objectifs principaux étaient la survie globale et la survie sans détérioration cognitive. La survie médiane sans détérioration cognitive était plus longue chez les patients traités par irradiation stéréotaxique : 3,7 mois (IC95%: 3,45-5,06) contre 3 mois (IC95%: 2,9-3,2); HR= 0,47 (IC95% : 0,35-0,63); $p<0,0001$, et la détérioration cognitive à 6 mois était moins fréquente chez les patients traités par RTS : 52% vs 85%, $p<0,00031$. La durée médiane d'indépendance fonctionnelle était également plus longue après radiothérapie stéréotaxique (médiane non atteinte contre 14.0 mois; HR= 0.56 (IC95%: 0,32–0,96), $p=0,034$). La survie globale était identique entre les deux bras (12 mois). Le résultat inattendu est le moindre taux de contrôle local après radiothérapie stéréotaxique par rapport à l'irradiation de l'encéphale en totalité à 6 et 12 mois: respectivement 80% contre 87%, et 61% contre 81% ($p=0.00068$) [16]. Ces données suggèrent que des doses de 12 à 14 Gy, utilisées pour des volumes de plus de 20 cm³ dans cette étude, pourraient être insuffisantes (cf infra). Ces deux essais entérinent la radiothérapie stéréotaxique comme le standard en situation postopératoire, permettant une réduction du taux de récurrence locale par rapport à la surveillance, tout en réduisant le risque de déclin cognitif et sans altération de la survie globale par rapport à l'irradiation de l'encéphale en totalité.

Un troisième essai de très petite taille (59 patients) concluait à une moindre survie globale et qualité de vie après radiothérapie stéréotaxique par rapport à l'irradiation de

l'encéphale en totalité [17,18]. Ces résultats sont difficilement interprétables compte tenu de la faible puissance de cet essai.

Modalités pratiques, délinéation du volume cible

Les modalités de mise en œuvre répondent aux bonnes pratiques de la radiothérapie stéréotaxique des lésions cérébrales. Deux systèmes d'immobilisation peuvent être utilisés, un cadre invasif de stéréotaxie ou un masque repositionnable. Un examen de tomodensitométrie et une IRM récente sont nécessaires; l'IRM utilisée pour la dosimétrie doit être dédiée à la planification, et comprendre des séquences spécifiques dont, entre autres une séquence tridimensionnelle axiale après injection de produit de contraste et une séquence FLAIR (*Fluid attenuation inversion recovery*) [4,19]. Une IRM postopératoire précoce permet de vérifier le caractère complet de l'exérèse. Il est nécessaire que la précision géométrique des machines d'IRM servant à la planification soit contrôlée régulièrement dans les trois plans de l'espace y compris en périphérie du champ de vue, et que les séquences utilisées pour la délinéation soient optimisées pour minimiser autant que possible cette distorsion dans le cadre d'un programme d'assurance qualité comme préconisé dans différents référentiels, le contrôle de qualité recommandé par les constructeurs d'IRM dans le cadre de la radiologie n'étant pas suffisant [20-22].

La délinéation est plus complexe que celle des métastases traitées par RTS exclusive. Dans la plupart des séries le volume cible anatomoclinique (CTV) est défini sur l'IRM dosimétrique en séquence T1 après injection, et prend en compte l'ensemble de la cavité d'exérèse, ainsi que la prise de contraste périphérique des berges opératoires qui ne signe pas une exérèse incomplète [10-18,23]. Dans les deux principaux essais randomisés, des marges de 1 et 2 mm ont été utilisées autour de la cavité opératoire pour définir le volume cible. L'œdème cérébral n'est pas inclus [15,16].

Des recommandations basées sur un consensus d'experts ont été publiées en 2018 [24]. Dix experts ont défini les volumes cibles de dix localisations sus- et sous-tentorielles, certaines avec un contact méningé ou avec un sinus veineux. Tous les experts ont utilisé la séquence T1 avec injection, 8 et 5 experts ont également utilisé une séquence T2 FLAIR et T1 sans injection. Six des dix experts préconisaient une marge de 1 à 2 mm autour de la cavité opératoire. Neuf des dix experts ont inclus une partie ou tout le trajet chirurgical dans le CTV. La variabilité inter observateur était la plus importante pour les deux lésions sous tentorielles, l'une avec un contact méningé (Indice kappa 0.43), l'autre avec une collection hémorragique (indice kappa 0.52). Les recommandations sont les suivantes : le CTV doit inclure l'ensemble de la cavité opératoire siège de la prise de contraste sur la séquence IRM pondérée en T1, ainsi que le trajet chirurgical; si la lésion n'était pas en contact avec la dure-mère, le CTV doit inclure une marge de 1 à 5 mm le long du volet osseux; si la lésion était en contact avec la dure-mère, le CTV doit inclure une marge de 5 à 10 mm le long du volet osseux au-delà de la zone de contact pré opératoire; si la lésion était en contact avec un sinus veineux, le CTV doit inclure une marge de 1 à 5 mm le long du sinus.

