



Faculté de médecine

Année 2023/2024

N°

## Thèse

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État  
par

**Nicolas ROQUET**

Né le 06/07/1995 à Nantes (44)

---

**Évaluation des résultats de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée post-opératoire de métastases cérébrales : étude de l'escalade de dose à partir d'une analyse rétrospective.**

---

Présentée et soutenue publiquement le **12/09/2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Gilles CALAIS, Oncologie-Radiothérapie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Ilyess ZEMMOURA, Neurochirurgie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Sophie CHAPET, Oncologie-Radiothérapie, PH, CHU - Tours

Docteur Arnaud BEDDOK, Oncologie-Radiothérapie, Institut Godinot - Reims

**Directeur de thèse : Docteur Thomas FREDERIC-MOREAU, Oncologie-Radiothérapie, Centre Saint-Jean - Saint-Doulchard**

## UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

### DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

### VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

### ASSESEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie  tudiante*

### RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

### 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

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

### PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

### PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
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
BOULOUIS Grégoire.....	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
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
LE NAIL Louis-Romée.....	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
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
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
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-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie  
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

## PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde .....	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste .....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas .....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie .....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophthalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie .....	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald .....	Orthophonie
EL AKIKI Carole .....	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain .....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine .....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle .....	Médecine Générale
MOLINA Valérie .....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime .....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe .....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

### ***Pour l'éthique médicale***

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

### ***Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale***

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

### ***Pour l'orthophonie***

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie.....Orthophoniste

SIZARET Eva.....Orthophoniste

### ***Pour l'orthoptie***

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

## REMERCIEMENTS

### **Au président du jury de thèse,**

**Professeur Gilles Calais**, je vous remercie de nous faire l'honneur de présider ce jury, et d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour votre écoute et votre aide dans le parcours des internes ainsi que votre capacité à transmettre votre savoir avec clarté.

Veillez recevoir l'expression de mon respect et de ma reconnaissance les plus sincères.

### **Au jury de thèse,**

**Docteur Thomas Frédéric-Moreau**, Directeur de thèse, je vous remercie de m'avoir fait confiance pour l'élaboration de ce travail. Je salue particulièrement la pertinence de vos remarques et vos brillantes idées qui m'ont permis de garder un cap et une envie d'approfondir ce vaste sujet. Travailler avec vous est toujours une grande source d'inspiration. Un immense merci pour votre encadrement exemplaire et votre disponibilité sans faille. Je vais maintenant devoir trouver une nouvelle occupation le lundi à 19h.

**Docteur Arnaud Beddok**, merci pour votre aide dans la réalisation de ce travail de thèse. Cet exercice n'aurait pas été possible sans votre implication et votre connaissance des analyses statistiques. J'ai pleine conscience de la multitude de mails échangés et du travail qui en a résulté. Vous aurez toujours ma gratitude pour cela.

**Docteur Sophie Chapet**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci également de votre attitude bienveillante envers les internes et du cœur que vous mettez dans l'exercice de la médecine, ainsi que dans votre relation avec les patients. C'est, pour moi, un véritable exemple que je tâcherai de suivre dans la suite de ma profession.

**Professeur Ilyess Zemmoura**, merci pour votre présence au sein de ce jury, et pour l'expertise en neurochirurgie que vous apporterez. Merci d'avoir accepté si rapidement d'être présent, je vous en suis grandement reconnaissant.

**A toute l'équipe de KAPLAN, Mathieu, Astrid, Sofia, Flo, Isabelle, Bérengère, Mathilde,** et tous les autres, merci pour votre accompagnement dans tous ces semestres passés et à venir.

**Au Centre Saint-Jean, François, Christine, Fanny,** pour ce semestre qui a été un véritable tournant pour moi et une confirmation de mon envie de pratiquer la radiothérapie pour le reste de ma carrière. Et bien sûr à **Charles**, parce qu'il est impossible de rêver d'un meilleur maître de stage, je suis plus qu'heureux de te compter aujourd'hui parmi mes amis.

**Au CORT37, Thomas, Guillemette, Pierre-Etienne, Aurélien, Mélanie, Tévy, Pierre et Philippe,** pour ces 6 mois où j'ai pu gagner en autonomie dans une magnifique ambiance. Et pour cette opportunité que vous m'avez offerte de participer à l'ESTRO Glasgow.

**Au service du GIM, Antoine, Maxime, Charlotte** et les autres pour l'excellent accueil que vous m'avez offert et l'opportunité d'un stage sur mesure.

**Au service de médecine nucléaire du CHRO, Gilles<sup>2</sup>, Matthieu, Hélène, Frédérique, Sofiane, Diane, Amandine, Olivier, Anatole et Yannick,** pour ce dernier semestre avant le DJ et pour votre indulgence malgré mes piètres connaissances en radiopharmaceutiques.

**A Brian, Rezart** et à toute l'équipe de physique médicale de l'institut Curie, pour votre sympathie et votre aide dans le recueil de cette thèse.

**A ma famille,**

A toi **maman**, tout ce parcours, c'est grâce à toi. Merci d'avoir été patiente lors de la PACES et d'avoir été aux petits soins pour que je puisse rester la tête dans les livres. Et bien sûr, merci pour tout l'amour que tu m'as donné, depuis toujours.

A toi **papa**, merci d'avoir toujours été là malgré la distance, et pour ces appels quotidiens dont je saisis l'importance avec les années. Merci de m'avoir transmis ton envie de réussir et de toujours m'avoir soutenu dans mes choix. Et à **Chrystèle**, merci pour l'accueil parfait que tu nous réserves à chacun de nos passages dans le 22.

A toi mon **frère**, la personne la plus importante de ma vie. Tu as toujours été un exemple à suivre et mon meilleur ami. Tu réponds exactement à la définition du parfait grand frère. Merci de toujours être

là pour moi. Et à toi **Mélanie**, la pote devenue belle-sœur, tu apportes une très nette plus-value à nos repas de famille !

A **mamie** (cambrousse), le pilier de la famille, merci pour tous ces week ends au Pâtis, pour ta gentillesse, ta bienveillance et pour toutes tes cartes que je conserve précieusement.

A **Pierre**, le petit soldat, et **Mathilde**, la reine des haies, toujours un plaisir de vous retrouver en bout de table, du côté des enfants.

Merci à **Max, Audrey, Mila, Emilie, Edouard, Joseph, Mona, Mimi, Dom, Nanou, Antoine, Maxence, Achille, Alicia, Valou, Caro, Yannick** et tout le reste de la famille.

A la **famille Pain, Véro, Henri, Antoine, Gabi et Andrée**, merci de m'avoir si facilement accueilli parmi vous et de votre générosité sans limite.

**Aux amis,**

Aux vieux copains, mon **Bastos**, pour ton amitié depuis plus de 20 ans et ta présence dans tous les moments importants de ma vie (dont la première pinte pour mon passage en médecine). A toi mon **Bach**, pour nos premières soirées de collégiens à Portillon et ces réveils difficiles dans la mousse. A **Dupas**, le petit financier, devenu le premier papa de l'équipe alors que notre première cigarette ne me paraît pas si loin. A toi mon **Hub**, pour cette main gauche magique au basket. A **Medhi**, pour toutes ces défaites que tu as pris sur fifa, chez toi. Et à **Théo, Hugo, Amé, Flo, Justine, Emma, Sarah** et tous les autres !

A tous les copains de la fac de Nantes, **Eliott, tonton Brice, Henri, Mug, Jat, Max, Bob, Paul**, et tous les autres, pour ces 6 années qui sont passées à une vitesse folle avec vous, au rythme d'un Vicetone mix 2014. Et bien sûr à toi mon **Mama** pour nos 3 ans de vie commune.

A **Dom, Cosme** et maintenant **Isaure** (zauzau), hâte de vous retrouver sur Tours !

Aux colocs de Bourges, **Lucie, Hélo et Julia**, pour ces 6 mois passés dans un luxe bien mérité, rythmés par les apéro partagés sur notre belle terrasse.

Une mention spéciale à toi **Arthur**, pour ton aide dans le recueil de mes patients au CORAD et pour ce don avec une triplète en main que je ne soupçonnais pas.

A toi **Leïla**, pour nos rendez-vous hebdomadaires, souvent arrosés, qui sont maintenant devenus indispensables. Merci pour tous ces moments de bonnes rigolades et pour ceux à venir. Et à **Max**, le M, c'est rare de trouver un si bon copain sur sa route alors je compte bien en profiter longtemps !

A **Sandra**, t'écouter sur une terrasse raconter ta journée (et surtout tes gardes) est probablement la plus belle activité dont je puisse rêver.

A **Clara**, pour tous ces week ends passés ensemble, et les prochains (Lille j'espère !). Et à **Adrien ou Aurélien**, je ne sais jamais. Ton surplus de chromosome X ne t'aura pas rendu plus intelligent mais il t'aura donné une aptitude certaine au lever de coude, rendant ta compagnie fort plaisante. On se revoit vite sur Bordeaux !

A ma première équipe de co-internes, **Jerem** le p'tit chef, **Nico** la Duponette et le grand **Mathieu** Farges. Difficile de rêver meilleure entrée dans le monde de l'internat qu'auprès de sacrés briscards comme vous.

Aux co-internes d'oncomed et radiothérapie, **le Yaz, Laurène, Florian, Camille, Lucas, Benjamin, Marion, Thibault, Paul, Simon, Louise, Tanguy, Cyril, Alexia, Alice, Léandre, Fanny et Romaine**. Une bien belle brochette d'oncologues, que je suis ravi d'avoir d'avoir rencontré !

Et à toi **Lucie**, qui partage ma vie depuis maintenant 6 ans. Tu as toujours su me donner le recul nécessaire pour voir plus loin, et l'envie de découvrir le monde avec toi. Merci pour tous ces souvenirs incroyables, ces voyages passés et à venir, et ces moments de chaque instant que tu sais rendre unique. Tu as mon cœur, tout entier.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes 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 aux indigents, 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 parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je suis fidèle à  
mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes  
confrères et consœurs si j'y manque.

## **Évaluation des résultats de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée post-opératoire de métastases cérébrales : étude de l'escalade de dose à partir d'une analyse rétrospective.**

**OBJECTIF** – Analyser l'impact de la dose et du fractionnement sur le contrôle local (CL) et la radionécrose (RN) après la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (HSRT) des métastases cérébrales (MC) réséquées.

**MATERIELS ET METHODES** – Nous avons évalué rétrospectivement des patients (pts) atteints de MC issues de cancers du poumon et du sein, traités de 2010 à 2023. La HSRT a été administrée en 3 ou 5 fractions. Le suivi a été réalisé par IRM tous les 3 mois et la RN a été déterminée par une séquence spécifique d'IRM de perfusion. L'objectif principal était de déterminer l'impact de l'escalade de dose et du fractionnement CL. Les objectifs secondaires incluent les facteurs dosimétriques et pronostiques de la RN. Le suivi médian a été estimé en utilisant la méthode de Kaplan Meier inversée. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant les tests du Chi-square ou de Fisher pour les données catégorielles et le test de Mann-Whitney U pour les variables continues, avec un seuil de significativité fixé à  $p < 0.05$ .

**RESULTATS** – Après un suivi médian de 19 mois (intervalle de 9 à 38 mois), sur les 212 pts, 34 (16%) ont présenté une récurrence locale (RL). Les taux de CL à 6, 12 et 24 mois étaient de 92%, 88% et 78% respectivement. Une  $BED_{10} > 28,8$  Gy est significativement associée à une augmentation du CL ( $p=0,002$ ). Aucun bénéfice en CL n'a été observé pour une  $BED_{10} > 48$  Gy ( $p=0,2$ ). Un délai entre la chirurgie et la radiothérapie  $> 71$  jours entraîne une diminution du CL ( $p=0,03$ ). 34 pts (16%) ont eu une RN, et 16 pts (7,5%) ont eu une RN symptomatique. Une dose de prescription de  $BED_{10} > 43,2$  Gy augmente le risque de RN ( $p=0,003$ ) et une  $BED_{10} > 48$  Gy est associée à une incidence accrue de RN symptomatique ( $p=0,002$ ). La présence de résidu tumoral post-chirurgical et la localisation cérébrale n'étaient pas associées à un risque accru de RL ou de RN. En 3 fractions (3F), la prescription d'une  $D_{99\%} CTV \geq 29$  Gy améliore significativement le CL ( $p=0,04$ ). Les  $V_{30Gy}$  ( $p=0,005$ ),  $V_{23,1Gy}$  ( $p=0,0009$ ) et  $V_{18Gy}$  ( $p=0,004$ ) étaient significativement associés à un risque

accru de RN. Dans le groupe 5F, un intervalle accru entre la chirurgie et la radiothérapie semble être un facteur de risque de RL ( $p=0,01$ ) et le volume du CTV était associé à la RN ( $p=0,028$ ). Aucune contrainte dosimétrique n'a été trouvée en 5F. Il n'y avait pas d'impact du fractionnement sur le CL ( $p=0,41$ ) et sur la RN ( $p=0,67$ ).

