

Année 2019

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Nicolas MILHADE

Né le 28/11/1988 à Bordeaux (33000)

EVALUATION DE LA REPONSE VOLUMETRIQUE DES MENINGIOMES TRAITES PAR RADIOTHERAPIE HYPOFRACTIONNEE PAR CYBERKNIFE®

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2019 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur G.Calais, Oncologie Radiothérapie, PU, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Docteur S.Chapet, Oncologie Radiothérapie, PH, CHRU Bretonneau – Tours

Professeur C.Destrieux, Neurochirurgie, PU, Faculté de Médecine – Tours

Professeur JP.Cottier, Neuroradiologie, PU, Faculté de Médecine –Tours

Directeur de thèse : Docteur Sophie CHAPET, Oncologie Radiothérapie, CHRU Bretonneau - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET DonatienSoins palliatifs
POTIER AlainMédecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT PaulPsychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE AgnèsBiostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DENIS Frédéric.....Odontologie
DOMELIER Anne-SophieBactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR DianeBiophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....Néphrologie
GUILLEUX Valérie.....Immunologie
GUILLON Antoine.....Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....Immunologie
IVANES Fabrice.....Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....Pédiatrie
LEMAIGNEN AdrienMaladies infectieuses
MACHET Marie-ChristineAnatomie et cytologie pathologiques

MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage – orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Chapet,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet, de ton encadrement et tes conseils avisés. Ta gentillesse et tes connaissances m'ont extrêmement apporté durant mon apprentissage. Ce sera un plaisir de travailler à tes côtés, encore merci.

Monsieur le Professeur Destrieux,

Merci pour votre implication dans ce travail, et ce partenariat entre la neurochirurgie et la radiothérapie. Merci pour vos idées, vos conseils et le temps que vous m'avez accordé. Le logiciel Brainlab n'a désormais plus aucun secret pour moi.

Monsieur le Professeur Calais,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est avec plaisir et honneur que je travaillerai à vos côtés. Vos qualités professionnelles, votre rigueur et votre empathie sont pour moi des exemples à suivre.

Monsieur le Professeur Cottier,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A ceux qui m'ont aidé dans ce travail,

Au Docteur Aymeric Amelot,

Merci pour ton aide précieuse dans la réalisation des statistiques et tes conseils malgré ton emploi du temps plutôt chargé. Je te souhaite une bonne installation à Tours.

A Jennifer Bernard,

Merci pour l'aide consacrée et ton temps accordé pour ce travail. Merci aussi pour ta bonne humeur permanente, c'est un plaisir de travailler avec toi.

A Julie Ceccone,

Merci d'essayer patiemment de m'expliquer la physique médicale et en même temps de me tenir informé des différents trails de la région.

A toute l'équipe du CORAD :

Aux médecins : au Professeur Barillot pour l'apprentissage à vos côtés, au Docteur Didas pour sa traduction de tranquilo tranquilo, au Docteur Janoray pour ses dosettes secrètes Nespresso, au Docteur Robert pour les entrainements de NBA au CORAD et au Docteur Théron ma future témoin.

Aux physiciens, manipulateurs, dosimétristes, secrétaires, cadres, infirmières et aides-soignantes, merci de m'avoir accompagné et aidé au cours de mon internat.

A toute l'équipe de radiothérapie d'Orléans, merci de m'avoir fait découvrir et de m'avoir enseigné la radiothérapie, un monde où tout le monde s'appelle par ses initiales.

A l'équipe de radiothérapie de Gustave Roussy notamment au Dr Pierre Blanchard, merci pour l'enseignement durant mon interCHU.

A l'équipe de radiothérapie du Centre Léon Bérard, et particulièrement au Pr Vincent Grégoire, merci pour la rigueur et précision que vous m'avez enseignées dans le contourage des cancers ORL et les connaissances que j'ai pu acquérir pendant ce semestre.

A ma famille,

A Anaïs, avec qui j'ai la chance de partager ma vie.

A ma Maman, tout simplement un grand merci bien au-delà de ce travail.

A mon Papa, « L'expérience est une lanterne qui éclaire le chemin parcouru » paraît-il, merci d'avoir éclairé plusieurs sentiers. Tes goûts pour la médecine et les voyages ont peut-être légèrement déteint sur moi, malheureusement la cuisine ça n'a pas pris...

A Mini, pour la place si particulière que tu as dans ma vie et ton amour inconditionnel.

A mes frères : Guigui, Juju, Tom Tom, Raph ; les gars merci de me laisser gagner au ping pong encore quelques années svp.

A Xaxa, pour ton soutien durant ses années et l'hébergement souvent improvisé.

A Laurence, Philippe et tout le reste de ma famille, merci beaucoup.

A la famille Jaillais, merci.

A mes amis,

A Valentin, bras de fer d'or 1998/1999, sacré palmarès, je suis fier de t'avoir comme ami depuis toujours.

A Fabien, je ne vais pas te faire un 4 yeux ici mais t'y auras droit un peu, tu le sais. Mais bon, on ne rencontre pas tous les jours un baroudeur de l'extrême, qui se pomponne plus qu'une Instagrameuse. Merci de voler mes blagues pour les répéter plus fort quand personne n'a entendu.

A Alex, « mains d'or », « la chauve » mais c'est un peu ironique pour moi de t'appeler comme ça. Mon meilleur GPS sans qui je skierais à Gourette depuis 10 ans. Amateur de « bulles », « quilles » et jamais contre un paxtch à l'ours.

A Cigis, ahah... la plus grosse canaille de LR, merci de faire passer mes vacances à la fourrière. Fidèle au Watertata pizza dick du vendredi.

A Vava et ses pectoraux de pacotilles, inventeur de la machine à courber les bananes. Spécialiste du guacamole et de l'onomatopée.

A Féfé, peut parler de tous les sujets mieux que David Pujadas, la compagnie EDF peut te dire merci pour ta consommation de lights digne de Las Vegas.

A Didier la Gouj, le boxeur dj, meilleur reportage TV dans la yourte.

A Mathieu, « grand corps », élu meilleur bruit de fond inutile.

Au Guiguide du routard, regard $\frac{3}{4}$ jeu de narine, pratique le parapluie égyptien. Tu as vu les chamois là-bas ?

A Beber, n'a pas raté une soirée électro en France depuis avril 2013.

A Toto, qui ne supporte pas bien le Terminator, étonnant...

A Gaspard, fera Chabrot même au fond du désert, grand amateur du HOLALA, taux d'expulsion de boîte 70%.

A Lulu, il peut manger son poing, oui ça ne sert rien.

A Martin Guetta, fréquente un peu trop le monde de la nuit, attention !

A Jules, brocanteur en Guadeloupe.

Aux cools de Tours,

A PH, coloc' incroyable capable poser une fusée sur la lune en préparant une tourte au fromage. Le dauphin d'ébène de la place foire le roi, notre quota pour taper le carton.

A Vicky le petit rôti, tu ne cesseras de me surprendre sauf en choix de musiques (tu connais les Growlers ?). PS : tu conduis comme un peintre.

P.Meigne l'ultratrailer aux manchons de bras, capable de reconstituer la Bataille du gouffre de Elhm avec ses figurines. Meilleure cave de Tours.

Axelle et sa petite tornade dans la tête, pire blablacar de tous les temps mais une amie en or.

Théo, Amateur de café mexicain et de Johnny, toujours une idée lumineuse en tête. 4/10.

Irène, 1^{ère} cointerne et experte du naevus. Prix du meilleur confit de canard de France.

Margauxgaux !!! Brigadière de la mode, sans toi à La Source ça n'aurait pas été pareil. Tu vas nous manquer à Tours mais on viendra te voir.

MAZA papa breakdancer expert en plaie de pulpe, et Charline double maman.

Horty, HMDG, voix de velours, plus bordelaise qu'un cannelé et foraine qu'un manouche. Un bon copain !

Ophé, super cointerne dès le début, experte en infectiologie et surtout le nez d'Orléans.

Romain Chautard, a mis plus d'argent au Baron que le propriétaire. Possède un incroyable « atelier », pour s'adonner à la mécanique le dimanche. Brunch peu copieux.

A Quitterie, Myriam, Solène, TTT, Najnaj, Paupau, Fredo et au Café d'en Face et son tartare Turon.

A Camille, une amie depuis plus 10 paquets années, détentrice du permis de conduire à un âge où les moniteurs prennent leur retraite. Une amitié incroyable !

A Chacha, la navigatrice, experte en débats.