L'inclusion du trajet chirurgical dans le volume cible repose sur un consensus d'experts [24] mais elle peut majorer considérablement le volume cible dans le cas des lésions profondes. Le trajet chirurgical n'était pas inclus dans l'essai randomisé de Mahajan et al. [15]; cette donnée n'était pas précisée dans le second essai randomisé [16]. Le niveau de preuve en faveur ou non de son inclusion dans le volume cible est faible. Récemment, une étude rétrospective a comparé les taux de récurrence après radiochirurgie pour des métastases profondes, selon l'inclusion ou non du trajet opératoire [24]. Le trajet était inclus pour 43 lésions sur 66. Il n'a pas été retrouvé de différence de taux de récurrence global, au niveau de la cavité opératoire ni du trajet chirurgical à un an, mais à la limite de la signification pour ce dernier item : 0% (IC95% : 0-10 %) contre 9 % (IC95 %: 1-25 %; $p=0,06$). Les récurrences leptoméningées étaient plus fréquentes en cas de non inclusion du trajet chirurgical: 7 % (IC95%: 2-18 %) contre 26 % (IC95%: 10-45 %; $p=0,03$). Les taux de complication étaient

similaires dans les deux groupes [24]. Une attention particulière doit être portée aux lésions avec contact méningé préopératoire. En outre la chirurgie peut être à l'origine d'une dissémination méningée, dépendante de la technique opératoire. Dans l'essai randomisé comparant surveillance et radiothérapie stéréotaxique postopératoire, les taux de récives méningées n'étaient pas différents entre les deux bras [15]. Dans une méta analyse des données publiées, le taux de de récive méningée était plus élevé après radiothérapie stéréotaxique qu'après uurradiation de l'encéphale en totaliré post \$opératoire, avec un risque relatif de 2.99 (IC95%: 1,5-5,7) [26]. Dans une série de près de 1200 patients traités par chirurgie puis radiothérapie stéréotaxique ou radiothérapie exclusive, la chirurgie suivie de radiothérapie stéréotaxique était associée à un taux plus élevé de dissémination pachyméningée (11% contre 0%, $p < 0.001$) mais pas leptoméningée [27]. Dans la série de Toronto comprenant des patients traités par irradiation stéréotaxique hypofractionnée exclusive ou postopératoire, le seul facteur de risque de récive leptoméningée en analyse multivariée était la chirurgie (HR=2.30, IC95%=1,24-4,29, $p=0.008$). Le taux de récive méningée était de 20% et 24% à 1 et 2 ans chez les patients traités par chirurgie première; la survie médiane après le diagnostic d'atteinte méningée était de 3,8 mois (2-21 mois) [28]. Dans la série de Keller et al, le volume pré opératoire de la lésion était associé au risque de récive leptoméningée (HR 1.02, IC95%=1,0-1,04, $p=0.029$) [11]. Au vu de ces données la proposition d'inclure une marge en regard du contact avec la méninge ou le sinus veineux paraît pertinente [24], au détriment du volume de tissus sains irradiés, le risque de radionécrose pouvant être pondéré par l'hypofractionnement.

Doses et fractionnement

Les deux essais randomisés décrits plus haut ont utilisé des doses uniques, dépendantes de la taille de la cavité opératoire. Mahajan et al. ont utilisé des doses de 16 Gy, 14 Gy et 12 Gy pour des volumes cibles respectivement de moins de 10, 10,1 à 15, et plus de 15 cm³. La dose médiane prescrite sur l'isodose 50% était de 16 Gy [15]. Dans la

série de Brown et al. les doses étaient progressivement décroissantes de 20 Gy à 12 Gy pour des volumes inférieurs à 4,2 cm³ jusqu'à plus de 30 cm³; le grand axe de la cavité opératoire devait être inférieur à 5 cm. L'isodose de prescription pouvait s'étaler de 50% à 90%. Les modalités de prescription et la dose médiane prescrite chez l'ensemble des patients ne sont pas précisées [16].