**CONCLUSION** – Cette vaste cohorte rétrospective démontre que, dans un contexte de radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée post-opératoire, la prescription d'une BED<sub>10</sub> au PTV comprise entre 40,9 Gy et 48 Gy est suffisante pour maintenir un excellent CL tout en limitant le risque de RN. Il n'a pas été mis en évidence de différence de CL ou de RN selon le fractionnement.

**Mots-clés :** Métastase cérébrale, post-opératoire, radiothérapie stéréotaxique, hypofractionnée, radionécrose.

**Outcome evaluation of post-operative hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: a dose escalation study from a retrospective analysis.**

**BACKGROUND** – To analyze the impact of dose-fractionation on local control (LC) and radionecrosis (RN) after hypofractionated stereotactic radiotherapy (HSRT) of resected brain metastases (BMs).

**MATERIAL AND METHODS** – We retrospectively evaluated patients (pts) with BMs from lung and breast cancer treated from 2010 to 2023. HSRT was delivered in 3 or 5 fractions. Follow-up was realized by MRI every 3 months and RN was determined with specific MRI sequence of perfusion. The primary objective was to determine the impact of dose escalation and fractionation on local control (LC). Secondary objectives includes radionecrosis dosimetric and prognostic factors. The median follow-up was estimated using the inverted Kaplan Meier method. Statistical analysis was conducted using Chi-square or Fisher's exact tests for categorical data and Mann-Whitney U for continuous variables, setting the significance threshold at  $p < 0.05$ .

**RESULTS** – After a median follow-up of 19 months (range 9-38), of the 212 pts, 34 (16%) experienced a local failure (LF). The LC rates at 6, 12, and 24 months were 92%, 88% and 78% respectively. A  $BED_{10} > 28.8$  Gy is significantly associated with an increased LC ( $p=0.002$ ). No benefit in LC was found for a  $BED_{10} > 48$  Gy ( $p=0.2$ ). A delay between surgery and radiotherapy  $> 71$  days leads to a decrease in LC ( $p=0.03$ ). 34 pts (16%) had radionecrosis (RN), and 16 pts (7,5%) had symptomatic RN. A prescription dose of  $BED_{10} > 43.2$  Gy increased the risk of RN ( $p=0,003$ ) and  $BED_{10} > 48$  Gy is associated with an increased incidence of symptomatic RN ( $p=0.002$ ). Presence of post-surgical residual tumor and cerebral location were not associated with an increased risk of LF or RN. In 3 fractions (3F), prescribing a  $D_{99\%} CTV \geq 29$  Gy significantly improves LC ( $p=0,04$ ).  $V_{30Gy}$  ( $p=0,005$ ),  $V_{23,1Gy}$  ( $p=0.0009$ ) and  $V_{18Gy}$  ( $p=0.004$ ) were significantly associated with an increased risk of RN. In the 5F group, an increased interval between surgery and radiotherapy appeared

to be a risk factor for local failure ( $p=0.01$ ) and the volume of the resection cavity was associated with RN ( $p=0.028$ ). No dosimetric constraints were found in 5F. There was no impact of fractionation on LC ( $p=0,41$ ) and on RN ( $p=0,67$ ).

**CONCLUSION** – This large retrospective cohort demonstrates that, in the context of postoperative hypofractionated stereotactic radiotherapy, prescribing a BED10 to the PTV between 40.9 Gy and 48 Gy is sufficient to maintain excellent LC while limiting the risk of RN. No difference in LC or RN was found according to the fractionation.

**Keywords :** Brain metastase, post-operative, stereotactic radiotherapy, hypofractionated, radionecrosis, radiation necrosis.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABBREVIATIONS EN ANGLAIS</b> .....	18
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS EN FRANÇAIS :</b> .....	19
<b>ARTICLE SCIENTIFIQUE</b> .....	20
<b>1. INTRODUCTION :</b> .....	20
<b>2. MATERIEL ET METHODES :</b> .....	21
<b>2.1. Population :</b> .....	21
<b>2.2. Technique de radiothérapie :</b> .....	21
<b>2.3. Suivi des patients :</b> .....	22
<b>2.4. Analyses statistiques :</b> .....	22
<b>3. RESULTATS :</b> .....	24
<b>3.1. Caractéristiques des patients :</b> .....	24
<b>3.2. Caractéristiques des métastases cérébrales et des traitements :</b> .....	24
<b>3.3. Contrôle local :</b> .....	25
3.3.a. Dans l'ensemble de la population, .....	25
3.3.b. Dans le groupe 3F,.....	25
3.3.c. Dans le groupe 5F,.....	26
<b>3.4. Radionécrose :</b> .....	26
3.4.a. Dans l'ensemble de la population, .....	26
3.4.b. Dans le groupe 3F,.....	26
3.4.c. Dans le groupe 5F,.....	27
<b>3.5. Contrôle intracrânien et survie globale :</b> .....	27
3.5.a. Dans l'ensemble de la population, .....	27
3.5.b. Dans le groupe 3F,.....	27
3.5.c. Dans le groupe 5F,.....	27
<b>4. DISCUSSION :</b> .....	28
<b>4.1. L'impact de la dose :</b> .....	28
<b>4.2. L'effet du fractionnement :</b> .....	29
<b>4.3. L'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie :</b> .....	30
<b>4.4. Radionécrose :</b> .....	31
<b>4.5. Optimisation de la prescription de radiothérapie :</b> .....	32
<b>4.6. Limites :</b> .....	33
<b>4.7. Conclusion :</b> .....	33

<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	34
<b>ANNEXES :</b> .....	39
<b>TABLEAUX :</b> .....	39
Table 1. Patients and Brain Metastases characteristics. ....	39
Table 2. Treatment characteristics. ....	41
Table 3. Summary of different dose regimen and results. ....	42
Table 4. Risk of brain radionecrosis after post operative hypofractionated stereotactic radiation therapy at various dose/volume levels.....	43
Table 5. Summary of different post operative hypofractionated stereotactic radiation therapy of brain metastasis studies.....	44
<b>FIGURES :</b> .....	45
Figure 1. Summary of subgroups analysis and results. ....	45
Figure 2. Kaplan-Meier estimation of local control after post-operative hypofractionated stereotactic radiation therapy. ....	46
Figure 3. Survival curves without local failure with BED10 threshold determined by Log-rank test. ....	47
Figure 3a. With a threshold of 28,8.....	47
Figure 3b. With a threshold of 48. ....	47
Figure 4. Survival curves of local control with interval time between surgery and radiotherapy threshold determined by Log-rank test.....	48
Figure 5. Survival curves without local failure in subgroups analysis of patients treated in 3 fractions. .	49
Figure 6. Survival curves of local control for a D99% CTV threshold of 29 Gy in 3 fractions. ....	50
Figure 7. Survival curve without radionecrosis with a CTV volume threshold determined by Log-rank test.....	51
Figure 8. Survival curves without radionecrosis with a V23,1Gy threshold determined by Log-rank test. ....	52
Figure 9. Survival curves without radionecrosis with BED10 threshold determined by Log-rank test....	53
Figure 10. Survival curves without symptomatic radionecrosis with BED10 threshold determined by Log-rank test.....	54

## LISTE DES ABBREVIATIONS EN ANGLAIS

BED10	Biological effective dose using an $\alpha/\beta$ of 10Gy
BMs	Brain metastases
CTV	Clinical target volume
DS-GPA	Diagnosis specific graded prognostic assessment
GTV	Growth tumor volume
Gy	Gray
HSRT	Hypofractionated stereotactic radiation therapy
LC	Local control
LF	Local failure
MRI	Magnetic resonance imaging
PTV	Planning target volume
RN	Radiation necrosis
SRS	Stereotactic radiosurgery

## LISTE DES ABBREVIATIONS EN FRANÇAIS :

3F	3 fractions
5F	5 fractions
CBPNPC	Carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules
cc	Centimètre cube
CL	Contrôle local
DLM	Dissémination leptoméningée
EIT	Encéphale in toto
HSRT	Radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MC	Métastase cérébrale
MCD	Métastase cérébrale à distance
mm	Millimètre
MV	Méga Volt
RCP	Réunion de concertation pluri-disciplinaire
RN	Radionécrose
SG	Survie globale
TEP	Tomographie par émission de positon

# ARTICLE SCIENTIFIQUE

## 1. INTRODUCTION :

Les métastases cérébrales (MC) sont courantes dans l'évolution naturelle des cancers et sont principalement secondaires de cancers pulmonaires ou mammaires (1,2). La neurochirurgie fait partie des standards thérapeutiques, notamment pour les métastases uniques, volumineuses, symptomatiques, ou à des fins diagnostiques lorsque l'obtention d'une histologie est nécessaire (3,4). Le bénéfice du traitement adjuvant sur le contrôle local (CL) a été démontré par l'irradiation encéphalique in toto (EIT) (5) et plus tard, par la radiochirurgie stéréotaxique (SRS) afin de réduire la toxicité neurocognitive en épargnant le cerveau sain (6,7). L'impact de la dose sur le CL a été démontré en radiochirurgie (8,9), en particulier lorsque le volume cible est grand (10). Cependant, administrer une dose suffisante pour maintenir le CL sur les lésions volumineuses augmente le risque de radionécrose (RN) (11). La radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (HSRT) a montré une meilleure tolérance dans ce contexte (12,13) avec des taux de CL à 1 an dépassant 80% (14–17). À ce jour, les données scientifiques sur la HSRT post-opératoire reposent sur des études rétrospectives avec un faible nombre de patients, ce qui ne permet pas de formuler des recommandations claires concernant la prescription optimale de la dose et du fractionnement. Bien que la BED<sub>10</sub> (18,19) et le volume de la cavité opératoire (19,20) semblent être des facteurs prédictifs du CL, les comparaisons des niveaux de fractionnement et de dose font défaut à ce jour. L'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie semblent également jouer un rôle important sur le CL (21,22) et la survie globale (SG) (23). L'objectif de cette étude est de déterminer si l'augmentation de la dose a un impact positif sur le CL tout en maintenant un faible taux de RN.

## **2. MATERIEL ET METHODES :**

### **2.1. Population :**

Nous avons inclus des patients traités par HSRT sur le lit tumoral après exérèse de métastases cérébrales entre novembre 2010 et janvier 2023. Les données ont été collectées rétrospectivement dans deux centres français. Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir un traitement validé en réunion de concertation pluridisciplinaire, avoir une confirmation histologique de leur cancer primaire et avoir un suivi minimum de 6 mois après HSRT avec une IRM de réévaluation. Les patients ayant précédemment reçu une irradiation par EIT ou ayant un primitif autre qu'un carcinome mammaire ou qu'un carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules (CBPNPC), ou ayant un suivi de moins de 6 mois ou un âge au moment de la HSRT inférieur à 18 ans ont été exclus de l'étude.

### **2.2. Technique de radiothérapie :**

Dans le cadre de la planification du traitement, tous les patients ont eu un scanner et une IRM dosimétrique avec injection de gadolinium. Selon le centre, la radiothérapie a été administrée soit avec un CyberKnife, soit avec un accélérateur Novalis utilisant des faisceaux de photons de 6MV. Les traitements sur le CyberKnife ont été réalisés avec une immobilisation à l'aide d'un masque Civco Uni-frame®. La dose était prescrite à la ligne d'isodose de 80-95% et devait couvrir au moins 95% du PTV. La planification du traitement était effectuée avec les logiciels Multiplan® ou Precision®. Les traitements sur le Novalis étaient réalisés avec une immobilisation à l'aide d'un masque Brainlab®. La dose était prescrite à la ligne d'isodose de 80-85% et la planification du traitement était réalisée avec le logiciel Pinnacle®. La décision de délivrer le traitement en 3 ou 5 fractions revenait à l'oncologue radiothérapeute, de même que la dose totale prescrite. Nous avons comparé les différents schémas de dose-fractionnement en utilisant la dose biologique efficace du modèle linéaire-quadratique, avec un  $\alpha/\beta$  de 10 Gy (BED10). Le CTV incluait l'ensemble de la cavité opératoire et sa périphérie rehaussée

par contraste, en utilisant le scanner et l'IRM avec coupes axiales pondérées en T1 et injection de gadolinium. L'ajout de marges de 5 à 10 mm en cas de contact pré-opératoire avec les méninges ou les sinus veineux, était à la discrétion de l'oncologue radiothérapeute. Certains traitements de notre étude ont été réalisés avant les recommandations de contourage publiées par Soliman et al. en 2018, donc la création du CTV n'était pas strictement identique pour chaque patient (24). Les marges du PTV étaient de 1 mm sur Novalis et de 2 mm sur Cyberknife.