A Romzou, l'expert du double groin groin.

Merci à mes co-internes :

Astrid, Sofia (les reines du karaoké), Jérémie (TMTTC), Guigui le Mélédo, PAL, Eliane et tous ceux de IGR, Kamel, Florence et Coach Alizée.

Mention spéciale : aux copains du CLB Andréa, Oriane, Elise, Clément (« the gost »), Camille, Chloée.

Évaluation de la réponse volumétrique des méningiomes traités par irradiation hypofractionnée par CyberKnife®

Nicolas Milhade^a, Aymeric Amelot^b, Gilles Calais^a, Jean Philippe Cottier^{c,d},
Christophe Destrieux^{d,e}, Sophie Chapet^a

^a Service de radiothérapie oncologie ; CHRU de Tours, Tours, France

^b Service de neurochirurgie ; Centre Hospitalier Universitaire de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

^c Service de neuroradiologie ; CHRU de Tours, Tours, France

^d UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France

^e Service de neurochirurgie ; CHRU de Tours, Tours, France

Liste des abréviations

- HFSRT : HypoFractionated Stereotactic RadioTherapy
- SRS : Stereotactic RadioSurgery
- FSRT : Fractionated Stereotactic RadioTherapy
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- RECIST : Response Evaluation In Solid Tumors
- RANO : Response Assesement in Neuro Oncology
- GTV : Growth Tumor Volume
- PTV : Planning Target Volume
- IMRT : Instensity Modulated RadioTherapy
- NF2 : Neurofibromatose de type 2
- IC : Index de conformité
- ΔV : Variation entre le volume prétraitement et le dernier volume connu du méningiome (en cm³)
- % ΔV : Taux de variation entre le volume prétraitement du méningiome et le dernier volume connu du méningiome (en %)

I. Table des matières

II. Résumé.....	14
III. État des connaissances.....	16
A. Généralités	16
B. Épidémiologie.....	16
C. Facteurs prédisposant.....	17
D. Prise en charge thérapeutique.....	18
IV. Introduction.....	21
V. Matériels et méthodes	22
A. Population étudiée.....	22
B. Radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique	23
C. Suivi et volumétrie	24
D. Analyse statistique	25
VI. Résultats.....	26
A. Caractéristiques de la population étudiée	26
B. Analyse volumétrique descriptive.....	28
C. Contrôle local après HFSRT	29
D. Analyse du groupe progression.....	30
E. Évolution clinique et complications	32
VII. Discussion.....	33
VIII. Conclusion	36
IX. Bibliographie.....	37
X. Annexes	40

II. Résumé

OBJECTIFS : Évaluer la réponse volumétrique des méningiomes après un traitement par radiothérapie hypofractionnée (HFSRT) par CyberKnife® et d'analyser les facteurs prédictifs.

MATERIELS ET METHODES : Entre 2010 et 2018, 161 patients d'âge médian 62 ans (intervalle 32-85 ans) ont été traités dans notre centre à la dose de 25 Gy en 5 fractions par CyberKnife®. L'indication thérapeutique était l'apparition de signes cliniques ou une croissance du volume des méningiomes sur des IRM successives. Pour chaque patient, les volumes ont été mesurés manuellement sur les IRM réalisées avant le traitement et sur celles de suivi post thérapeutique. Le contrôle local était défini comme une variation entre le volume initial et le dernier volume de suivi inférieure à 20% et la progression comme une augmentation supérieure à 20%.

RESULTATS : La médiane du volume initial des méningiomes traités était de 3,7 cm³ (0.3-18.1 cm³) et le suivi médian de 40 mois (3-103 mois). Un contrôle local a été obtenu dans 90,7% des cas (146 patients), avec 46,6% de réponse partielle (68 patients) et 53,4% de stabilité (78 patients). Après la radiothérapie, la variation finale médiane de volume était de -13,2%. Un important volume initial de la lésion et une isodose de prescription élevée ont été identifiés comme facteurs prédictifs de progression.

CONCLUSION : L'évolution volumétrique après traitement par HFSRT en 5 fractions de 5 Gray par CyberKnife® suggère un excellent contrôle local et une faible toxicité.

Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer avec précision l'évolution tumorale après HFSRT.

Mots clés : Méningiome, radiothérapie hypofractionnée, stéréotaxie, CyberKnife®, Volumétrie.

Abstract

OBJECTIVE: To quantitatively evaluate tumor volumetric responses after hypofractionated stereotactic radiation therapy (HFSRT) in patients treated for meningioma by CyberKnife® and analyzed predictive factors.

METHODS: Between 2010 and 2018, 161 patients (median age 62 years, range 32-85 years) underwent stereotactic irradiation with CyberKnife® (25 Gy in 5 fractions). Criteria for proposing radiotherapy were apparition/ worsening of symptoms or/and volumetric increase on successive MRIs. Volumetric assessment was performed by manual delineation of tumor on pre- and post- treatment MRIs. Final volumetric increase < 20 % was classified as local control and > 20 % as progression.

RESULTS: The median baseline tumor volume treated was 3.7 cm³ (range 0.3-18.1 cm³) and the median follow up was 40 months (range 3-103 months). A local control was observed in 90.7% (146 patients), with 46.6% partial response (68 patients) and 53.4% stable disease (78 patients). Tumor progression occurred in 15 patients. Median volumetric variation after HFSRT was -13.2%. Initial tumor volume and isodose prescription was significantly higher for progressive tumor.

CONCLUSION: Volumetric response after HFSRT with 5 fractions of 5 Gy using CyberKnife® suggested an excellent local control and low toxicities. Long term data are necessary to evaluate more accurately the results for the tumoral evaluation after HFSRT.

Keywords: Meningioma, hypofractionated radiotherapy, stereotactic radiotherapy, CyberKnife®, volumetric.

III. État des connaissances

A. Généralités

Le terme de « *méningiome* » a été utilisé pour la première fois par Harvey Cushing en 1922 qui a décrit des tumeurs cérébrales ou médullaires développées à partir des méninges⁸.

Les méningiomes se développent à partir des cellules progénitrices méningothéliales situées au niveau des granulations arachnoïdiennes. La tumorigenèse, restant partiellement incomprise, semble en lien avec la présence d'altérations génétiques notamment sur le gène NF2 situé sur le chromosome 22 codant pour une protéine, la schwannomine, qui stabilise l'ancrage du cytosquelette à la membrane.

La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 des tumeurs du système nerveux central distingue 3 grades de méningiomes en fonction de critères histologiques²⁵. Les grades I, les plus fréquents (80%), sont dit bénins, avec une croissance généralement lente. Les grades II, appelés méningiomes atypiques, représentent environ 15-20% des méningiomes avec le plus souvent une activité mitotique plus élevée, et les grades III (méningiomes anaplasiques) sont les plus rares 1 à 3%, d'évolution plus agressive avec une architecture histologique s'apparentant aux autres tumeurs malignes⁴. Le taux de récurrence à 5 ans après une exérèse chirurgicale complète des méningiomes grade 1 est de 5%, comparé à 40% pour ceux de grades 2 et 56% pour les grades 3^{29,33}.

B. Épidémiologie

L'incidence annuelle des méningiomes est comprise entre 1.3/100 000 et 7.8/100 000 (données standardisées selon le sexe et l'âge, utilisant soit la population Nord-Américaine, soit la population mondiale)¹. Elle est actuellement en augmentation dans la population générale, probablement en raison d'une meilleure accessibilité à l'imagerie permettant le diagnostic de méningiomes asymptomatiques « incidentalomes ». Ainsi dans une large série d'autopsies réalisée dans la population générale, l'incidence des méningiomes était de 1.4%⁴⁶

³².

C. Facteurs prédisposant

❖ Facteurs de risque intrinsèques

- **Le sexe** : Il existe, chez la femme, une prédominance des méningiomes²³, celle-ci apparaissant après la puberté et diminuant après la ménopause.
- **Les facteurs génétiques** : les mutations du gène NF2 et la perte du chromosome 22q (retrouvées notamment dans la neurofibromatose de type 2) sont les altérations génétiques les plus couramment associées. L'addition de plusieurs mutations favorise le caractère anaplasique ou atypique des méningiomes³³.