Similairement à la radiothérapie stéréotaxique exclusive, une relation entre dose prescrite et contrôle local a été mise en évidence en radiothérapie stéréotaxique non-fractionnée, cette diminution de dose en fonction du volume visant à diminuer le risque de radionécrose. Dans Mahajan et al, le taux de contrôle local était inférieur à 50% pour les cavités opératoires de plus de 2.5 cm, alors qu'il était de 91% pour les lésions de moins de 2.5 cm, suggérant qu'une dose unique de 12 à 14 Gy utilisée pour les cavités de plus grande taille est insuffisante. De même dans la série de Brown et al, le taux de contrôle local après radiothérapie stéréotaxique était inférieur à celui obtenu après irradiation de l'encéphale en totalité (61 contre 81% à 1 an, $p=0.00068$), suggérant là encore que les doses de 12 à 14 Gy utilisées pour des volumes de plus de 20 cm³ sont insuffisantes; il faut néanmoins noter qu'il n'y avait pas de revue centralisée et que le contrôle local peut être difficile à estimer sur l'IRM (pseudo-progression) [15,16,29].

Quelques études suggèrent un meilleur taux de contrôle local avec les schémas hypofractionnés exclusifs ou postopératoires par rapport à la radiothérapie stéréotaxique non-fractionnée. Chez 289 patients traités par irradiation stéréotaxique exclusive non- (16-18Gy) ou hypofractionnée (3x9Gy, isodose 80-90%) pour des lésions de plus de 2 cm de grand axe, le taux de contrôle local à 1 an étaient respectivement de 77% et 91% ($p = 0.01$); le taux de radionécrose était de 18% contre 9% ($p=0.01$). Les différences de contrôle local et de radionécrose restaient significatives après l'application d'un score de propension [30]. Une méta analyse très récente portant sur 50 études et 3458 patients confirme ces données dans le contexte post opératoire [31]; seuls deux essais étaient randomisés [14,15]. Le taux de contrôle local à 1 an après radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée était plus

important (87,3% contre 80,0%, $p = 0,021$). Les taux de radionécrose et récurrence leptoméningée étaient respectivement de 6,9% et 12,6%. Les auteurs ont souligné à juste titre le manque d'informations sur les doses médianes prescrites et les modalités de prescription [31]. Les publications devraient maintenant reporter la dose selon les recommandations de l'ICRU (*International commission on radiation units and measurements*) 91 Les niveaux de dose devant être reportés selon le rapport de ICRU 91 sont les D2%, D50%, D98% (Dx% : dose dans x % du volume), soit respectivement la dose near-max, la dose médiane et la dose near-min pour les PTV et éventuellement les CTV. Si le PTV est inférieur à 2 cm³, il est recommandé de considérer la D35mm³ et la DPTV-35mm³ (dose dans 35 mm³ du PTV) qui se substituent respectivement à la D2% et D98% [32]. Les recommandations Recorad pour la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée post opératoire sont les suivantes : dose prescrite 33Gy en trois fractions de 11Gy un jour sur deux, isodose de référence 70%; dose minimale dans l'isodose d'enveloppe, pour un total de 23,1Gy, à raison de 7,7Gy par fraction [33]. Le référentiel de l'ANOCEF (Association des neuro-onCologues d'expression française) préconise le même schéma [4], utilisé dans les séries de Keller et al. [11] ou de Minniti et al. (3x9 Gy, isodose 80%) [10].

Le diagnostic de radionécrose cérébrale est difficile, faisant intervenir des éléments cliniques, radiologiques et plus rarement anatomopathologiques. Son incidence est variable; elle est de 6.9% dans la méta analyse de Akanda et al. chez près de 3500 patients [31]. En analyse multifactorielle, aucun critère dosimétrique n'était associé à la radionécrose dans les séries françaises récemment publiées [11,13,34]. La localisation sous tentorielle était prédictive de radionécrose (HR: 2,97; IC95 %: 1,47–6,01 ; $p = 0,0025$) [11,33]. Dans la série de Minniti et al, le V24 Gy (volume recevant 24 Gy) de l'encéphale était associé au risque de radionécrose avec des taux de 16% et 2% pour des volumes supérieurs et inférieurs à 16,8 cm³ ($p=0.03$) [10]. Il n'existe pas de contraintes spécifiques au contexte post opératoire, et les contraintes des Recorad (Recommandations pour la pratique de la radiothérapie externe et de la curiethérapie) peuvent être utilisées [35].