### **2.3. Suivi des patients :**

Le suivi a été effectué par surveillance clinique et IRM cérébrale tous les 3 mois la première année, puis le suivi iconographique pouvait être espacé. La RN a été déterminée à l'aide de séquences de perfusion spécifiques. En cas d'incertitude diagnostique entre la progression tumorale et la RN, une spectroscopie par IRM ou un TEP au 18F-DOPA pouvaient être réalisées. La RN a été classé selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5). Les patients ayant un score classé 1 étaient asymptomatiques, auquel cas le diagnostic était basé sur l'imagerie. Les patients symptomatiques avaient un score  $\geq 2$ . Le diagnostic de RN reposait alors sur une combinaison de critères cliniques et d'imagerie, validé lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP). Le CL, la survenue de métastases cérébrales distantes (MCD), et la dissémination leptoméningée (DLM) étaient également évalués à l'aide de séquences IRM T1-gadolinium. Le suivi médian a été estimé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier inversée.

### **2.4. Analyses statistiques :**

Les caractéristiques sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages pour les données qualitatives, et sous forme de moyennes avec écarts-types ou de médianes avec des intervalles interquartiles pour les variables continues. Les tableaux de contingence ont été analysés à l'aide du Chi-square test. Pour les variables continues ne suivant pas une distribution normale, le test de

Wilcoxon a été utilisé. Le suivi s'étendait de la date de début de la HSRT à la date de la dernière rencontre médicale enregistrée. La durée médiane du suivi a été estimée en utilisant la méthode Kaplan-Meier inversée. Le contrôle local (CL) s'étendait de la date de début de la HSRT à la date de la progression locale des métastases cérébrales précédemment traitées par HSRT, confirmée par les images de suivi, ou au décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients sans événements ont été censurés à la date de leur dernier suivi. Des modèles de régression de Cox univariés et multivariés à risques proportionnels ont été construits pour évaluer l'influence des facteurs pronostiques sur le développement de la RN et la réponse locale. Les variables avec une valeur  $p \leq 0,20$  dans les analyses univariées ont été incluses dans les modèles multivariés. Pour chaque covariable, les ratios de risques (HR) avec les intervalles de confiance (IC) à 95 % correspondants ont été rapportés. Des Forest plots ont été générés pour visualiser les HR des variables sélectionnées liées au risque de RN. Les seuils pour les variables continues ont été déterminés en identifiant le seuil qui produisait une valeur  $p$  significative après 2 ans de suivi. L'influence de diverses covariables sur la RN a été évaluée pour l'ensemble de la population étudiée, ainsi que dans des sous-groupes définis par le nombre de fractions et la dose par fraction reçue. Des courbes d'incidence cumulée ont également été générées pour représenter l'occurrence de la RN au fil du temps. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux, et une valeur  $p \leq 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Les analyses de données ont été réalisées avec R (R Core Team, 2023) et RStudio (RStudio Team, 2023), en utilisant des packages pertinents, notamment "survival", "survminer" et "ggplot2".

### 3. RESULTATS :

#### 3.1. Caractéristiques des patients :

Les données de 212 patients et 215 cavités ont été collectées. Le suivi médian était de 19 mois (9 à 38 mois). Soixante-quinze patients (35,4%) étaient des hommes et 137 (64,6%) étaient des femmes, l'âge médian était de 59 ans (30 à 83 ans). Il y avait 88 cas (41,5%) de cancers du sein et 124 cas (58,5%) de CBPNPC. Le score DS-GPA médian, adapté selon l'histologie, était de 2,5 (IQR 2-3). Au moment de l'HSRT, 24 patients (11,3%) avaient des métastases cérébrales synchrones. Les caractéristiques des patients sont listées dans le **Tableau 1**.

#### 3.2. Caractéristiques des métastases cérébrales et des traitements :

La majorité des lésions étaient situées dans les cortex frontaux ou cérébelleux, représentant respectivement 73 (34,4 %) et 69 (32,5 %) des cas. Le volume médian de la cavité de résection était de 8,7 cc (1,2 à 72,9) pour l'ensemble de la population, et de 7,7 cc (1,2 à 53,7) et 12,75 cc (2,8 à 72,9) pour les groupes 3F et 5F, respectivement. Les caractéristiques des traitements sont présentées dans le **Tableau 2**. L'intervalle médian entre la chirurgie et la radiothérapie était de 49 jours (13 à 295) et l'intervalle médian entre l'IRM dosimétrique et la radiothérapie était de 14 jours (2 à 66). Cent soixante (76,8 %) patients n'avaient pas de résidu tumoral postopératoire. Cent soixante-six (78 %) patients ont reçu 3 fractions avec des doses totales prescrites au PTV allant de 18 à 33 Gy, tandis que 46 (22 %) patients ont reçu 5 fractions avec des doses totales prescrites au PTV allant de 20 à 35 Gy. Les principaux schémas de prescription étaient 33 Gy en 3 fractions, 27 Gy en 3 fractions et 30 Gy en 5 fractions, avec respectivement 54 (25,8 %), 47 (22,5 %) et 34 (16,3 %) patients (**Figure 1**). La dose en BED10 médiane était de 51,3 Gy (28 à 69,3) pour l'ensemble de la population, de 51,3 Gy pour le groupe 3F et de 48 Gy pour le groupe 5F. Les différents régimes de dose sont présentés dans le **Tableau 3**. Au moins quarante-neuf patients (23,4 %) ont reçu un traitement systémique concomitant dans le

mois entourant la radiothérapie stéréotaxique postopératoire (21 chimiothérapies, 20 thérapies ciblées, 8 immunothérapies et 7 hormonothérapies).

### 3.3. Contrôle local :

#### 3.3.a. Dans l'ensemble de la population,

34 (16 %) des patients ont présenté une récurrence locale et 9 d'entre elles étaient associées à une atteinte méningée. Les taux de contrôle local à 6, 12 et 24 mois étaient respectivement de 92 %, 88 % et 78 % (**Figure 2**). Une BED<sub>10</sub> > 28,8 Gy au PTV était associée à une augmentation du CL (p=0,002), cependant aucun bénéfice en CL n'a été observé pour une BED<sub>10</sub> > 48 Gy (p=0,2) (**Figure 3**). Nous avons constaté qu'un délai supérieur à 71 jours entre la chirurgie et la radiothérapie était significativement associé à un risque de récurrence locale (p=0,03) (**Figure 4**), avec un taux de CL à 2 ans passant de 82% à 60%. La présence d'un résidu tumoral postopératoire (p=0,25), la localisation cérébrale (p=0,31) et le volume du CTV (p=0,68) n'étaient pas significativement associés à un risque de récurrence locale. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 3F et 5F en termes de CL (p=0,41).

#### 3.3.b. Dans le groupe 3F,

Les taux de CL à 6, 12 et 24 mois étaient respectivement de 91,5 %, 88,2 % et 77 %. Les taux de CL à 1 an étaient de 72 %, 91 %, 93 % et 93 % pour les fractions de 6-7 Gy, 7,7-8 Gy, 9 Gy et 10-11 Gy, respectivement. Les taux de CL à 2 ans étaient de 63 %, 78 %, 85 % et 78 % pour les fractions de 6-7 Gy, 7,7-8 Gy, 9 Gy et 10-11 Gy, respectivement. Il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de contrôle local à 1 et 2 ans pour les doses par fractions  $\geq 7.7$  Gy (p=0.16) (**Figure 5**). Une D<sub>99%</sub>  $\geq 29$  Gy au CTV améliore significativement le CL (HR 2,7 ; IC à 95% 1,03 – 7,08 ; p=0,04) (**Figure 6**). L'intervalle de temps entre la chirurgie et la radiothérapie, la présence de résidu tumoral postopératoire, la localisation cérébrale et le volume du CTV n'étaient pas associés à un risque accru de récurrence locale.

### 3.3.c. Dans le groupe 5F,

Les taux de CL à 6, 12 et 24 mois étaient respectivement de 94,6 %, 85,6 % et 85,6 %. La BED10 n'a pas été significativement associée avec le CL en analyse univariée. L'analyse du CL selon les différents schémas de dose en 5F n'a pas été réalisée. Un intervalle prolongé entre la chirurgie et la radiothérapie est un facteur de risque de récurrence locale ( $p=0,01$ ) dans ce sous-groupe de population. La présence de résidu tumoral postopératoire, la localisation cérébrale et le volume du CTV n'étaient pas associés à un risque de récurrence locale.

## 3.4. Radionécrose :

### 3.4.a. Dans l'ensemble de la population,

34 (16 %) patients ont développé une RN, dont 16 (7,5 %) ont présenté une RN symptomatique. Les taux de RN à 1 an et à 2 ans étaient respectivement de 5,3 % et 10,5 %. Une BED10 > 43,2 Gy au PTV était associée à une majoration du risque de RN ( $p=0,002$ ), et une BED10 > 48 Gy au PTV était associée à un surrisque de RN symptomatique ( $p=0,003$ ). Le volume de la cavité de résection ( $p=0,07$ ), la présence de résidu tumoral postopératoire ( $p=0,34$ ) ou la localisation cérébrale ( $p=0,40$ ) n'étaient pas significativement associés à un surrisque de RN. Un volume de CTV > 7.28cc majorait le risque de RN ( $p=0,008$ ), avec un taux de RN à 2 ans passant de 12,5% à 25% (**Figure 7**). Il n'y avait pas de différence significative de risque de RN entre les groupes 3F et 5F ( $p=0,67$ ).

### 3.4.b. Dans le groupe 3F,

28 (16,9 %) patients ont développé une RN. Le volume de cerveau sain irradié, correspondant au « Cerveau-CTV », était associé à un risque accru de RN. Le risque brut de RN était de 27,9 % pour un V30Gy > 2,18 cc et de 10,7 % pour un V30Gy < 2,18 cc ( $p=0,0004$ ). Le risque de RN symptomatique était de 18,8 % pour un V30Gy > 3,48 cc et de 5 % pour un V30Gy < 3,48 cc ( $p=0,0006$ ). Le risque de RN était de 24,1 % pour un V23,1Gy > 4,26 cc et de 0 % pour un V23,1Gy < 4,26 cc ( $p=0,0001$ ). Le risque de RN symptomatique était de 17,2 % pour un V23,1Gy > 10,88 cc et de 4,4 % pour un

V23,1Gy < 10,88 cc (p=0,0003) (**Figure 8**). Le risque de RN était de 24 % pour un V18Gy > 14,77 cc et de 11,4 % pour un V18Gy < 14,77 cc (p=0,0019). Le risque de RN symptomatique était de 16,1 % pour un V18Gy > 21,65 cc et de 6,1 % pour un V18Gy < 21,65 cc (p=0,003) (**Tableau 4**). Le volume de la cavité de résection (p=0,07), la présence de résidu tumoral postopératoire ou la localisation cérébrale n'étaient pas associés à un risque accru de RN.

3.4.c. Dans le groupe 5F,

6 (13 %) patients ont développé une RN. Le volume de la cavité opératoire était statistiquement associé à la RN (p=0,028). Le volume de cerveau sain irradié n'était pas associé à un risque accru de RN. La présence de résidu tumoral postopératoire ou la localisation cérébrale n'étaient pas associées à un surrisque de RN.

### **3.5. Contrôle intracrânien et survie globale :**

3.5.a. Dans l'ensemble de la population,

La SG était de 60,7 %. Les taux de survie à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 67,4 % et 41 %. Des MCD sont survenues chez 138 (66 %) patients et une DLM a été observée chez 43 (20 %) patients. Au cours de leurs suivis, 54 patients ont reçu une radiothérapie stéréotaxique à l'encontre de métastases cérébrales, 29 ont reçu un EIT, 9 ont été traités par chimiothérapie intrathécale et 25 ont reçu un traitement systémique.

3.5.b. Dans le groupe 3F,

La SG était de 61,3 %. Des MCD sont survenues chez 104 (63,8 %) patients et une DLM a été observée chez 30 (18,4 %) patients.