❖ Facteurs de risques extrinsèques

- **Radiations ionisantes** : il s'agit d'un facteur de risque démontré par plusieurs études épidémiologiques, qu'il s'agisse de faibles doses d'irradiation, comme des radiographies dentaires³⁴, ou de doses à visée thérapeutique, notamment dans les traitements de radiothérapie cérébrale pédiatrique³⁸. Dans le registre des survivants après l'explosion atomique d'Hiroshima, il a par ailleurs été constaté une augmentation de l'incidence des méningiomes par rapport à la population non irradiée⁴⁰. Pour les fortes doses, les méningiomes agressifs de grade II ou III sont plus fréquents que dans la population normale²⁴.
- **Le facteur de risque hormonal** : le rôle des hormones sexuelles dans la genèse des méningiomes n'est pas encore clairement identifié. Cependant, elle est en lien étroit avec leur évolution. En effet, il existe une croissance du volume des méningiomes au cours de la phase lutéale et de la grossesse, due à la présence de récepteurs hormonaux sur les méningiomes notamment à la progestérone (sur plus de 70% des pièces tumorales de méningiomes)²⁶. Des associations avec le cancer du sein ont été décrites dans la littérature ainsi qu'un risque augmenté par la prise d'une contraception hormonale ou d'un traitement hormonal de substitution^{18,30,43}.

D. Prise en charge thérapeutique

L'évolution des méningiomes étant en général locale, avec des taux de croissance variables, le but premier du traitement est d'interrompre la progression locale ainsi que l'apparition de symptômes liés à un effet de masse. En effet, certaines tumeurs, bien que d'évolution lente, ont des rapports intimes avec des structures fonctionnellement importantes (voies optiques, cortex moteur primaire, tronc cérébral, ...) ou des artères les vascularisant, occasionnant des symptômes ayant un impact sur la qualité de vie. Ainsi lors du diagnostic, en l'absence de symptôme, une surveillance IRM de la lésion est recommandée. L'indication thérapeutique repose sur l'apparition de symptômes, un effet de masse à l'IRM ou la croissance tumorale lors de la surveillance radiologique³⁵.

❖ La chirurgie

L'exérèse chirurgicale de la lésion est le traitement de référence si elle est réalisable sans risque fonctionnel majeur. En effet, elle permet une réduction de l'effet de masse immédiate et une analyse histologique. Son efficacité est conditionnée par la qualité de résection, évaluée par la classification SIMPSON en 5 grades⁴¹. Cette qualité d'exérèse est donc très dépendante de la localisation du méningiome, puisque les méningiomes de la convexité sont généralement plus accessibles à une résection complète que ceux de la base du crâne. La probabilité de survie sans récurrence à cinq ans est de 77 à 98% après une résection complète et 38 à 61% après résection incomplète, ces résultats sont très hétérogènes suivant les différentes localisations et les séries⁹.

Tableau 1. Grade Simpson et taux de récurrence à 5 ans.

Qualité de l'exérèse chirurgicale selon SIMPSON		Récurrence à 5 ans (%)
Grade 1	Résection complète de la lésion, dure-mère et os anormaux compris	9%
Grade 2	Résection complète avec coagulation de l'insertion durale	19%
Grade 3	Résection sans coagulation de la base durale	29%
Grade 4	Résection sub-totale	44%
Grade 5	Simple décompression, biopsie	-

❖ La radiothérapie

L'efficacité de la radiothérapie a été démontrée avec des schémas d'irradiation normo fractionnée (50 à 54 Gy en fractions de 1.8 à 2 Gy) en technique conformationnelle puis en modulation d'intensité (IMRT), avec un contrôle local à 5 ans en cas de traitement exclusif de l'ordre de 90% pour les méningiomes de grade 1 ou sans grade connu^{22,36}.

Par la suite, les améliorations techniques des accélérateurs linéaires et des moyens de contention ont permis le développement de la radiothérapie stéréotaxique. Celle-ci peut être réalisée en une fraction de dose unique appelée radiochirurgie (SRS), en quelques fractions de fortes doses, schéma hypofractionné (HFSRT) ou radiothérapie fractionnée (FSRT) équivalent au schéma normofractionné. L'intérêt de ces techniques réside dans l'effet radiobiologique des fortes doses par fraction sur le volume cible, permettant de délivrer une dose efficace biologique (BED) supérieure à un fractionnement conventionnel. Elles permettent par ailleurs de préserver au mieux le parenchyme sain avoisinant.

La SRS, surtout étudiée avec le GammaKnife®, est généralement utilisée pour les petites lésions (<3 cm) avec un taux de contrôle local similaire à celui d'une chirurgie complète et une faible toxicité^{3,9}.

L'HFSRT permet de conserver l'effet radiobiologique des fortes doses par fraction en traitant des lésions plus grosses et proches d'organes critiques comme les nerfs optiques ou le tronc cérébral. Les données dans la littérature concernant l'HFSRT sont plus réduites en raison du faible recul. Colombo et al. ont rapporté une série de 199 patients irradiés en schéma hypofractionné par CyberKnife® en deux à cinq fractions avec un taux de contrôle à cinq ans de 93.5% sur des tumeurs de plus 8 cm³.

La place de la radiothérapie en situation adjuvante reste discutée en l'absence de données comparatives. Elle est généralement réalisée en cas de grade OMS II et III ou de résection incomplète, permettant une augmentation du contrôle local ^{16,42}.

IV. Introduction

Les méningiomes constituent les plus fréquentes tumeurs intra crânielles de l'adulte (13-26%). L'âge moyen de survenue est compris entre 40 et 60 ans avec une prédominance féminine (sex ratio 2:1) ³. Majoritairement diagnostiqués par imagerie en raison d'une évolution lente et de leur caractère bénin, l'indication thérapeutique repose le plus souvent sur l'apparition de symptômes ou l'augmentation de volume^{15,16,35}. La chirurgie représente le traitement de référence quand elle est réalisable mais elle peut s'avérer difficile ou partielle selon la localisation tumorale^{2,16,35}. L'efficacité et la faible toxicité de la radiothérapie en font une alternative au traitement chirurgical^{6,20}. L'amélioration technique de la radiothérapie a permis le développement de la radiothérapie stéréotaxique dont l'objectif général est de délivrer des doses importantes dans un petit volume tout en préservant le parenchyme avoisinant. Il existe différentes modalités de radiothérapie stéréotaxique : la radiochirurgie (SRS), qui délivre une fraction unique en général avec une contention invasive par cadre de stéréotaxie, est indiquée pour les tumeurs de petit volume¹⁶. La radiothérapie stéréotaxique fractionnée (FSRT) lui est préférée pour les tumeurs de plus gros volume et délivre des fractions de 1.8 Gy en 5-6 semaines avec un contrôle local comparable à celui de la SRS¹⁷. Enfin, la radiothérapie stéréotaxique hypo fractionnée (HFSRT) est le plus souvent réalisée en 2 à 5 fractions. L'avantage de l'HFSRT réside dans la combinaison du bénéfice radiobiologique des doses fortes par fraction de la SRS et permet le traitement de volumes plus gros et/ou proches d'organes à risques⁵. Aucune étude prospective ne compare ces différentes techniques. Dans les différentes séries, le traitement était le plus souvent réalisé en FSRT ou SRS^{6,20}. Les données concernant l'HFSRT sont plus récentes avec des suivis courts ou des séries regroupant les différents types de traitement^{5,7,17,37}.

L'évaluation de la réponse thérapeutique des méningiomes repose sur l'IRM et associe généralement les mesures des plus grands diamètres (dans un ou deux plans de référence selon les critères RECIST ou RANO) et l'analyse du neuroradiologue. Pourtant cette analyse est rendue difficile par la forme irrégulière des lésions. Plusieurs séries, surtout de SRS avec le GammaKnife® retrouvent une évaluation plus pertinente de la réponse tumorale par analyse

volumétrique^{10,19,21} ; ainsi, une étude a comparé les différentes méthodes d'évaluation thérapeutique des méningiomes, RECIST, RANO et volumétrie, et a retrouvé une meilleure corrélation de la survie globale avec la volumétrie²¹.

Le but de notre étude était d'évaluer rétrospectivement la réponse volumétrique des méningiomes traités par CyberKnife® en HFSRT selon un schéma de 5 fractions de 5 Gy en une semaine et d'en étudier les facteurs prédictifs.