Séquence thérapeutique

Le rationnel d'une inversion de la séquence thérapeutique avec une RTS néo adjuvante serait de faciliter la délimitation du volume cible, diminuer le volume de tissus sains irradiés et potentiellement le risque de radionécrose, et de prévenir la dissémination méningée qui pourrait être favorisée par la chirurgie. Néanmoins cette inversion de la séquence thérapeutique ne pourrait pas être réalisée en cas de chirurgie nécessaire pour lever un effet de masse. Les quelques données disponibles sont seulement rétrospectives [36,37]. Patel et al ont évalué les résultats chez 180 patients traités chirurgicalement, dont 66 et 114 ont été traités par irradiation stéréotaxique en situation pré- et postopératoire en séance unique. Il n'a pas été retrouvé de différence en termes de survie globale, de contrôle local ni de récurrence cérébrale à distance; la radiothérapie stéréotaxique postopératoire était associée à un taux plus élevé à 2 ans de récurrence leptoméningée (16.6% contre 3.2%, $p=0.010$) et de radionécrose symptomatique (16.4% contre 4.9%, $p=0.010$) [37]. Comme pour toute inversion de la séquence thérapeutique des essais cliniques prospectifs sont nécessaires, et deux essais randomisés comparant radiochirurgie pré- et postopératoires sont en cours (NCT03750227 et NCT03741673); les objectifs principaux sont la récurrence locale, cérébrale et leptoméningée.

Conclusion

La radiothérapie stéréotaxique est devenue le standard dans la radiothérapie post opératoire des métastases cérébrales. Par rapport à l'irradiation de l'encéphale en totalité, elle permet une préservation plus importante des tissus sains, une meilleure qualité de vie et moins de troubles cognitifs, sans perte en termes de contrôle local ni de survie globale. Le contrôle local est important, en particulier après radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée.

Elle nécessite un suivi rapproché des patients compte tenu du risque de récurrence cérébrale à distance. Des questions restent ouvertes, comme la définition des volumes cibles, le schéma optimal en particulier pour les cavités opératoires de grande taille, les stratégies pour diminuer le risque de récurrence lepto-méningée et la séquence thérapeutique.

References

- 1) Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 3475-84.
- 2) Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2003 c;29):533–40.
- 3) Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res .* 2012 ; 32 : 4655-62.
- 4) Groupe de travail Métastases Association Nationale des Neuro Oncologues d'Expression Française. Référentiel métastases cérébrales de l'adulte 2018. www.anocef.org
- 5) Pasquier D, Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, et al. Treatment and outcomes in patients with central nervous system metastases from breast cancer in the real-life ESME MBC cohort. *Eur J Cancer* 2020 ; 125 : 22-30.
- 6) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998 ; 280 : 1485-9.
- 7) Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa 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* 2011 ; 29 : 134-41.
- 8) Churilla TM, Handorf E, Collette S, Collette L, Dong Y, Aizer AA, et al. Whole brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery or surgical resection among patients with one to three brain metastases and favorable prognoses: a secondary analysis of EORTC 22952-26001. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 2588-2594.
- 9) Soffiatti 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* 2013 ; 31 : 65-72.

10) Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Lanzetta G, Salvati M, et al. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 86 : 623-629.

11) 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* 2017 ; 99 : 1179-1189.

12) Doré M, Martin S, Delpon G, Clément K, Champion L, Thillays F. Stereotactic radiotherapy following surgery for brain metastasis: Predictive factors for local control and radionecrosis. *Cancer Radiother* 2017 ; 21 : 4-9.

13) Martinage G, Geffrelot J, Stefan D, Bogart E, Rault E, Reyns N, et al. Efficacy and Tolerance of Post-operative Hypo-Fractionated Stereotactic Radiotherapy in a Large Series of Patients With Brain Metastases. *Front Oncol* 2019 ; 9 : 184.

14) Gans JH, Raper DM, Shah AH, Bregy A, Heros D, Lally BE, et al. The role of radiosurgery to the tumor bed after resection of brain metastases. *Neurosurgery* 2013 ; 72 : 317-326.

15) Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2017 ; 18 :433] [published correction appears in *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : e510]. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 1040-1048.

16) 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* 2017 ; 18 : 1049-1060.

17) Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Osowiecka K, Sprawka A, Trąbska-Kluch B, Czeremszyńska B. Quality of life after whole brain radiotherapy compared with radiosurgery of the tumor bed: results from a randomized trial. *Clin Transl Oncol* 2018 ; 20 : 150-159.

18) Kępka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, Olszyna-Serementa M, Michalski W, Sprawka A, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol* 2016 ; 121 : 217-224.

19) Barillot I, Antoni D, Bellec J, Biau J, Giraud P, Jenny C, et al. [Reference bases of radiotherapy under stereotaxic conditions for bronchopulmonary, hepatic, prostatic, upper aero-digestive, cerebral and bone tumors or metastases]. *Cancer Radiother* 2018 ; 22 : 660-681.

20) Pasquier D, Lacornerie T, Mirabel X, Brassart C, Vanquin L, Lartigau E. [Stereotactic body radiotherapy. How to better protect normal tissues?]. *Cancer Radiother* 2019 ; 23 : 630-635.

21) <http://www.sfpm.asso.fr/download/index.php?act=view&id=211>

22) Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 : 326-32.

23) Keller A, Noël G, Antoni D. [Delineation of the surgical bed of operated brain metastases treated with adjuvant stereotactic irradiation: A review]. *Cancer Radiother* 2017 ; 21 : 804-813.

- 24) Soliman H, Ruschin M, Angelov L, Brown PD, Chiang VLS, Kirkpatrick JP, et al. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 ; 100 : 436-442.
- 25) Shi S, Sandhu N, Jin M, Wang E, Liu E, Jaoude JA, et al. Stereotactic Radiosurgery for Resected Brain Metastases - Does the Surgical Corridor Need to be Targeted ?. *Pract Radiat Oncol* 2020 ; S1879-8500 : 30106-5.
- 26) Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2017 ; 12 : 106.
- 27) Cagney DN, Lamba N, Sinha S, Catalano PJ, Bi WL, Alexander BM, et al. Association of Neurosurgical Resection With Development of Pachymeningeal Seeding in Patients With Brain Metastases. *JAMA Oncol* 2019 ; 5 : 703-709.
- 28) Nguyen TK, Sahgal A, Detsky J, Atenafu EG, Myrehaug S, Tseng CL, et al. Predictors of leptomeningeal disease following hypofractionated stereotactic radiotherapy for intact and resected brain metastases. *Neuro Oncol* 2020 ; 22 : 84–93.
- 29) 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* 2018 ; 100 : 535-538.
- 30) Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, et al. Single-Fraction Versus Multifraction (3 × 9 Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (>2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 95 : 1142-1148.

31) Akanda ZZ, Hong W, Nahavandi S, Haghighi N, Phillips C, Kok DL. Post-operative stereotactic radiosurgery following excision of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2020 ; 142 : 27-35.

32) <https://icru.org/content/reports/icru-report-91-prescribing-recording-and-reporting-of-stereotactic-treatments-with-small-photon-beams>

33) Latorzeff I, Antoni D, Gaudaire-Josset S, Feuvret L, Tallet-Richard A, Truc G, et al. Radiothérapie des métastases cérébrales [Radiotherapy for brain metastases]. *Cancer Radiother* 2016 ; 20 Suppl : S80-S87.

34) Keller A, Doré M, Antoni D, Menoux I, Thillays F, Clavier JB, et al. Risque de radionécrose après radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques du lit opératoire de métastases cérébrales [Risk of radionecrosis after hypofractionated stereotactic radiotherapy targeting the postoperative resection cavity of brain metastases]. *Cancer Radiother* 2017 ; 21 : 377-388.

35) Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques [Delineation of organs at risk and dose constraints]. *Cancer Radiother* 2016 ; 20 Suppl : S36-S60.

36) Asher AL, Burri SH, Wiggins WF, Kelly RP, Boltes MO, Mehrlich M, et al. A new treatment paradigm: neoadjuvant radiosurgery before surgical resection of brain metastases with analysis of local tumor recurrence *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ; 88 : 899-906.

37) Patel KR, Burri SH, Asher AL, Crocker IR, Fraser RW, Zhang C, et al. Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery* 2016 ; 79 : 279-285.