3.5.c. Dans le groupe 5F,

La SG était de 54,3 %. Des MCD sont survenues chez 34 (73,9 %) patients et une DLM a été observée chez 13 (28,3 %) patients.

## 4. DISCUSSION :

Dans notre étude, nous avons trouvé un taux de CL à 1 an de 88 % et un taux de RN de 16 %, comparables à ceux retrouvés dans la littérature. En effet, les études ayant analysées les résultats de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée postopératoire, rapportaient des taux de CL à 1 an allant de 82 % à 93 % et des taux de RN de 0 % à 19 % (14–17,19,23,25,26) (**Tableau 5**). À notre connaissance, cette étude représente l'une des plus grandes cohortes incluant spécifiquement des patients ayant reçu une HSRT postopératoire pour des métastases cérébrales et est la première à effectuer des analyses en sous-groupes de 3 et 5 fractions.

### 4.1. L'impact de la dose :

Nous avons constaté qu'une  $BED_{10} > 28,8$  Gy, prescrite au PTV, est associée à une amélioration du CL, mais aucun bénéfice n'a été observé pour une  $BED_{10} > 48$  Gy. Dans le groupe 3F, il n'y avait pas de différence significative en termes de CL entre les traitements prescrits en fractions de 7,7 Gy et ceux prescrits à des doses plus élevées allant jusqu'à 11 Gy. En HSRT tumeur en place, l'impact de la dose sur le CL a été mis en avant dans plusieurs études d'escalade de dose, notamment par Baliga et al., montrant un CL à 1 an de 73 %, 78 % et 84 % avec des  $BED_{10}$  de 40, 50 et 60 Gy, respectivement (27–30). Cependant, ces études n'ont pas été menées dans un contexte postopératoire or il s'agit d'une situation où le traitement de radiothérapie est préférentiellement réalisé à visée préventive afin de limiter la rechute locale. Deux études rétrospectives, en contexte postopératoire, suggèrent que prescrire une  $BED_{10} > 48$  Gy permet de maintenir un excellent CL (18,19). Kumar et al. démontrent ainsi que le taux de CL à 1 an passe de 33 % à 100 %, pour une  $BED_{10} \geq 48$  Gy en 3 et 5 fractions. Cependant, il faut noter que seulement 16 lésions sur 43 ont effectivement reçu une  $BED_{10} \geq 48$  Gy : 2 avec un régime de 3 x 9 Gy ( $BED_{10} = 51.3$  Gy) et 14 avec un régime de 5 x 6 Gy ( $BED_{10} = 48$ Gy), et que ces patients avaient des volumes de PTV plus petits que ceux traités avec une  $BED_{10} < 48$  Gy. Or de nombreuses études ont montré un possible impact du volume sur le CL (7,14,19,20). Il peut donc

en résulter un biais, car un effet volume, en plus de l'effet de la dose, a pu contribuer à l'amélioration du CL. L'étude de Traylor et al., quant à elle, présente des groupes bien équilibrés avec une distribution égale des patients recevant une BED10 supérieure ou inférieure à 48 Gy. Cependant, elle présentait plusieurs limites, notamment un nombre de patients plus faible que dans notre étude (67 contre 212) avec un suivi médian plus court (12.7 mois contre 19 mois) et incluait des histologies hétérogènes comprenant une part importante des tumeurs radiorésistantes. En effet, dans notre étude, compte tenu d'une part importante de récurrences locales entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>nde</sup> année de suivi avec un CL passant de 88% à 78%, un suivi médian trop court pourrait limiter l'analyse du bénéfice de la dose sur le CL à plus long terme. Enfin, dans le cadre d'histologies considérées comme radiorésistantes (31–33), Gui et al ont retrouvé un impact positif de l'escalade de dose, non retrouvé pour les histologies radiosensibles comme analysées dans notre étude (20). Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé d'impact de la BED10 sur le CL dans le sous-groupe de patients traités en 5F. En effet, la grande majorité des patients (73,9%) avait reçu un traitement en 5 x 6 Gy ne permettant pas d'analyser de façon pertinente l'impact de l'escalade de dose et des différents schéma de doses dans ce sous-groupe. Cependant il faut noter que nos résultats sont concordant avec ceux publiés par Musunuru et al., qui mettait en évidence un impact de la dose, avec un CL à 2 ans passant de 59.1%, pour les patients traités avec une BED10 = 37.5Gy, à 95.1% pour une BED10 = 48-57.6Gy; le schéma en 5 x 6 Gy était alors recommandé (34). Nos résultats soulèvent la question de savoir s'il est nécessaire de prescrire des doses aussi élevées que dans le traitement des tumeurs en place, dans un contexte postopératoire où nous recherchons une dose préventive qui limiterait au maximum le risque de RN.

#### **4.2. L'effet du fractionnement :**

Dans notre étude, nous avons comparé les groupes selon leur fractionnement, en 3F et 5F, et nous n'avons pas trouvé de différence significative en termes de CL ( $p=0,24$ ). A l'inverse, la méta-analyse d'Akanda et al. n'a pas démontré d'effet de la dose mais plutôt un effet du fractionnement, dans le

contexte post-opératoire, avec une augmentation du CL à 1 an chez les patients traités par HSRT (2-5 fractions) par rapport à la SRS (87,3 % contre 80 %) (35). Cependant, nous n'avons trouvé aucun autre article dans la littérature comparant différents schémas d'hypofractionnement entre eux. Ce résultat reste intéressant, étant donné que les traitements dans le groupe 5F ont été administrés pour des tumeurs de volume plus important, avec donc un taux de CL similaire mais également un taux de RN semblable comparé aux patients traités en 3F.

#### **4.3. L'impact du délai entre la chirurgie et la radiothérapie :**

Optimiser l'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie est un sujet important, notamment en raison des changements au sein du lit chirurgical qui peuvent influencer le traitement (36–38). Dans notre étude, nous avons constaté qu'un intervalle de plus de 71 jours entraîne davantage de récurrences locales (RL). Contrairement aux données de la littérature où Yusuf et al. ont démontré qu'une radiothérapie débutée dans un intervalle inférieur à 30 jours majorait le CL à 1 an de 69,2 % à 88,3 % (21); cet intervalle était de 3 semaines dans l'étude de Iorio-Morin et al., avec un taux de CL à 1 an de 61 % contre 87 % (22). Ces seuils de 21 ou 30 jours n'ont pas été retrouvés dans notre étude où l'intervalle médian entre la chirurgie et la HSRT est de 49 jours, avec seulement 11 patients traités dans un délai inférieur à 30 jours. Cependant, il est important de noter que dans l'ensemble de notre population, nous trouvons un taux de CL à 1 an de 88 %, ce qui correspond aux taux retrouvés dans les sous-groupes traités dans un délai de 21 et 30 jours dans les études précédemment mentionnées. De plus, les traitements réalisés dans ces études étaient délivrés, en totalité pour Iorio-Morin et al., et en majorité pour Yusuf et al., en radiochirurgie. Et dans cette dernière étude, la dose médiane reçue par les patients traités en moins de 30 jours étaient de 18Gy (BED<sub>10</sub>=50.4Gy) contre 15Gy (BED<sub>10</sub>=37.5Gy) pour les autres patients. L'amélioration du CL pour ce groupe de patient peut donc être, en partie, lié à une dose délivrée plus importante. De plus, de nombreuses études n'ont pas montré d'impact de l'intervalle sur le CL (17,18,39). Une autre étude démontre une réduction du lit opératoire dans les 21 premiers jours

(40). Par conséquent, irradier trop tôt pourrait être préjudiciable car cela affecterait un volume plus important de tissu cérébral sain et pourrait donc majorer le risque de toxicité cérébrale. A la lecture de la littérature, et au vu de nos résultats, il semble qu'un délai court entre la chirurgie et la radiothérapie n'est pas indispensable. En revanche, devant la persistance d'un impact significatif sur le CL, il paraît raisonnable de limiter ce délai à 10 semaines.

#### **4.4. Radionécrose :**

Le taux de radionécrose de 16 % dans notre étude correspond à ce qui est retrouvé dans les autres études rétrospectives en contexte postopératoire, avec des taux allant de 0 à 19 % (14–17,19,23,25,26). Dans la littérature, plusieurs facteurs de risque de toxicité cérébrale et de radionécrose ont été identifiés, tels qu'un antécédent d'irradiation cérébrale totale (41,42) ou le type histologique (41,43,44). Afin d'homogénéiser la population de notre étude, nous avons inclus uniquement des cancers primitifs pulmonaires non à petites cellules ou mammaires, qui semblent avoir des taux de toxicité similaires, et nous avons exclu les patients ayant précédemment reçu un EIT. Nous retrouvons un fort impact de la dose prescrite, avec une BED10 au PTV > 43,2 Gy favorisant la survenue de RN et une BED10 au PTV > 48 Gy favorisant la survenue de RN symptomatique. Ces résultats doivent être mis en parallèle avec l'impact de la dose sur le CL et notamment l'absence de bénéfice pour la prescription de BED10 au PTV > 48 Gy, et ainsi guider nos choix de prescription pour améliorer le rapport bénéfice/risque. Les contraintes dosimétriques actuelles sur le tissu cérébral sain sont basées sur des études impliquant des traitements effectués sur des métastases cérébrales ou des malformations artérioveineuses (45–47). La seule contrainte dans le contexte exclusivement postopératoire est une V24Gy < 16,8 cc (15), avec le taux de RN passant de 14 % à 4 %. Pourtant les modifications post-opératoires pourraient potentiellement exacerber les facteurs favorisant la formation de RN, que sont l'inflammation chronique (48), l'augmentation de la perméabilité capillaire et l'occlusion de petits vaisseaux (49). Des contraintes dosimétriques plus strictes pourraient alors être nécessaires afin de limiter au maximum le

risque de RN. Dans notre étude, nous retrouvons un impact significatif du volume de cerveau sain irradié sur la survenue de RN. Parmi les patients traités en 3F, nous avons trouvé un risque de 24 % de RN pour une  $V18Gy > 14,7$  cc contre 11 % pour une  $V18Gy < 14,7$  cc, et un risque de 16 % de RN symptomatique pour une  $V18Gy > 21,6$  cc contre 6 % pour une  $V18Gy < 21,6$  cc. Ces contraintes sont effectivement plus strictes que celles proposées pour la HSRT sur métastases en place, qui recommandent une  $V18Gy < 26,2-30$  cc (45,47). Dans notre étude, un volume de CTV  $> 7.28$ cc apparaît comme un facteur de risque de RN avec un doublement du taux de RN à 2 ans, ce qui est concordant avec la littérature (50–52). Par ailleurs, le volume médian de CTV était plus important dans le sous-groupe 5F (12.7cc) que dans le groupe 3F (7.7cc) sans différence significative sur le taux de RN entre les 2 groupes. Une prescription en 5 fractions pourrait être un choix judicieux dans le cas de grandes cavités tumorales. Pour minimiser le risque de RN, nous suggérons l'utilisation de nos contraintes sur le tissu cérébral sain, spécifiquement une  $V18Gy < 21,6$  cc et une  $V23,1Gy < 10,8$  cc en 3 fractions, comme décrit dans le **Tableau 4**.

#### **4.5. Optimisation de la prescription de radiothérapie :**

Nos résultats suggèrent que prescrire une  $BED_{10} = 40,9$  Gy au PTV est suffisant pour maintenir un excellent CL avec un faible risque de RN. Nous avons également constaté que l'optimisation de la dose prescrite au CTV, avec une  $D_{99\%} \geq 29$  Gy au CTV, améliore le CL. Notre étude est la première à trouver une optimisation de la prescription sur le CTV dans le contexte postopératoire. Cette optimisation avait déjà été démontrée dans le traitement de métastases en place, par Dupic et al., avec une  $D_{98\%} \geq 29$  Gy au GTV augmentant le CL à 1 an de 69,6 % à 91,9 % (53). Le fait d'uniformiser la dose de prescription au CTV est intéressant car les recommandations de contourage du CTV publiées par Soliman et al sont largement utilisées et reproductibles (24). Ainsi nous proposons l'utilisation d'un paramètre dosimétrique fiable, reproductible et associé à une amélioration du CL, comme la  $BED_{10\ 99\%} \geq 57$  Gy au CTV correspondant à une  $D_{99\%} \geq 29$ Gy en 3F et 34Gy en 5F.

#### **4.6. Limites :**

Cette étude présente plusieurs limites, la première étant l'analyse rétrospective des données. La définition de la RN était basée sur une combinaison de critères cliniques et d'imagerie, avec peu de patients ayant une confirmation histologique, ce qui peut constituer un biais de classification. Un facteur de risque potentiel pour la toxicité cérébrale est l'utilisation de traitements systémiques concomitants avec la radiothérapie, en particulier l'immunothérapie (54,55) ou des thérapies ciblées telles que le T-DM1 (56). L'analyse de l'utilisation de traitements concomitants n'a pas été explorée en profondeur dans notre étude et peut introduire un biais.