V. Matériels et méthodes

A. Population étudiée

Nous avons analysé rétrospectivement une cohorte de 161 patients atteints de méningiome et traités par radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife® entre Juin 2010 et février 2018, dans notre centre. Le diagnostic de méningiome était établi par IRM ou par preuve histologique pour les patients opérés. Chaque décision de traitement a été validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, les indications retenues étaient l'apparition de symptôme(s) en lien avec la localisation, et/ou la croissance volumétrique sur des IRM successives. Les patients inclus avaient réalisé une IRM pré traitement, suivi d'un traitement par radiothérapie hypofractionnée sur le CyberKnife® puis une surveillance par IRM semestrielle pendant 5 ans puis annuelle. Les patients exclus étaient ceux ayant reçu une irradiation préalable conventionnelle ou stéréotaxique, irradiés en post opératoire immédiat sans volume tumoral mesurable, les localisations extra crâniennes et les patients présentant plus de 2 méningiomes. Pour les patients opérés, le traitement était réalisé devant une récurrence ou l'augmentation de volume d'un bourgeon tumoral laissé en place. Chez ces patients, la qualité d'exérèse (Simpson) et le grade histologique (Classification OMS 2016) ont été recueillis.

B. Radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique

Les patients ont été traités par CyberKnife®, un accélérateur linéaire de photons de 6 MV dédié, monté sur un bras robotisé. Ce dispositif, qui comporte un système d'imagerie orthogonal par rayons X permettant d'adapter le traitement en fonction d'éventuels déplacements de la cible, atteint une précision millimétrique sans recourir à une contention invasive par cadre. Pour la planification du traitement, les patients ont réalisé une tomodensitométrie (TDM) de planification (Siemens®, épaisseur de coupe 1.5 mm, sans injection de produit de contraste) et une IRM prétraitement (1,5 Tesla), avec une séquence 3D pondérée en T1 avec injection de gadolinium dont l'absence de distorsion avait préalablement été contrôlée au moyen d'objets tests, acquises en condition stéréotaxique, avec des voxels isotropiques. La fusion IRM-TDM, la délinéation et la planification dosimétrique ont été faites sur le logiciel Multiplan (Accuray®). La contention a été réalisée par un masque 3 points thermoplastique adapté au patient. Le growth tumor volume (GTV) incluait la prise de contraste de la séquence T1 gadolinium de l'IRM correspondant à la tumeur macroscopique, le planning target volume (PTV) était une expansion volumique automatique du GTV de 1 mm. Les organes à risques délinéés étaient : le tronc cérébral, les yeux, les nerfs optiques, les cristallins, le chiasma, les cochlées. La dose prescrite était de 25 Gy en 5 fractions pour que l'isodose de prescription couvre 95 % du PTV. Cette dose était délivrée sur l'isodose 70% à 98% (moyenne : 87%, médiane : 88%). Le traitement a été effectué sous couvert d'une corticothérapie orale suivi d'une décroissance progressive sur quatre semaines. Les contraintes dosimétriques appliquées aux organes à risques sont présentées dans le tableau 2, correspondant aux contraintes de radiothérapie hypofractionnée en 5 fractions publiées par Timmerman⁴⁵.

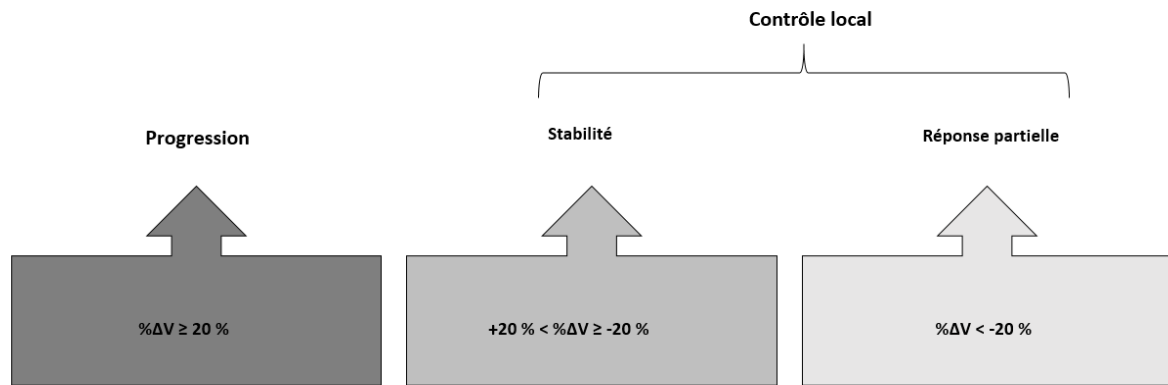
Tableau 2 : Contraintes de dose aux organes à risque (Timmerman)⁴⁵

Organe	5 fractions	
Tronc cérébral	V26 < 1	Dmax < 31 Gy
Moelle	V22.5 < 0.25	Dmax < 30 Gy
	V13.5 < 1.2	
Cochlée		Dmax < 27.5 Gy
Nerf optique	V20 < 0.2	Dmax < 25 Gy
Chiasma		Dmax < 25 Gy

C. Suivi et volumétrie

Après le traitement, les patients étaient suivis en alternance par un radiothérapeute et un neurochirurgien avec un examen clinique neurologique et une IRM, tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans. Dans cette cohorte, le suivi médian était de 40 mois, (entre 3 et 103 mois). La volumétrie a été mesurée par le même opérateur sur chaque IRM pré traitement (volume de référence) et pour les différentes IRM de suivi (volumes de suivi). Les volumes étaient obtenus par segmentation manuelle du méningiome sur la séquence T1 gadolinium en coupes axiales à l'aide du logiciel Brainlab®. Le volume était calculé comme la somme des aires obtenues multipliée par l'épaisseur des coupes IRM. Pour chaque volume de suivi étaient calculés le pourcentage de variation du volume (% ΔV) et la différence de volume (ΔV) par rapport au volume de référence. Les volumes ont été comparés entre le dernier volume mesuré après traitement et le volume de référence permettant de classer les patients en 2 groupes : progression et contrôle local. La progression était définie par une majoration supérieure ou égale à 20 % du volume de référence et le contrôle local par une variation inférieure à 20%. Au sein du groupe contrôle local, la réponse partielle correspondait à une diminution du volume final inférieure à -20% et la stabilité comme une variation entre $\pm 20\%$. L'évolution clinique prenait en compte la présence de symptômes avant traitement et l'évolution après traitement (disparition, stabilité ou majoration) et l'apparition de nouveaux symptômes.

Figure 1. Définition du contrôle local et de la progression



%ΔV : Pourcentage de variation du volume par rapport au volume initial

D. Analyse statistique

Les statistiques comparatives et descriptives sur le genre, les symptômes, le grade tumoral, l'isodose, la localisation, la chirurgie antérieure et la qualité d'exérèse de la chirurgie post-radiothérapie ont été analysés pour tous les patients. Pour l'analyse univariée, les variables qualitatives ont été évaluées à l'aide d'un test Pearson χ^2 ou d'un test exact de Fisher dans lequel les variables continues ont été examinées en utilisant une analyse de variance à un facteur (ANOVA). Le test t de Student pour les séries appariées a été utilisé pour tester l'importance de différences entre les deux groupes pour les variables continues (âge, volume, isodose de prescription) avec un niveau de risque alpha de 5%. Tous les tests étaient bilatéraux ; les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Des analyses univariées ont été effectuées utilisant le logiciel SPSS, version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

VI. Résultats

A. Caractéristiques de la population étudiée

Parmi les 232 patients irradiés pour des méningiomes pendant cette période, nous avons identifié 161 patients traités par HFSRT. L'âge médian lors du traitement était de 62 ans (de 32 à 85 ans), 80% étaient des femmes et 20% des hommes (sexe ratio 4/1). Dans 47% des cas les méningiomes étaient situés au niveau de la convexité supra tentorielle, dans 34% au niveau de la base du crâne (fosse cérébrale antérieure, moyenne et postérieure, excluant les voies optiques), dans 14% au niveau de la convexité de la fosse postérieure et dans 5% au niveau des voies optiques. Les différentes caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 3.

Avant le traitement par HFSRT, 40 patients (25%) avaient eu une chirurgie. Parmi eux, 12 patients (30%) ont eu une résection complète (Simpson 1 ou 2) et ont été traités pour une récurrence ; 20 patients (50%) ont eu une résection subtotale (Simpson 3 ou 4) et ont été traités pour une reprise évolutive ou d'emblée sur le résidu, et 1 patient (3%) a été opéré pour une chirurgie de décompression (Simpson 5) et traité sur le résidu tumoral. Selon la classification OMS, il y avait 30 patients de grade I (77%), 3 patients de grade II (8%) et 7 patients de grade inconnu (15%) en raison d'une chirurgie trop ancienne ou réalisée dans un autre centre.

Les caractéristiques dosimétriques de l'HFSRT sont décrites dans le tableau 4. Le volume médian de PTV était de 6.09 cm³ (de 0.89 à 33.2 cm³).

Tableau 3. Caractéristiques de la population étudiée (N = 161)

Caractéristiques	Valeur
Age lors du traitement en année médiane (Intervalle)	62 (32 - 85)
Sexe, n (%)	
Femme	129 (80)
Homme	32 (20)
Localisation tumorale, n (%)	
Voies optiques	8 (5)
Base du crâne	55 (34)
Convexité de la fosse postérieure	23 (14)
Convexité supra tentorielle	75 (47)
Chirurgie antérieure, n (%)	40 (25)
Simpson, n (%)	
1	4 (10)
2	8 (20)
3	11 (27)
4	9 (23)
5	1 (3)
Inconnu	7 (17)
Grade tumoral OMS, n (%)	
Grade I	30 (19)
Grade II	3 (2)
Inconnu	128 (79)
Volume tumoral initial, médiane (cm ³)	3.69
Intervalle	0.30 – 18.07

Tableau 4. Paramètres dosimétriques de l'HFSRT.

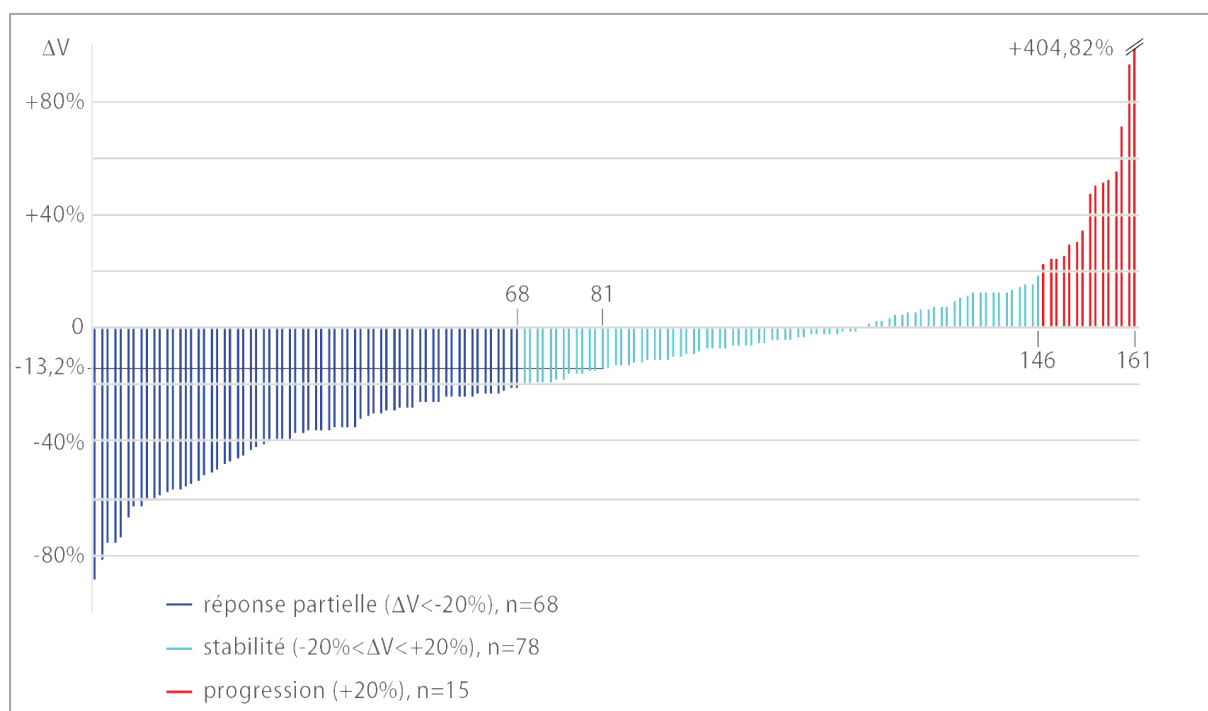
	GTV (cm ³)	PTV (cm ³)	Isodose	Nombre de Faisceaux	IC	Dmax PTV (Gy)	Dmin PTV (Gy)
Médiane	4.81	6.09	88	114	1.3	28.2	23.35
Moyenne	6.28	8.09	87	115	1.4	28.8	22.7
Min	0.69	0.89	70	28	1.1	26.5	16.49
Max	23.40	33.20	98	220	3.1	35.71	24.63

GTV : Growth tumor volume, PTV : Planning target volume, IC : Index de conformité, Dmax : Dose maximale

B. Analyse volumétrique descriptive

Au total, 1079 volumes ont été mesurés, soit une moyenne de 6,7 IRM par patient. Le volume initial médian des méningiomes avant le traitement par radiothérapie était de 3.7 cm³ (de 0.3 à 18.1 cm³). Après traitement, le %ΔV final médian était de -13.2% (de -89% à +404%) avec un volume final médian de 3.0 cm³ (de 0.1 à 32 cm³). La médiane de la diminution du volume tumoral final était de -0.323 cm³ (de -7.457 à +16.6 cm³). Pour chaque patient, le %ΔV final est représenté dans la figure 2.

Figure 2. Variation de volume final (% ΔV) après radiothérapie pour chaque patient.



C. Contrôle local après HFSRT

Le taux de contrôle local obtenu a été de 90.7% (soit 146 patients) avec 46.6% de réponses partielles (68 patients), et 53.4% de stabilité du volume (78 patients). Chez 15 patients, nous avons observé une progression du volume final.

Entre le groupe progression et le groupe contrôle local, il n'y avait pas de différence significative de l'âge, du sexe, de la localisation tumorale ou de la réalisation d'une chirurgie antérieure. En revanche, chez les patients en progression, le volume initial traité était significativement plus grand (moyenne : 5.6 versus 4.6 cm³, avec un écart type de 5.9 et 3.7 respectivement et $p = 0.047$) et l'isodose de prescription plus élevée (moyenne 90.2% versus 86.7%, écart type respectif 3.0 et 4.5, et $p = 0.035$) (Tableau 5).

Tableau 5. Tableau comparatif entre le groupe contrôle local et progression.

	Contrôle local (n=146)	Progression (n=15)	P
%ΔV (moyenne)	-20.3%	+67.5%	
Age moyenne (ans)	60	56	0,849
Genre :			0,307
Hommes n (%)	31	1	
Femmes n (%)	115	14	
Chirurgie antérieure n (%)	34	6	0,206
Localisation :			0,521
Base du crâne	51	4	
Convexité supra tentorielle	65	10	
Convexité de la fosse postérieure	21	1	
Tractus optique	8	0	
Isodose moyenne (%)	86,7	90,2	0.035
Volume initial (cm ³)	4,6	5,6	0,047
Moyenne de suivi (mois)	45	38	0,934

D. Analyse du groupe progression

1. Analyse du taux progression en fonction du volume initial traité

64 % des patients avaient un volume initial entre 0 et 5 cm³ et leur taux de progression était de 6.2 %. 36% avaient un volume initial > 5 cm³ avec un taux de progression de 8.8%. 18 patients avaient un volume de > 10 cm³ avec un taux de progression de 16.7% (Tableau 5).

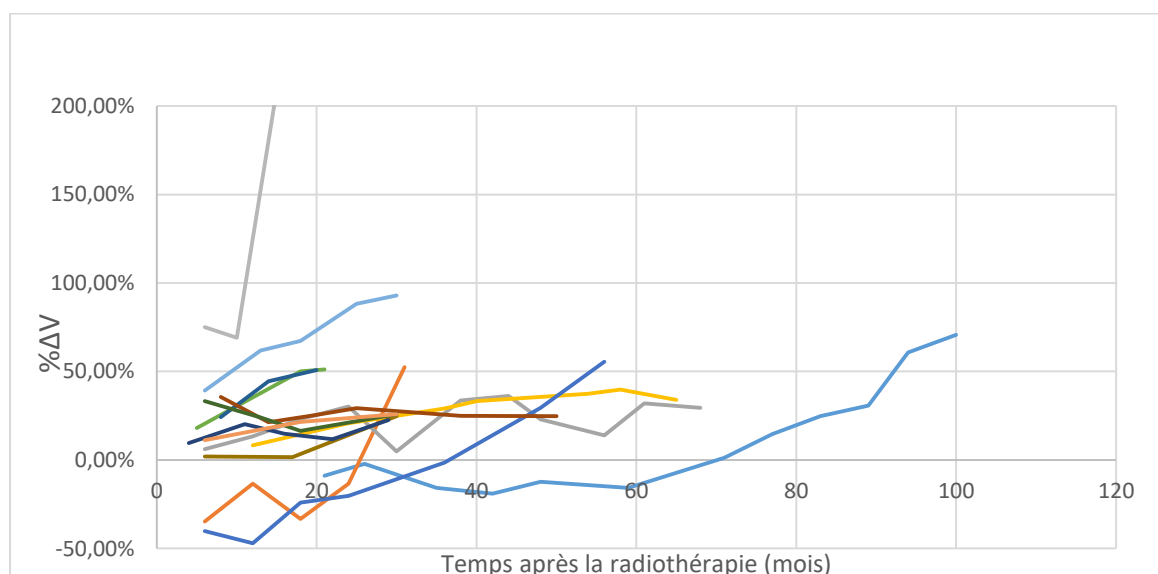
Tableau 6. Comparaison du taux de progression en fonction du volume initial traité.