La réalisation d'études prospectives randomisées est nécessaire afin de déterminer le meilleur schéma dose-fractionnement dans le cadre de la radiothérapie stéréotaxique postopératoire de métastases cérébrales. Une approche personnalisée à chaque patient semble également importante dans le choix de ce schéma. Une étude récente a développé un modèle basé sur la radiomique, les données cliniques et thérapeutiques, pour prédire l'absence de récurrence locale après la résection chirurgicale et la radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales (57). Ces modèles mathématiques pourront dans le futur être un outil dans le choix de nos prescriptions.

#### **4.7. Conclusion :**

Dans le contexte de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée post-opératoire des métastases cérébrales, nous retrouvons un impact de la dose sur le CL et le risque de RN, mais nous ne retrouvons pas d'impact du fractionnement. Nos résultats suggèrent la prescription d'une BED<sub>10</sub> au PTV comprise entre 40,9 Gy et 48 Gy, correspondant à une dose de 23,1 Gy en 3 x 7,7 Gy ou 30 Gy en 5 x 6 Gy, afin de maintenir un excellent CL tout en limitant le risque de RN. Nous proposons également une optimisation de la prescription avec une  $BED_{10\ 99\%} \geq 57$  Gy au CTV correspondant à une  $D_{99\%} \geq 29$  Gy en 3F et 34 Gy en 5F, ainsi que de nouvelles contraintes dosimétriques pour limiter au mieux le risque de RN.

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res.* nov 2012;32(11):4655-62.
2. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* déc 2003;29(6):533-40.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med.* 22 févr 1990;322(8):494-500.
4. Prabhu RS, Press RH, Patel KR, Boselli DM, Symanowski JT, Lankford SP, et al. Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone Versus Surgical Resection and SRS for Large Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2017;99(2):459-67.
5. 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.* 4 nov 1998;280(17):1485-9.
6. 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. *Lancet Oncol.* août 2017;18(8):1040-8.
7. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2017;18(8):1049-60.
8. Vogelbaum MA, Angelov L, Lee SY, Li L, Barnett GH, Suh JH. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg.* juin 2006;104(6):907-12.
9. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2000;47(2):291-8.
10. Moraes FY, Winter J, Atenafu EG, Dasgupta A, Raziee H, Coolens C, et al. Outcomes following stereotactic radiosurgery for small to medium-sized brain metastases are exceptionally dependent upon tumor size and prescribed dose. *Neuro-Oncol.* 14 févr 2019;21(2):242-51.
11. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 15 mai 2011;6(1):48.

12. Eaton BR, LaRiviere MJ, Kim S, Prabhu RS, Patel K, Kandula S, et al. Hypofractionated radiosurgery has a better safety profile than single fraction radiosurgery for large resected brain metastases. *J Neurooncol.* mai 2015;123(1):103-11.
13. Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG, Brown PD, Sahgal A, Chiang VL, et al. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2019;103(3):618-30.
14. Keller A, Doré M, Cebula H, Thillays F, Proust F, Darié I, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy to the Resection Bed for Intracranial Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2017;99(5):1179-89.
15. 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.* 15 juill 2013;86(4):623-9.
16. 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.
17. Garimall S, Shanker M, Johns E, Watkins T, Olson S, Huo M, et al. Evidence of dose-response following hypofractionated stereotactic radiotherapy to the cavity after surgery for brain metastases. *J Neurooncol.* janv 2020;146(2):357-62.
18. Kumar AMS, Miller J, Hoffer SA, Mansur DB, Coffey M, Lo SS, et al. Postoperative hypofractionated stereotactic brain radiation (HSRT) for resected brain metastases: improved local control with higher BED10. *J Neurooncol.* 1 sept 2018;139(2):449-54.
19. Traylor JJ, Habib A, Patel R, Muir M, Gadot R, Briere T, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for local control of resected brain metastases. *J Neurooncol.* sept 2019;144(2):343-50.
20. Gui C, Grimm J, Kleinberg LR, Zaki P, Spoletti N, Mukherjee D, et al. A Dose-Response Model of Local Tumor Control Probability After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases Resection Cavities. *Adv Radiat Oncol.* 2020;5(5):840-9.
21. Yusuf MB, Amsbaugh MJ, Burton E, Nelson M, Williams B, Koutourousiou M, et al. Increasing time to postoperative stereotactic radiation therapy for patients with resected brain metastases: investigating clinical outcomes and identifying predictors associated with time to initiation. *J Neurooncol.* févr 2018;136(3):545-53.
22. Iorio-Morin C, Masson-Côté L, Ezahr Y, Blanchard J, Ebacher A, Mathieu D. Early Gamma Knife stereotactic radiosurgery to the tumor bed of resected brain metastasis for improved local control. *J Neurosurg.* déc 2014;121 Suppl:69-74.

23. Eitz KA, Lo SS, Soliman H, Sahgal A, Theriault A, Pinkham MarkB, et al. Multi-institutional Analysis of Prognostic Factors and Outcomes After Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy to the Resection Cavity in Patients With Brain Metastases. *JAMA Oncol.* déc 2020;6(12):1901-9.
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.* 1 févr 2018;100(2):436-42.
25. Rogers S, Stauffer A, Lomax N, Alonso S, Eberle B, Gomez Ordoñez S, et al. Five fraction stereotactic radiotherapy after brain metastasectomy: a single-institution experience and literature review. *J Neurooncol.* oct 2021;155(1):35-43.
26. Ahmed KA, Freilich JM, Abuodeh Y, Figura N, Patel N, Sarangkasiri S, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy to the post-operative cavity for radioresistant and radiosensitive brain metastases. *J Neurooncol.* mai 2014;118(1):179-86.
27. Baliga S, Garg MK, Fox J, Kalnicki S, Lasala PA, Welch MR, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases: a systematic review with tumour control probability modelling. *Br J Radiol.* févr 2017;90(1070):20160666.
28. Murai T, Ogino H, Manabe Y, Iwabuchi M, Okumura T, Matsushita Y, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife for the treatment of large brain metastases: a dose escalation study. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* mars 2014;26(3):151-8.
29. Kim KH, Kong DS, Cho KR, Lee MH, Choi JW, Seol HJ, et al. Outcome evaluation of patients treated with fractionated Gamma Knife radiosurgery for large (> 3 cm) brain metastases: a dose-escalation study. *J Neurosurg.* 16 août 2019;133(3):675-84.
30. Loo M, Clavier JB, Attal Khalifa J, Moyal E, Khalifa J. Dose-Response Effect and Dose-Toxicity in Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases: A Review. *Cancers.* 2 déc 2021;13(23):6086.
31. Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic radiosurgery for patients with « radioresistant » brain metastases. *Neurosurgery.* sept 2002;51(3):656-65; discussion 665-667.
32. Chang EL, Selek U, Hassenbusch SJ, Maor MH, Allen PK, Mahajan A, et al. Outcome variation among « radioresistant » brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* mai 2005;56(5):936-45; discussion 936-945.
33. Gruber I, Weidner K, Treutwein M, Koelbl O. Stereotactic radiosurgery of brain metastases: a retrospective study. *Radiat Oncol.* 19 déc 2023;18(1):202.
34. Musunuru HB, Witt JS, Yadav P, Francis DM, Kuczmarska-Haas A, Labby ZE, et al. Impact of adjuvant fractionated stereotactic radiotherapy dose on local control of brain metastases. *J Neurooncol.* nov 2019;145(2):385-90.

35. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. janv 2020;142:27-35.
36. Jarvis LA, Simmons NE, Bellerive M, Erkmen K, Eskey CJ, Gladstone DJ, et al. Tumor bed dynamics after surgical resection of brain metastases: implications for postoperative radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2012;84(4):943-8.
37. Atalar B, Choi CYH, Harsh GR, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, et al. Cavity volume dynamics after resection of brain metastases and timing of postresection cavity stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. févr 2013;72(2):180-5; discussion 185.
38. Scharl S, Kirstein A, Kessel KA, Duma MN, Oechsner M, Straube C, et al. Cavity volume changes after surgery of a brain metastasis-consequences for stereotactic radiation therapy. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. mars 2019;195(3):207-17.
39. Shah JK, Potts MB, Sneed PK, Aghi MK, McDermott MW. Surgical Cavity Constriction and Local Progression Between Resection and Adjuvant Radiosurgery for Brain Metastases. *Cureus*. 19 avr 2016;8(4):e575.
40. Alghamdi M, Hasan Y, Ruschin M, Atenafu EG, Myrehaug S, Tseng CL, et al. Stereotactic radiosurgery for resected brain metastasis: Cavity dynamics and factors affecting its evolution. *J Radiosurgery SBRT*. 2018;5(3):191-200.
41. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol*. oct 2015;125(1):149-56.
42. Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, Wessels BW, Pillai K, Maciunas RJ, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2006;64(2):419-24.
43. Hanna A, Boggs DH, Kwok Y, Simard M, Regine WF, Mehta M. What predicts early volumetric edema increase following stereotactic radiosurgery for brain metastases? *J Neurooncol*. avr 2016;127(2):303-11.
44. Miller JA, Bennett EE, Xiao R, Kotecha R, Chao ST, Vogelbaum MA, et al. Association Between Radiation Necrosis and Tumor Biology After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2016;96(5):1060-9.
45. Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, Trodella LE, Clarke E, Matteucci P, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol*. avr 2014;117(2):295-301.
46. Inoue HK, Sato H, Seto K ichi, Torikai K, Suzuki Y, Saitoh J ichi, et al. Five-fraction CyberKnife radiotherapy for large brain metastases in critical areas: impact on the surrounding brain volumes

circumscribed with a single dose equivalent of 14 Gy (V14) to avoid radiation necrosis. *J Radiat Res (Tokyo)*. 1 mars 2014;55(2):334-42.

47. Milano MT, Grimm J, Niemierko A, Soltys SG, Moiseenko V, Redmond KJ, et al. Single- and Multifraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2021;110(1):68-86.

48. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol*. 2008;25(2):51-8.

49. Cheng KM, Chan CM, Fu YT, Ho LC, Cheung FC, Law CK. Acute hemorrhage in late radiation necrosis of the temporal lobe: report of five cases and review of the literature. *J Neurooncol*. janv 2001;51(2):143-50.

50. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjana A, Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2003;57(2):452-64.

51. Nichol A, Ma R, Hsu F, Gondara L, Carolan H, Olson R, et al. Volumetric Radiosurgery for 1 to 10 Brain Metastases: A Multicenter, Single-Arm, Phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2016;94(2):312-21.

52. Sneed PK, Mendez J, Vemer-van den Hoek JGM, Seymour ZA, Ma L, Molinaro AM, et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg*. août 2015;123(2):373-86.

53. Dupic G, Brun L, Molnar I, Leyrat B, Chassin V, Moreau J, et al. Significant correlation between gross tumor volume (GTV) D98% and local control in multifraction stereotactic radiotherapy (MF-SRT) for unresected brain metastases. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. janv 2021;154:260-8.

54. Faruqi S, Ruschin M, Soliman H, Myrehaug S, Zeng KL, Husain Z, et al. Adverse Radiation Effect After Hypofractionated Stereotactic Radiosurgery in 5 Daily Fractions for Surgical Cavities and Intact Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2020;106(4):772-9.

55. Minniti G, Niyazi M, Andratschke N, Guckenberger M, Palmer JD, Shih HA, et al. Current status and recent advances in resection cavity irradiation of brain metastases. *Radiat Oncol Lond Engl*. 15 avr 2021;16(1):73.

56. Salvestrini V, Kim K, Caini S, Alkner S, Ekholm M, Skyttä T, et al. Safety profile of trastuzumab-emtansine (T-DM1) with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. sept 2023;186:109805.

57. Buchner JA, Kofler F, Mayinger M, Christ SM, Brunner TB, Wittig A, et al. Radiomics-based prediction of local control in patients with brain metastases following postoperative stereotactic radiotherapy. *Neuro-Oncol*. 30 mai 2024;noae098.

## ANNEXES :

### TABLEAUX :

Table 1. Patients and Brain Metastases characteristics.