Volume initial (cm ³)	Nombre de patients traités	Progression (n)
0 à 5	103	6,2 (10)
> 5	57	8,8% (5)
> 10	18	16,7% (3)

2. Analyse de l'évolution volumétrique des patients qui progressent

Les courbes d'évolution volumétrique des 15 patients sont représentées sur la figure 3. Avec une première évaluation volumétrique à 6 mois et une moyenne de suivi de 38 mois significativement non différent du groupe contrôle local (p=0.934).

Figure 3. Taux variation de volume en fonction du temps des patients avec une progression.



E. Évolution clinique et complications

Les différents symptômes présentés avant la radiothérapie étaient des céphalées (16.1%), des crises d'épilepsie (1.9%), une hypoacousie (0.6%), des troubles visuels (6.2%), des névralgies faciales (11.8%), et des vertiges (2.5%). Après traitement, il existait une amélioration clinique dans 44.4 % des cas. Ces résultats sont représentés dans le tableau 6. La comparaison entre le groupe contrôle local et le groupe progression dans l'amélioration des symptômes n'a pas retrouvé de différence significative ($p = 0.987$). Parmi les différents patients traités, sont apparus des complications dans 4.96% des cas (8 patients) : un patient a eu une radionécrose, 3 patients l'apparition de céphalées, un patient une crise convulsive, un patient une hypoacousie, un patient a présenté une névralgie faciale, et un épisode d'ostéoradionécrose sous corticoïdes.

Tableau 6. Évolution clinique des méningiomes traités par CyberKnife®

Symptômes	Avant RT	Amélioration	Poursuite	Nouveau
Céphalée	22	12	10	4
Épilepsie	3	2	1	1
Hypoacousie	1	0	1	1
Trouble visuel	10	4	6	0
Névralgie	19	9	10	1
Vertige	4	2	2	0

VII. Discussion

Avec un suivi médian de 40 mois, nous avons retrouvé dans cette série de 161 patients, un contrôle local de 90.7% par HFSRT en 5 fractions de 5 Gy, délivré par CyberKnife®. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature.

La bonne efficacité et la faible morbidité de la radiothérapie dans la prise en charge des méningiomes sont reconnues depuis de nombreuses années^{6,14,20,27,39,44}. Ainsi, Combs et al. ont retrouvé un contrôle local de 95% à 5 ans et 88% à 10 ans chez 507 patients traités en radiothérapie fractionnée majoritairement et en modulation d'intensité⁶. Les différentes séries publiées ont des taux de contrôle local proches de 90% à 5 ans. Ces différentes études sont des séries rétrospectives avec des patients généralement traités par radio chirurgie (GammaKnife® le plus souvent) ou radiothérapie fractionnée. Une série rétrospective de 4565 patients traités en radiochirurgie par GammaKnife® dans 15 centres a retrouvé une survie sans progression à 5 ans de 88.6% et à 10 ans de 95.2%³⁹. Concernant la radiothérapie hypofractionnée, les données sont moins nombreuses car plus récentes, et les résultats montrent une efficacité identique^{5,7,17,37}. Une étude comparative rétrospective n'a pas trouvé de différence significative sur le contrôle local et la toxicité avec différents schémas d'irradiation : SRS (12.5 Gy en une fraction), HFSRT (25 Gy en 5 fractions) et FSRT (50.8Gy en fractions de 1.8 Gy)¹⁷. Colombo et al. ont décrit un contrôle local à 5 ans de 93.5% dans une série de 199 méningiomes traités par CyberKnife® en 2 à 5 fractions avec un suivi médian de 30 mois⁵. Une méta analyse de 12 séries publiées entre janvier 1980 et décembre 2018 avec 1736 patients retrouve un meilleur contrôle local en faveur de la radiothérapie stéréotaxique versus la radiochirurgie, cependant la radiothérapie stéréotaxique incluait des patients traités par HFSRT et FSRT¹².

Notre série représente une première étude avec 161 patients traités de manière homogène avec 25 Gy en 5 fractions par CyberKnife®. Le traitement en 5 fractions a permis de traiter en ambulatoire des patients porteurs de méningiomes de volumes supérieurs à ceux généralement traités en SRS. En comparaison avec l'FSRT, l'HFSRT permet une réduction

importante du nombre de séances et donc de la durée du traitement (30 séances sur environ 6 semaines en FSRT).

L'évaluation de la réponse tumorale après irradiation des méningiomes reste un « challenge » du fait de la forme irrégulière et d'une évolution lente. Dans les essais cliniques, aucun consensus sur l'évaluation de la réponse tumorale n'est clairement établi. L'analyse volumétrique est considérée comme l'évaluation la plus précise de la réponse tumorale par rapport aux critères 1D (RECIST) et 2 (RANO)^{10,13,19,21}. Pour définir le contrôle local, une croissance inférieure à 20% du volume initial est la plus utilisée dans la littérature ¹⁰. Bien que certaines séries de méningiomes traités par GammaKnife® aient utilisé des seuils plus faibles (10 à 15%)¹⁹, nous avons conservé cette valeur car le volume a été mesuré manuellement permettant de s'adapter précisément à la forme du méningiome. En effet, certaines études sont limitées par la technique de mesure volumétrique. Celle-ci est souvent réalisée en utilisant la mesure des plus grands diamètres de la lésion et en considérant toutes les lésions comme une sphère pour le calcul du volume, générant des erreurs de l'ordre de 20% ²⁸. Une étude a évalué la réponse volumétrique (calculée de la même façon que dans notre étude) chez 252 patients après traitement par radio chirurgie par GammaKnife® avec un suivi médian de 19,5 mois, ils retrouvaient un contrôle local de 93% avec une diminution de volume final en médiane de -20,47% ¹⁹. Ces résultats sont en accord avec ceux de notre série, certainement plus favorables en raison d'un suivi médian plus court.

Pour les lésions de petits volumes (<1cm³), une erreur d'un voxel dans la définition des limites aura des conséquences importantes dans le calcul des volumes. De même, une petite variation de volume générera un important pourcentage de variation final. En effet, dans le groupe progression : 2 méningiomes de volume initial 0.8 cm³ chacun, présentaient une variation de volume finale de 23% et 30% soit une différence de 0.2 cm³ et 0.3 cm³ avec un suivi de 68 mois et 28 mois.

Nous avons retrouvé comme facteurs prédictifs de progression : le volume initial traité et l'isodose de prescription. Concernant le volume initial des méningiomes, il s'agit d'un facteur bien décrit dans la littérature avec une étude de 302 méningiomes retrouvant un taux

de récidence après traitement pour les tumeurs > 50 mm (26%) significativement supérieur aux tumeurs de < 30mm (5%)¹¹.

Actuellement, il n'existe pas de consensus sur l'isodose de prescription en CyberKnife®, elle dépend de la proximité avec des organes à risques et des habitudes de centre. Une isodose de prescription plus faible donne une hétérogénéité plus forte et augmente proportionnellement la dose maximale dans le volume traité. L'augmentation du contrôle local pour les isodoses plus faibles pourrait être en lien avec l'augmentation de la dose au sein du volume cible. Ainsi, en HFSRT la prudence est de rigueur dans le choix de l'isodose de prescription et l'hétérogénéité de la distribution de dose au sein du volume cible.