Characteristic	n (% or range)
<b>Patients</b>	212
<b>Sex</b>	
Male	75 (35,4)
Female	137 (64,6)
<b>Age (y)</b>	
Median	59 (30-83)
<b>Primary disease</b>	
Breast	88 (41,5)
NSCLC	124 (58,5)
<b>DS-GPA score</b>	
Median	2,5 (1-4)
<b>Resected cavity volume (cc)</b>	
Median	8,7 (1,2-72,9)
<b>Location</b>	
Frontal	73 (34)
Cerebellum	69 (32,5)
Parietal	31 (14,8)
Occipital	25 (12)
Temporal	14 (6,7)
<b>Synchronous BM at time of HSRT</b>	

No	189 (88,7)
----	------------

Yes	24 (11,3)
-----	-----------

**Postoperative tumor residue**

No	160 (76,8)
----	------------

Yes	48 (23,2)
-----	-----------

---

*Abbreviations* : BM = Brain metastases ; DS-GPA = diagnosis specific graded prognostic assessment ; HSRT = hypofractionated stereotactic radiation therapy ; NSCLC = non-small cell lung cancer

Table 2. Treatment characteristics.

Characteristic	n (% or range)
<b>Time between surgery and HSRT (days)</b>	
Median	47 (13-295)
<b>Time between MRI dosimetric and HSRT (days)</b>	
Median	14 (2-66)
<b>CTV (cc)</b>	
Overall population median	8,7 (1,2-72,9)
3F median	7,7 (1,2-53,7)
5F median	12,7 (2,8-72,9)
<b>Concomitant treatment</b>	49 (23,4%)
Chimiotherapy	21
Immunotherapy	8
Targeted therapy	20
Hormonotherapy	7

*Abbreviations* : CTV = clinical target volume ; HSRT = hypofractionated stereotactic radiation therapy ; MRI = magnetic resonance imaging

Table 3. Summary of different dose regimen and results.

Dose-fractionation	n	BED10	EQD2(10)	LC(%)	RN(%)	sRN(%)
<b>In 3 fractions</b>						
33 Gy	54	69,3	57,8	85,2	24,6	18,5
30 Gy	5	60	50	60	20	0
27Gy	47	51,3	42,8	87,2	21,3	8,5
23,1-24Gy	23	40,9-43,2	34,1-36	78,3	8,7	4,3
18-21Gy	34	28,8-35,7	24-29,8	67,7	2,9	0
<b>In 5 fractions</b>						
35Gy	5	59,5	49,6	60	20	0
30Gy	34	48	40	97,06	5,9	2,9
20-25Gy	7	28-37,5	23,3-31,2	85,7	14,3	0

*Abbreviations* : BED10 = biological effective dose using an  $\alpha/\beta$  of 10Gy ; EQD2(10) = dose in equivalent 2 Gy per fraction using an  $\alpha/\beta$  of 10Gy ; LC = local control ; RN = radiation necrosis ; sRN = symptomatic radiation necrosis

Table 4. Risk of brain radionecrosis after post operative hypofractionated stereotactic radiation therapy at various dose/volume levels.

Vx (Gy)	All brain radiation necrosis				Symptomatic radiation necrosis			
	Threshold (cc)	% if < threshold	% if > threshold	P value	Threshold (cc)	% if < threshold	% if > threshold	P value
V30	2,18	10,75	27,87	0,0004	3,48	5	18,8	0,0006
V23,1	4,26	0	24,11	0,0001	10,88	4,4	17,19	0,0003
V18	14,77	11,39	24	0,0019	21,65	6,06	16,07	0,003

Table 5. Summary of different post operative hypofractionated stereotactic radiation therapy of brain metastasis studies.

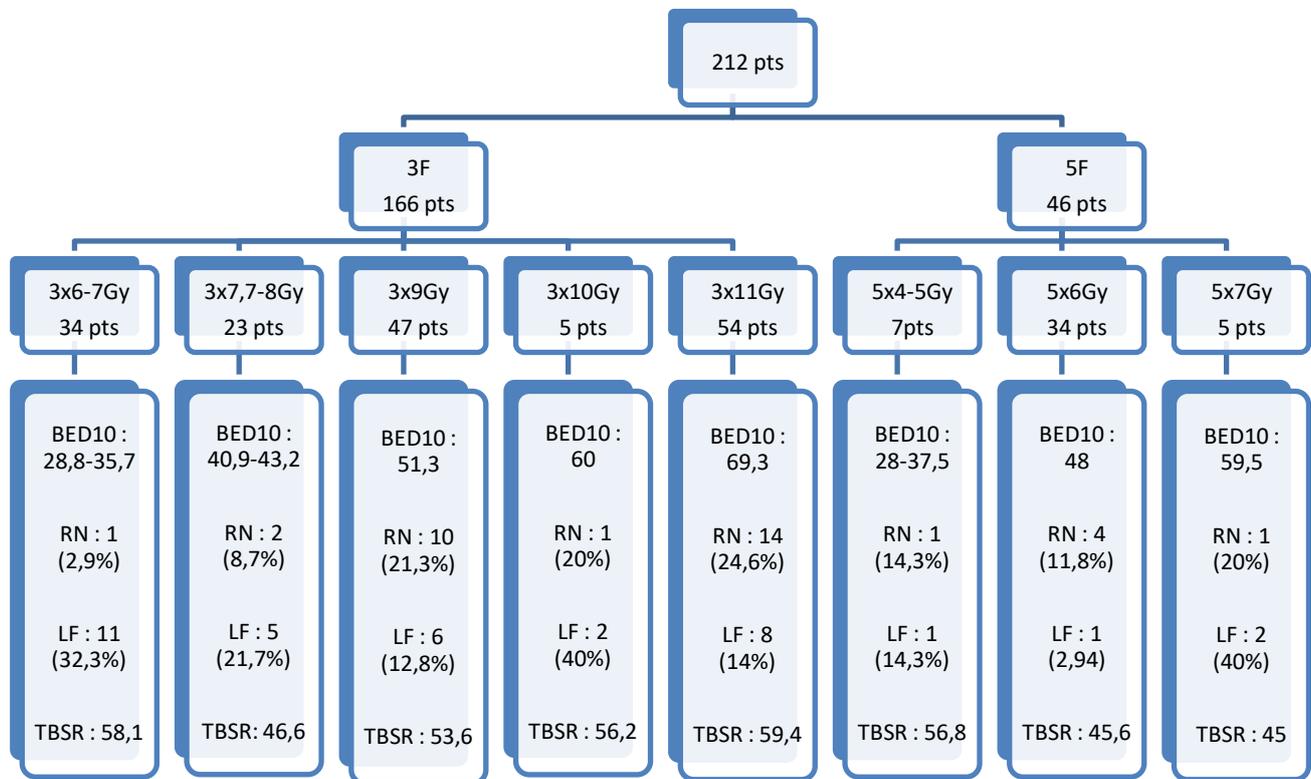
Studies	Number of patients	Dose at PTV in Gy	Number of fractions	Median isodose %	Median TBSR in days	1-year LC %	2-years LC %	RN %
Keller 2017	181	23,1	3	70	47	88	86	19
Minniti 2013	101	27	3	83	21	93	84	9
Traylor 2019	77	24-30	3 or 5	NR	NR	85	NR	13
Rogers 2021	39	25-30	5	NR	NR	82	NR	0
Garimall 2019	134	24-30	3 or 5	80-90	37	92	NR	11
Martinage 2019	160	24-30	3 or 5	80	59	88	81	9
Ahmed 2014	65	20-30	5	NR	34	87	70	1
Eitz 2020	558	18-35	3 or 5	NR	35	84	75	9
Current study	212	18-35	3 or 5	85	49	88	78	16

*Abbreviations* : LC = local control ; NR = not reported ; PTV = Planning target volume ; RN = radionecrosis ; TBSR = time between surgery and radiotherapy.

////////////////////////////////////

## FIGURES :

Figure 1. Summary of subgroups analysis and results.



*Abbreviations:* BED10 = biological effective dose using an  $\alpha/\beta$  of 10Gy ; F = fractions ; LF = local failure ; pts = patients ; RN = radionecrosis ; TBSR = average time between surgery and radiotherapy in days

Figure 2. Kaplan-Meier estimation of local control after post-operative hypofractionated stereotactic radiation therapy.

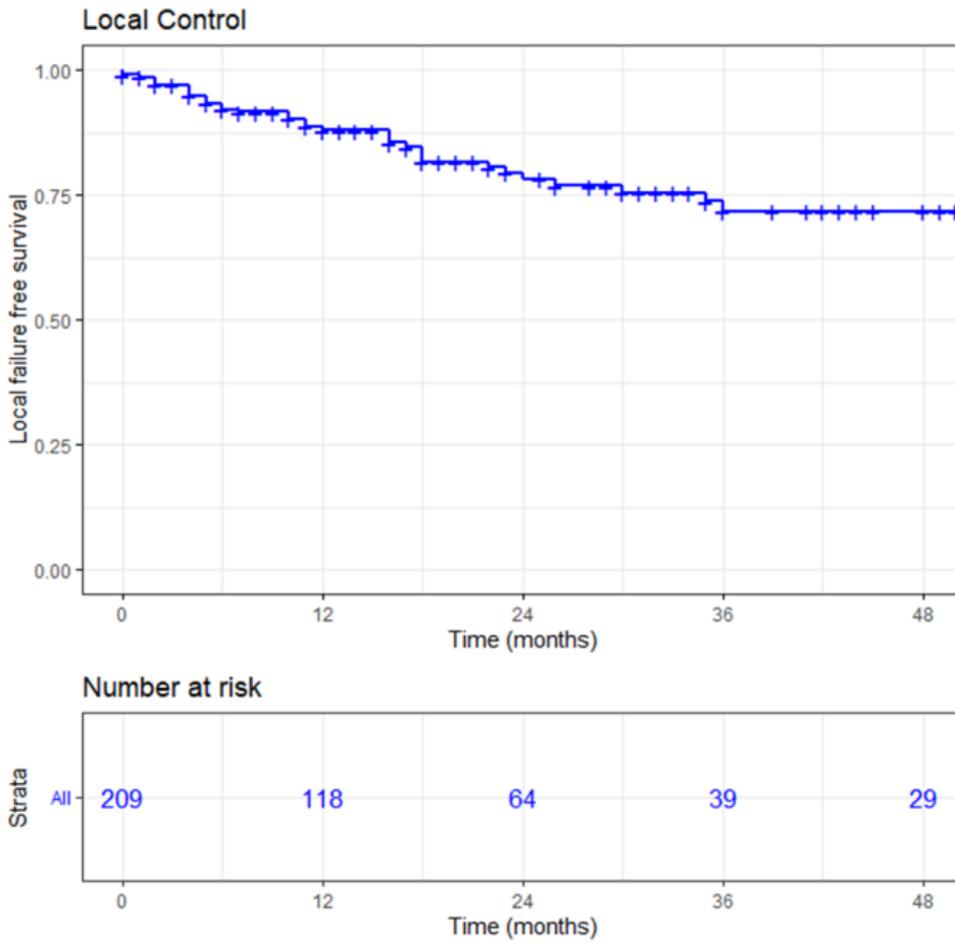


Figure 3. Survival curves without local failure with BED10 threshold determined by Log-rank test.

Figure 3a. With a threshold of 28,8.

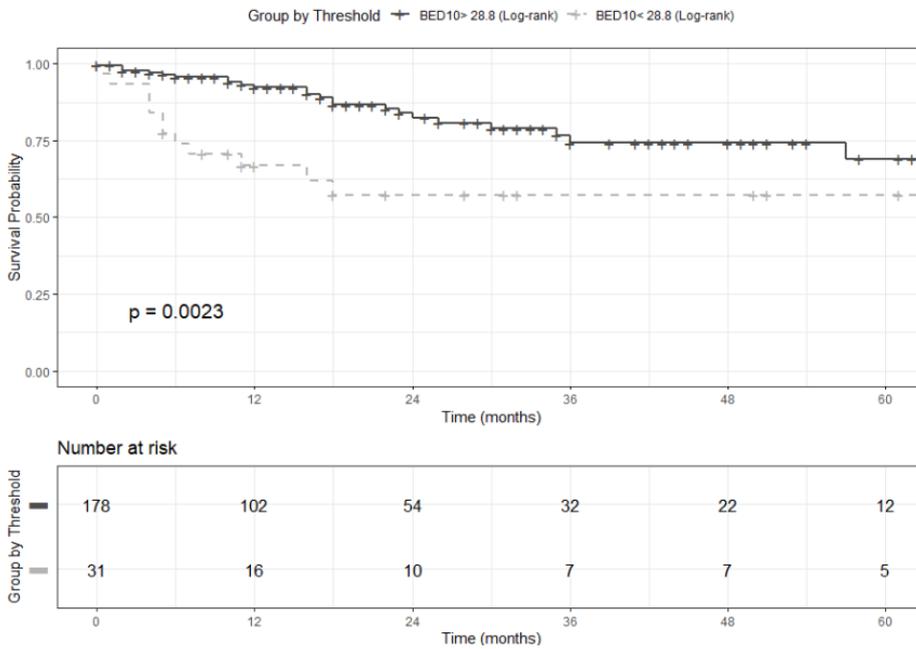


Figure 3b. With a threshold of 48.