Concernant l'âge, la localisation, et une chirurgie d'exérèse antérieure, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le groupe progression et contrôle local. L'âge avancé, un grand volume initial, le sexe masculin et la localisation ont été néanmoins décrits comme des facteurs favorisant^{11,14,20,26,31}.

Cliniquement, il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative sur les symptômes entre le groupe contrôle local et progression. Ce résultat est probablement dû au faible effectif du groupe progression (15 patients), à la difficulté de reporter les données cliniques, à la rareté des symptômes apparus et à l'absence d'utilisation d'échelles standardisées appropriées. La tolérance du traitement est comparable à celle décrite dans la littérature avec une toxicité très faible^{5,6,17}, les patients n'étaient pas hospitalisés pendant la durée du traitement.

Nous avons exclu les méningiomes radio induits et les méningiomes multiples dans le but d'avoir une cohorte homogène. Ces types de tumeurs ont le plus souvent des comportements plus agressifs et peuvent induire une différence dans le contrôle local³³. De plus, il est à noter l'absence de grade 3 dans notre série (dont l'incidence moyenne est d'environ 1%) car il s'agissait majoritairement de diagnostics établis par imagerie⁴. Cependant l'évolution très rapide de certains patients dans le groupe progression suggère qu'il s'agissait de méningiomes anaplasiques.

Cette étude est limitée par sa nature rétrospective. Les IRM de surveillance ont été réalisées dans des centres différents du fait de la localisation géographique des patients, avec des épaisseurs de coupes différentes pouvant modifier la précision de la volumétrie⁴⁷.

Les limites de cette étude résident dans son suivi médian car la connaissance de l'évolution précise des méningiomes nécessite un suivi de 5 à 10 ans. L'utilisation plus récente du CyberKnife® par rapport au GammaKnife® et au LINAC diminue les données accessibles.

VIII. Conclusion

L'évolution volumétrique après traitement par HFSRT en 5 fractions de 5 Gray par CyberKnife® dans la prise en charge des méningiomes retrouve un excellent contrôle local et une faible toxicité.

Dans le cadre d'une pathologie bénigne, un temps de traitement court et une prise en charge ambulatoire représentent un avantage considérable pour le patient avec coût moins élevé.

L'HFSRT permet de traiter des volumes cibles plus important qu'en SRS, en respectant les contraintes de doses aux organes à risques. Cependant, la taille du volume initial traité demeure un facteur prédictif de réponse au traitement et doit être prise en compte dans le choix de la technique utilisée. Il convient d'être prudent sur le choix de l'isodose de prescription en l'absence de consensus.

Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer avec précision l'évolution tumorale après HFSRT.

IX. Bibliographie

1. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, et al: Epidemiology of meningiomas. **Neurochirurgie** **64**:5–14, 2018
2. Bartek J, Sjøvik K, Förander P, Solheim O, Gulati S, Weber C, et al: Predictors of severe complications in intracranial meningioma surgery: a population-based multicenter study. **World Neurosurg** **83**:673–678, 2015
3. Bloch O, Kaur G, Jian BJ, Parsa AT, Barani JJ: Stereotactic radiosurgery for benign meningiomas. **J Neurooncol** **107**:13–20, 2012
4. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM: Epidemiology of intracranial meningioma. **Neurosurgery** **57**:1088–1095; discussion 1088-1095, 2005
5. Colombo F, Casentini L, Cavedon C, Scalchi P, Cora S, Francescon P: Cyberknife radiosurgery for benign meningiomas: short-term results in 199 patients. **Neurosurgery** **64**:A7-13, 2009
6. Combs SE, Adeberg S, Dittmar J-O, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, et al: Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). **Radiother Oncol** **106**:186–191, 2013
7. Conti A, Pontoriero A, Midili F, Iati G, Siragusa C, Tomasello C, et al: CyberKnife multisession stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy for perioptic meningiomas: intermediate-term results and radiobiological considerations. **Springerplus** **4**:37, 2015
8. Cushing H: The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. **Brain** **45**:282–316, 1922
9. Delannes M, Maire J-P, Sabatier J, Thillays F: [Stereotactic radiotherapy for intracranial meningioma]. **Cancer Radiother** **16 Suppl**:S79-89, 2012
10. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, Barker FG, Connor S, Evans DG, et al: Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. **Neurology** **81**:S33-40, 2013
11. Domingues PH, Sousa P, Otero Á, Gonçalves JM, Ruiz L, de Oliveira C, et al: Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype. **Neuro-oncology** **16**:735–747, 2014
12. Fatima N, Meola A, Pollom EL, Soltys SG, Chang SD: Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. **Neurosurg Focus** **46**:E2, 2019
13. Fega KR, Fletcher GP, Waddle MR, Peterson JL, Ashman JB, Barrs DM, et al: Analysis of MRI Volumetric Changes After Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy for Benign Intracranial Neoplasms. **Adv Radiat Oncol** **4**:43–49, 2019
14. Fokas E, Henzel M, Surber G, Hamm K, Engenhart-Cabillic R: Stereotactic radiation therapy for benign meningioma: long-term outcome in 318 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **89**:569–575, 2014

15. Garcia CR, Slone SA, Chau M, Neltner JH, Pittman T, Villano JL: Initial management of meningiomas: Analysis of the National Cancer Database. **Cancer Epidemiol** **60**:16–22, 2019
16. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al: EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. **Lancet Oncol** **17**:e383–391, 2016
17. Han J, Girvigian MR, Chen JCT, Miller MJ, Lodin K, Rahimian J, et al: A comparative study of stereotactic radiosurgery, hypofractionated, and fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of skull base meningioma. **Am J Clin Oncol** **37**:255–260, 2014
18. Harland TA, Freeman JL, Davern M, McCracken DJ, Celano EC, Lillehei K, et al: Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma. **J Neurooncol** **136**:327–333, 2018
19. Harrison G, Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, Kondziolka D: Quantitative tumor volumetric responses after Gamma Knife radiosurgery for meningiomas. **J Neurosurg** **124**:146–154, 2016
20. Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, et al: Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. **Neurosurgery** **59**:1188–1194; discussion 1194, 2006
21. Huang RY, Unadkat P, Bi WL, George E, Preusser M, McCracken JD, et al: Response assessment of meningioma: 1D, 2D, and volumetric criteria for treatment response and tumor progression. **Neuro-oncology** **21**:234–241, 2019
22. Kaul D, Budach V, Wurm R, Gruen A, Graaf L, Habbel P, et al: Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. **Radiat Oncol** **9**:78, 2014
23. Kjaeboe L, Lonn S, Scheie D, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M, et al: Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1968–1997. **Int J Cancer** **117**:996–1001, 2005
24. Kunert P, Matyja E, Prokopienko M, Marchel A: Radiation-induced tumours of meninges. Report on eight cases and review of the literature. **Neurol Neurochir Pol** **46**:542–552, 2012
25. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathol** **131**:803–820, 2016
26. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al: Meningioma. **Crit Rev Oncol Hematol** **67**:153–171, 2008
27. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J: Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **61**:809–816, 2005
28. Pan H-C, Cheng F-C, Sun M-H, Chen C-CC, Sheehan J: Prediction of volumetric data errors in patients treated with gamma knife radiosurgery. **Stereotact Funct Neurosurg** **85**:184–191, 2007
29. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM: Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. **Am J Surg Pathol** **21**:1455–1465, 1997
30. Postmenopausal hormone replacement therapy and meningioma: **Prescrire Int** **19**:120, 2010
31. Przybylowski CJ, Raper DMS, Starke RM, Xu Z, Liu KC, Sheehan JP: Stereotactic radiosurgery of

meningiomas following resection: predictors of progression. **J Clin Neurosci** **22**:161–165, 2015

32. Rausing A, Ybo W, Stenflo J: Intracranial meningioma—a population study of ten years. **Acta neurologica Scandinavica** **46**:102–110, 1970
33. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G: Histological classification and molecular genetics of meningiomas. **Lancet Neurol** **5**:1045–1054, 2006
34. Rodvall Y, Ahlbom A, Pershagen G, Nylander M, Spännare B: Dental radiography after age 25 years, amalgam fillings and tumours of the central nervous system. **Oral Oncol** **34**:265–269, 1998
35. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al: Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. **J Neurosurg** **122**:4–23, 2015
36. Rogers L, Mehta M: Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. **Neurosurg Focus** **23**:E4, 2007
37. Romanelli P, Wowra B, Muacevic A: Multisession CyberKnife radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas. **Neurosurg Focus** **23**:E11, 2007
38. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D: Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. **J Neurosurg** **97**:1078–1082, 2002
39. Santacrose A, Walier M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C, et al: Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. **Neurosurgery** **70**:32–39; discussion 39, 2012
40. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, Sumida M, Kurisu K, Oki S, et al: High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. **J Radiat Res** **40**:49–57, 1999
41. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **20**:22–39, 1957
42. Soyuer S, Chang EL, Selek U, Shi W, Maor MH, DeMonte F: Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. **Radiother Oncol** **71**:85–90, 2004
43. Strik HM, Strobelt I, Pietsch-Breitfeld B, Iglesias-Rozas JR, Will B, Meyermann R: The impact of progesterone receptor expression on relapse in the long-term clinical course of 93 benign meningiomas. **In Vivo** **16**:265–270, 2002
44. Tanzler E, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Mendenhall WM: Outcomes of WHO Grade I meningiomas receiving definitive or postoperative radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **79**:508–513, 2011
45. Timmerman RD: An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. **Semin Radiat Oncol** **18**:215–222, 2008
46. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al: Incidental findings on brain MRI in the general population. **N Engl J Med** **357**:1821–1828, 2007
47. Yang D-Y, Sheehan J, Liu Y-S, ChangLai S-P, Pan H-C, Chen C-J, et al: Analysis of factors associated with volumetric data errors in gamma knife radiosurgery. **Stereotact Funct Neurosurg** **87**:1–7, 2009

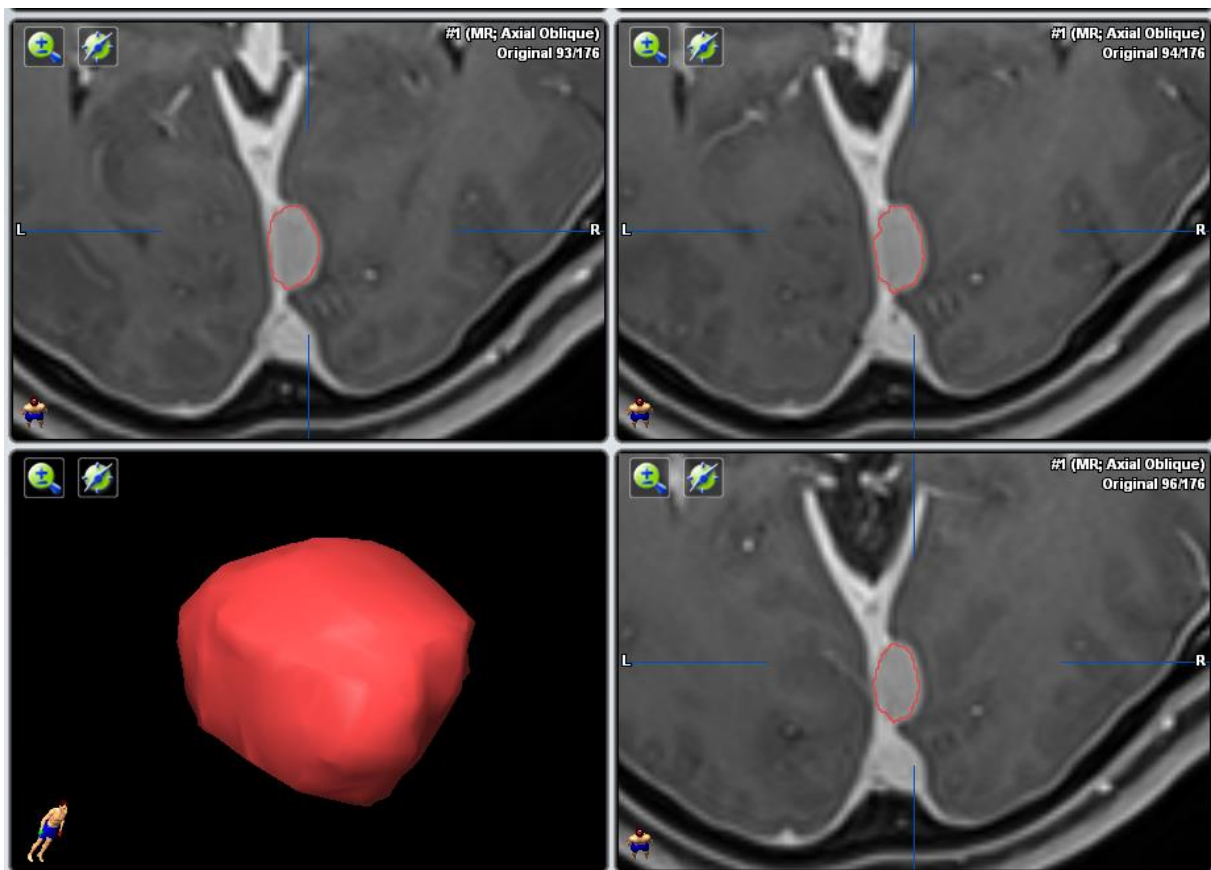
X. Annexes

❖ Grade OMS :

- **Grade I :**
 - Méningothéliaux
 - Fibreux (fibroblastiques)
 - Microcystiques
 - Transitionnels
 - Psammomateux
 - Angiomateux (inclus hémangioblastique, angioblastique)
 - Sécrétoires
 - Métaplasiques
 - Riches en lympho plasmocytes
- **Grade II :**
 - A cellules claires, chordoïdes ou atypiques
- **Grade III :**
 - Rhabdoïdes and papillaires or anaplasiques
- **Critères de méningiomes atypiques, OMS grade II**
 - 4 - 19 mitoses / 10 champs à fort grandissement
 - Invasion du parenchyme cérébral
 - 3 critères histologiques :
 - Hypercellularité
 - Petites cellules avec rapport N/C augmenté
 - Nucléole large et proéminent
 - Population cellulaire en nappes sans microarchitecture
 - Foyer de nécrose
- **Critères de méningiomes anaplasiques, OMS grade III**
 - Au moins 20 mitoses / 10 champs à fort grandissement

- Un aspect histologique de franche malignité évoquant un carcinome, un mélanome malin ou sarcome de haut
- **Note :**
 - L'envahissement de la dure mère, de l'os et des tissus mous n'affectent pas le grade.
 - Les noyaux pléomorphiques ou atypiques n'affectent pas le grade.

Mesure volumétrique d'un méningiome par délinéation avec le logiciel Brainlab®



Vu, le Directeur de Thèse

S. Chapet

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

MILHADE Nicolas

43 pages 6 tableaux 3 figures 1 illustration

Résumé :

OBJECTIFS : Évaluer la réponse volumétrique des méningiomes après un traitement par radiothérapie hypofractionnée (HFSRT) par CyberKnife® et d'analyser les facteurs prédictifs.

MATERIELS ET METHODES : Entre 2010 et 2018, 161 patients d'âge médian 62 ans (intervalle 32-85 ans) ont été traités dans notre centre à la dose de 25 Gy en 5 fractions par CyberKnife®. L'indication thérapeutique était l'apparition de signes cliniques ou une croissance du volume des méningiomes sur des IRM successives. Pour chaque patient, les volumes ont été mesurés manuellement sur les IRM réalisées avant le traitement et sur celles de suivi post thérapeutique. Le contrôle local était défini comme une variation entre le volume initial et le dernier volume de suivi inférieure à 20% et la progression comme une augmentation supérieure à 20%.

RESULTATS : La médiane du volume initial des méningiomes traités était de 3,7 cm³ (0.3-18.1 cm³) et le suivi médian de 40 mois (3-103 mois). Un contrôle local a été obtenu dans 90,7% des cas (146 patients), avec 46,6% de réponse partielle (68 patients) et 53,4% de stabilité (78 patients). Après la radiothérapie, la variation finale médiane de volume était de -13,2%. Un important volume initial de la lésion et une isodose de prescription élevée ont été identifiés comme facteurs prédictifs de progression.

CONCLUSION : L'évolution volumétrique après traitement par HFSRT en 5 fractions de 5 Gray par CyberKnife® suggère un excellent contrôle local et une faible toxicité. Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer avec précision l'évolution tumorale après HFSRT.

Mots clés : Méningiome, radiothérapie hypofractionnée, stéréotaxie, CyberKnife®, Volumétrie.

Jury :

Président du Jury : Professeur Gilles CALAIS

Directeur de thèse : Docteur Sophie CHAPET

Membres du Jury : Professeur Christophe DESTRIEUX

Monsieur Jean Philippe COTTIER

Date de soutenance : le 10 octobre 2019