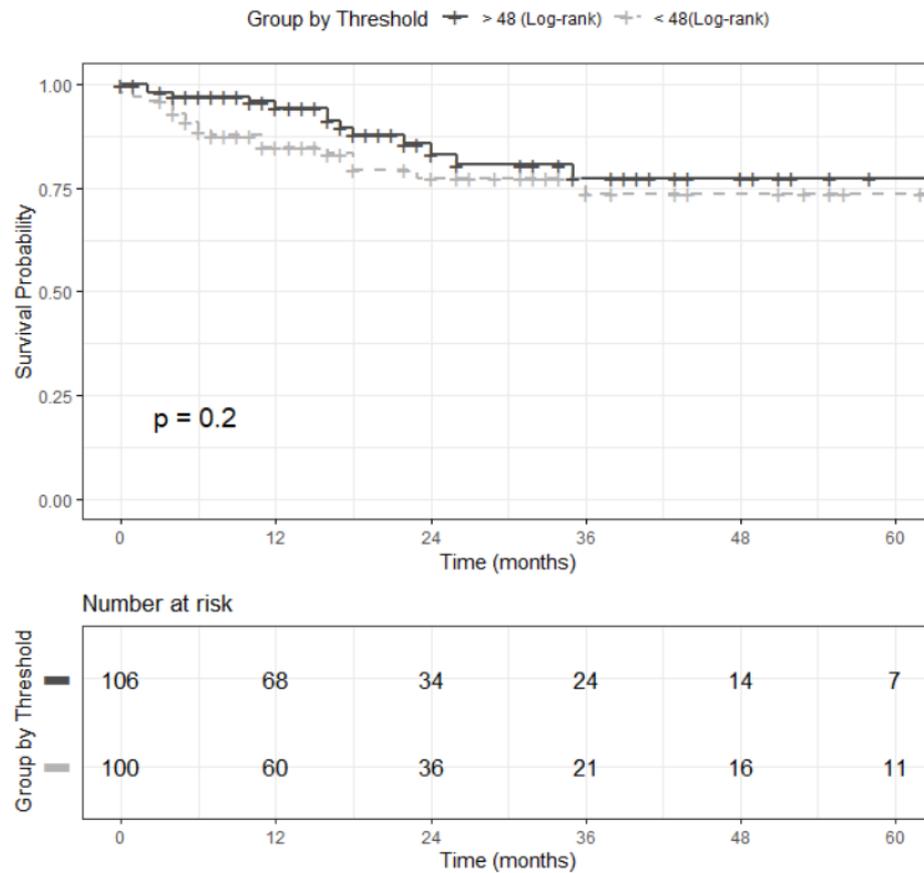


Figure 4. Survival curves of local control with interval time between surgery and radiotherapy threshold determined by Log-rank test.

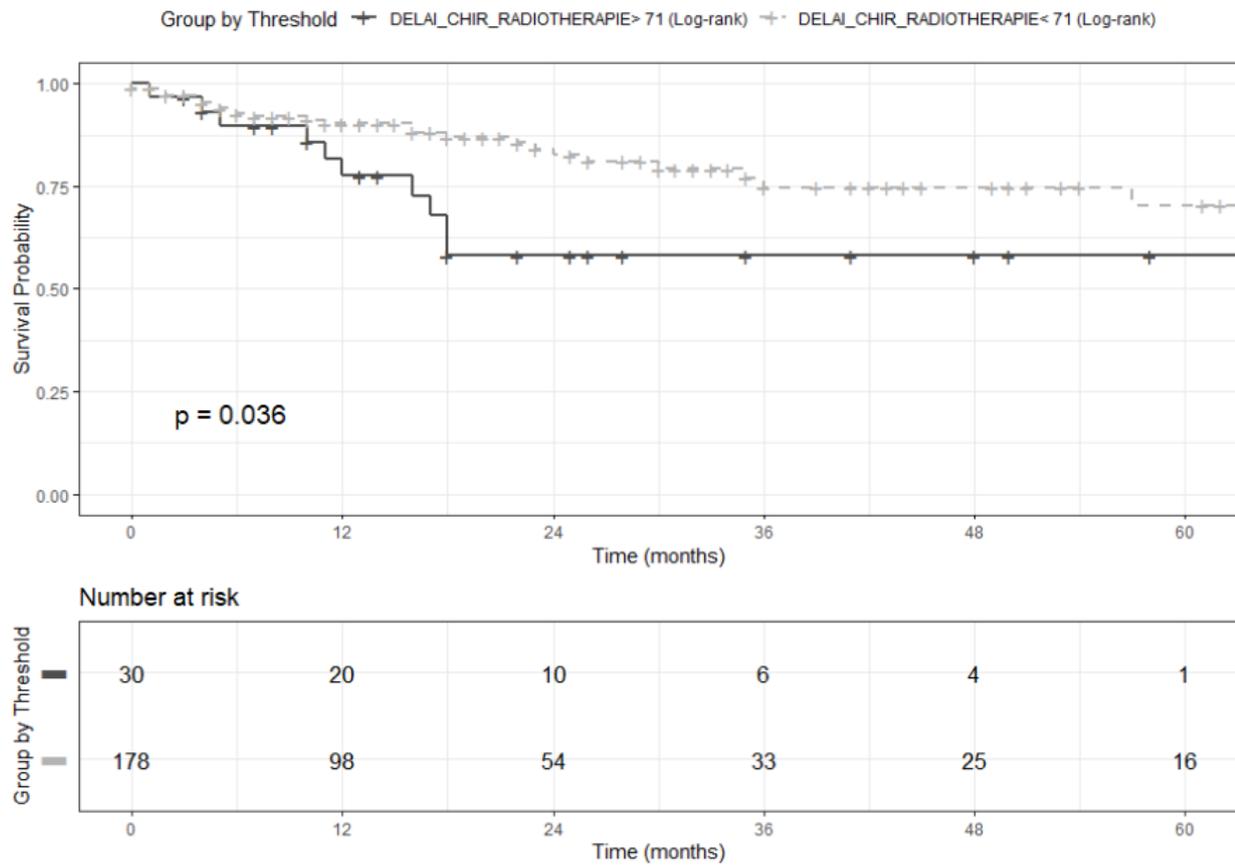


Figure 5. Survival curves without local failure in subgroups analysis of patients treated in 3 fractions.

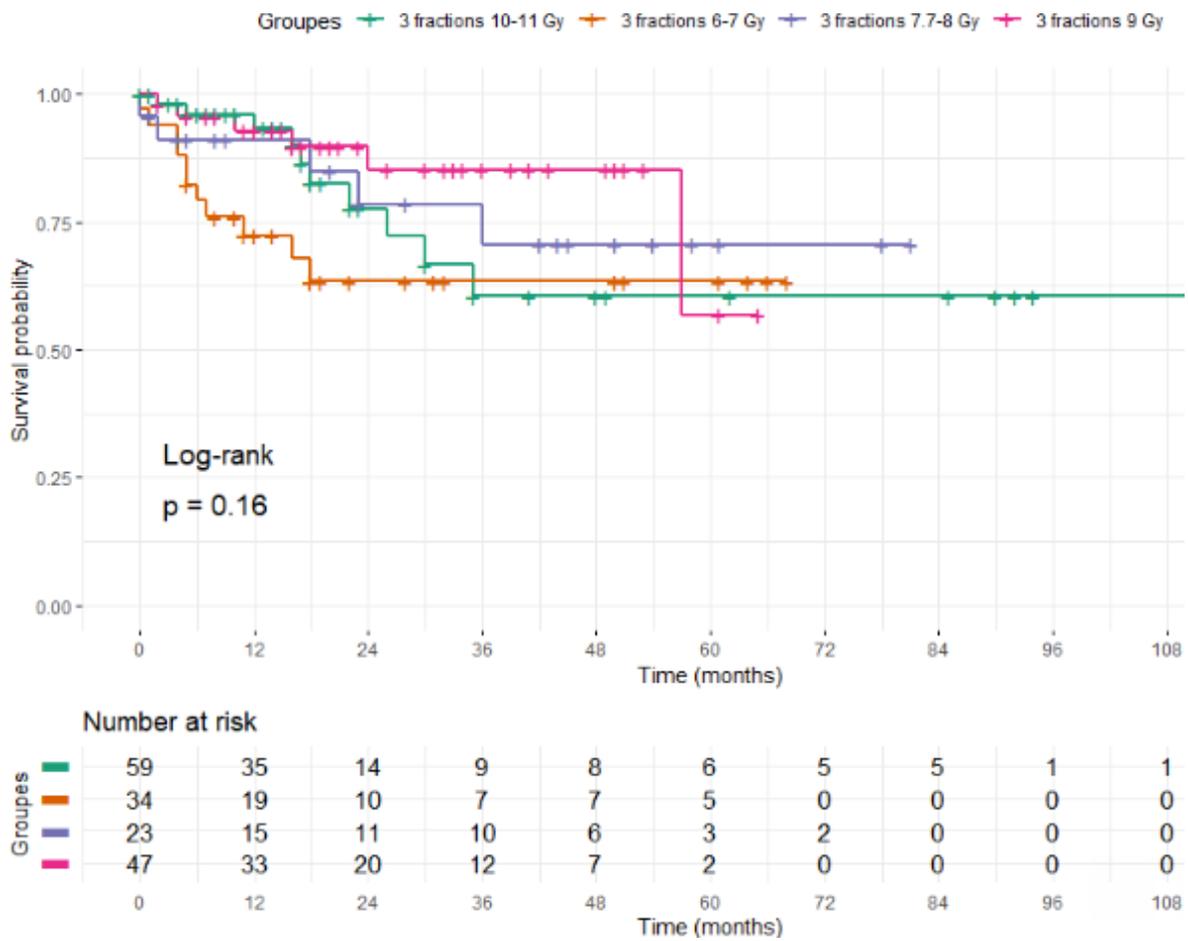


Figure 6. Survival curves of local control for a D99% CTV threshold of 29 Gy in 3 fractions.

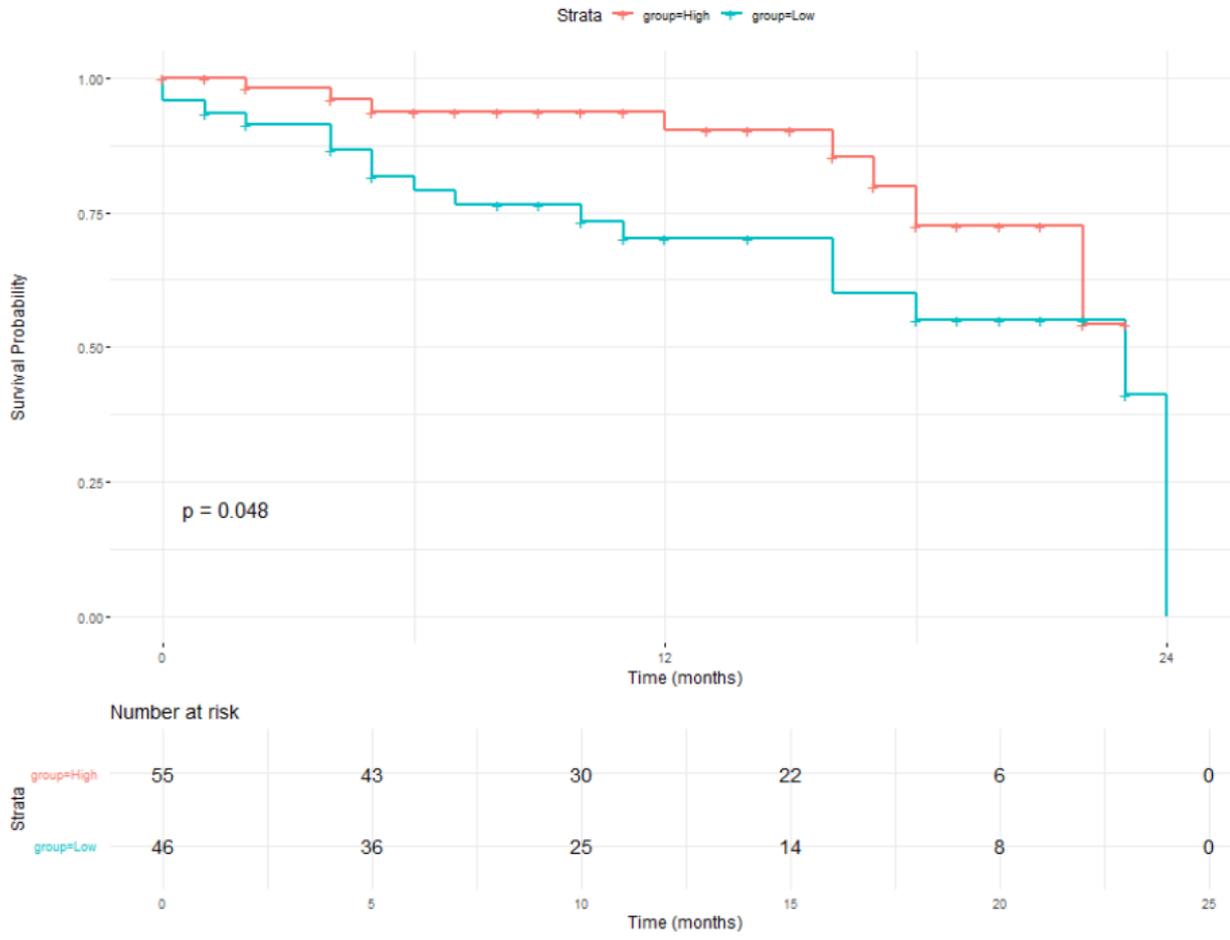


Figure 7. Survival curve without radionecrosis with a CTV volume threshold determined by Log-rank test.

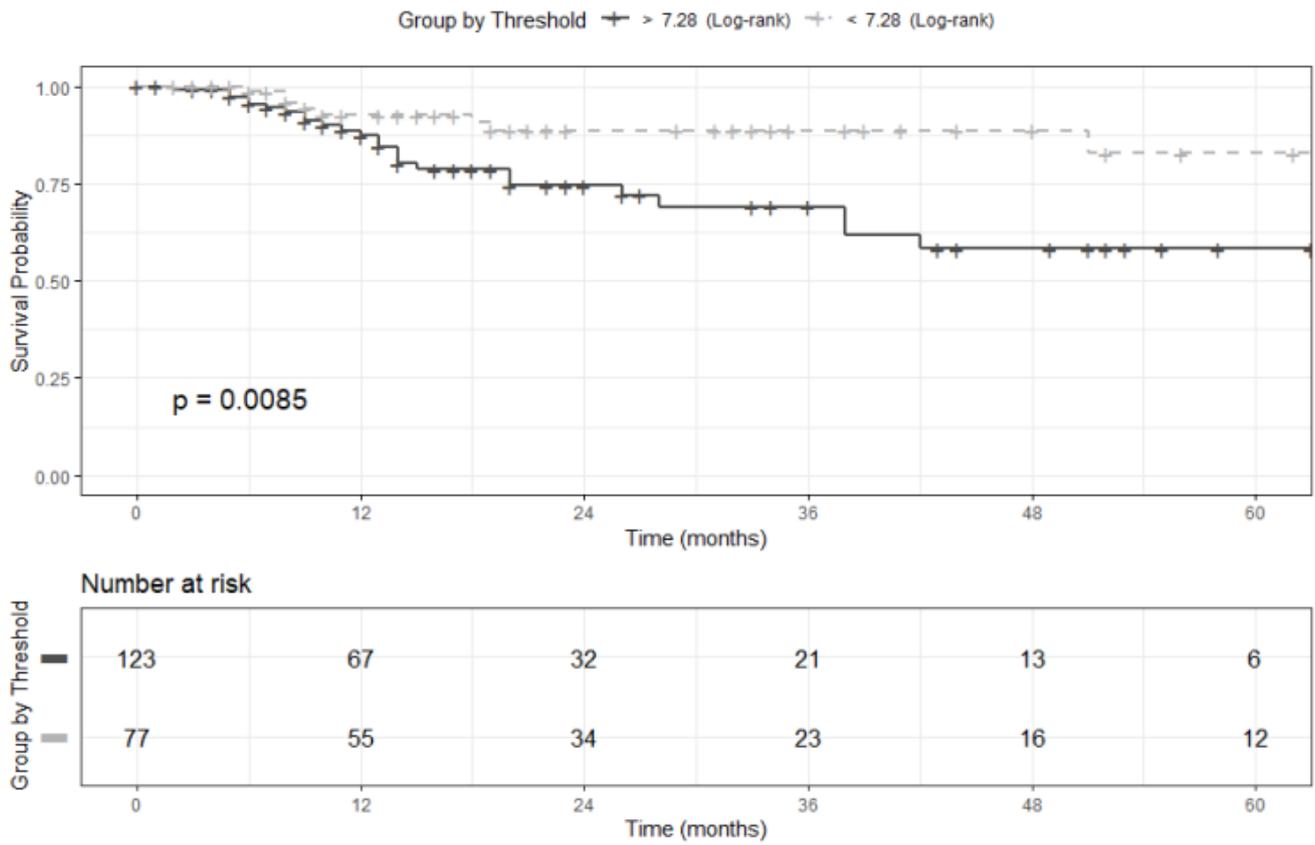


Figure 8. Survival curves without radionecrosis with a V23,1Gy threshold determined by Log-rank test.

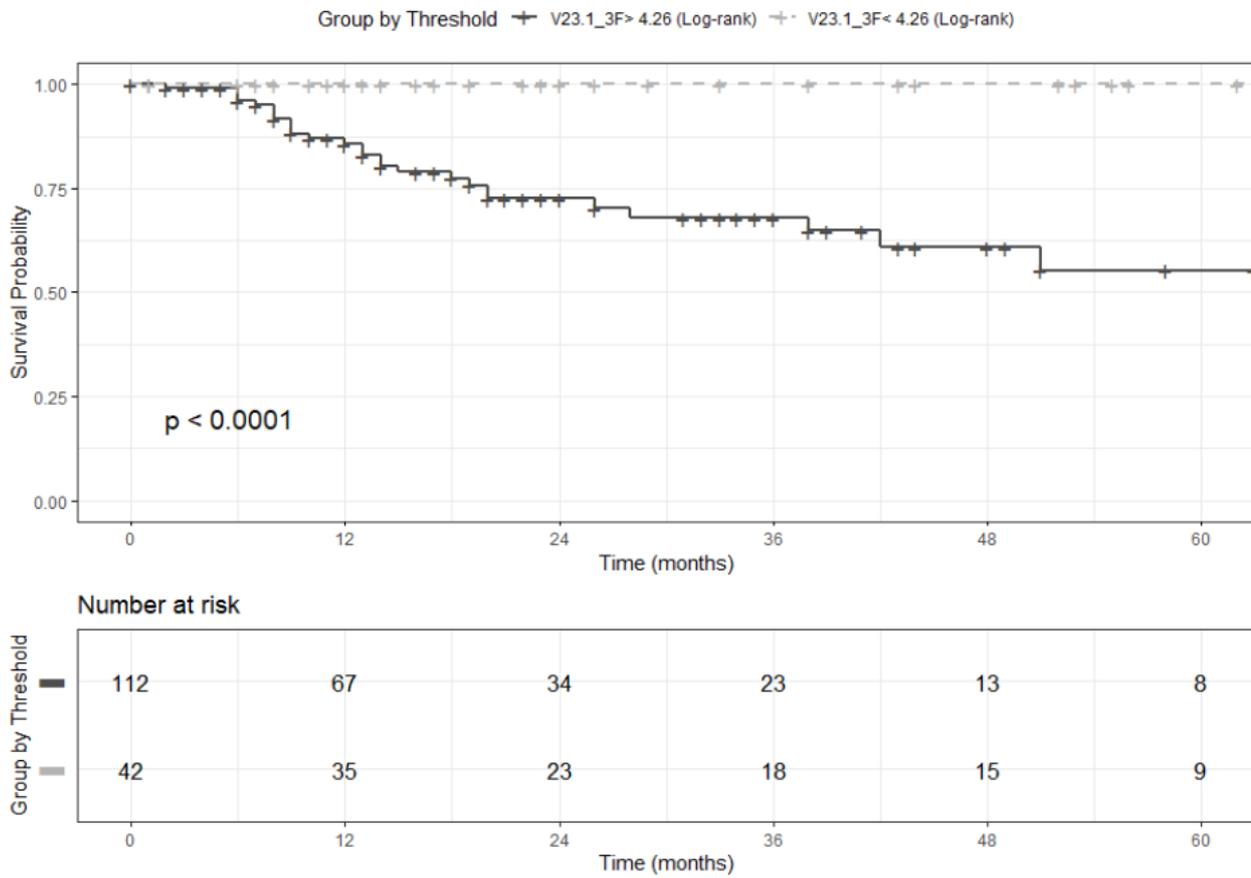


Figure 9. Survival curves without radionecrosis with BED10 threshold determined by Log-rank test.

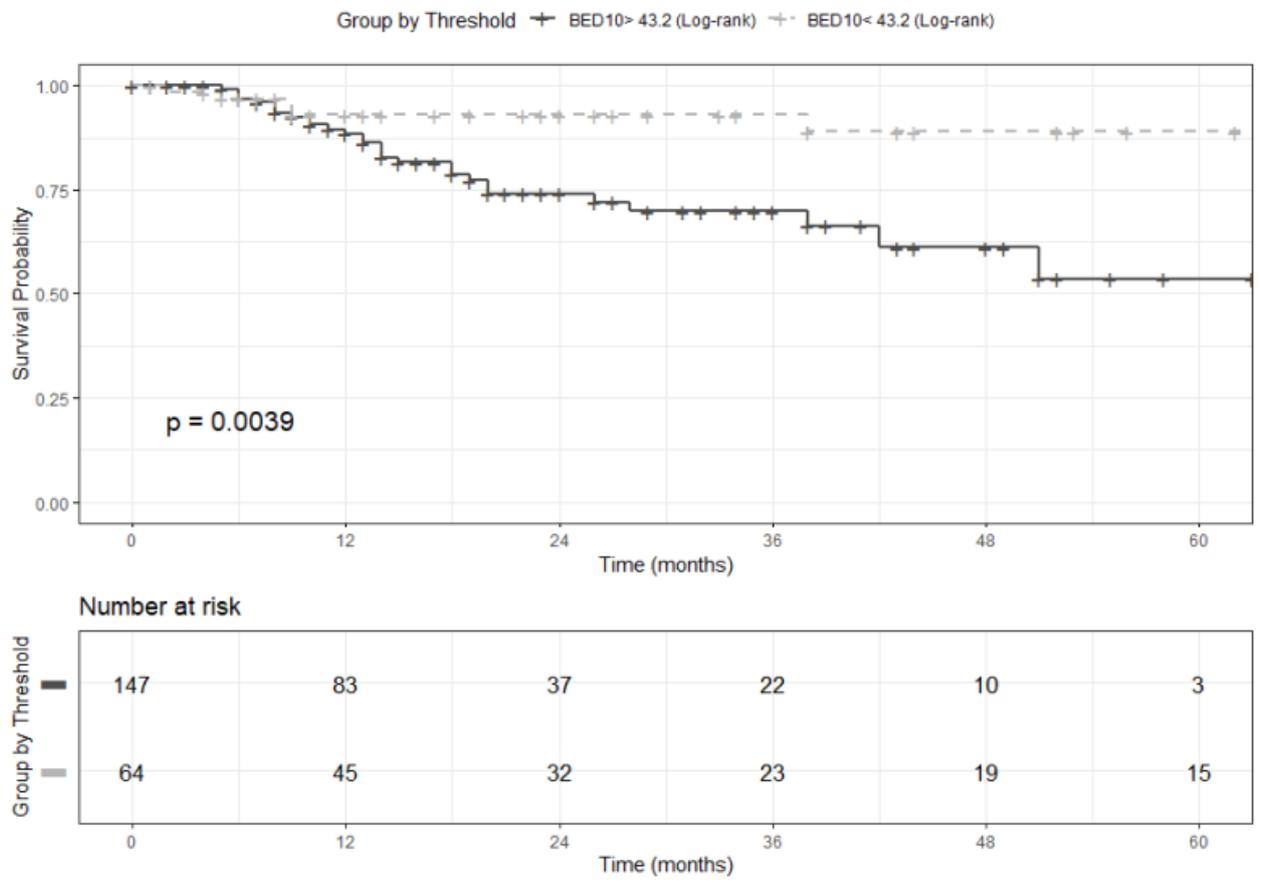
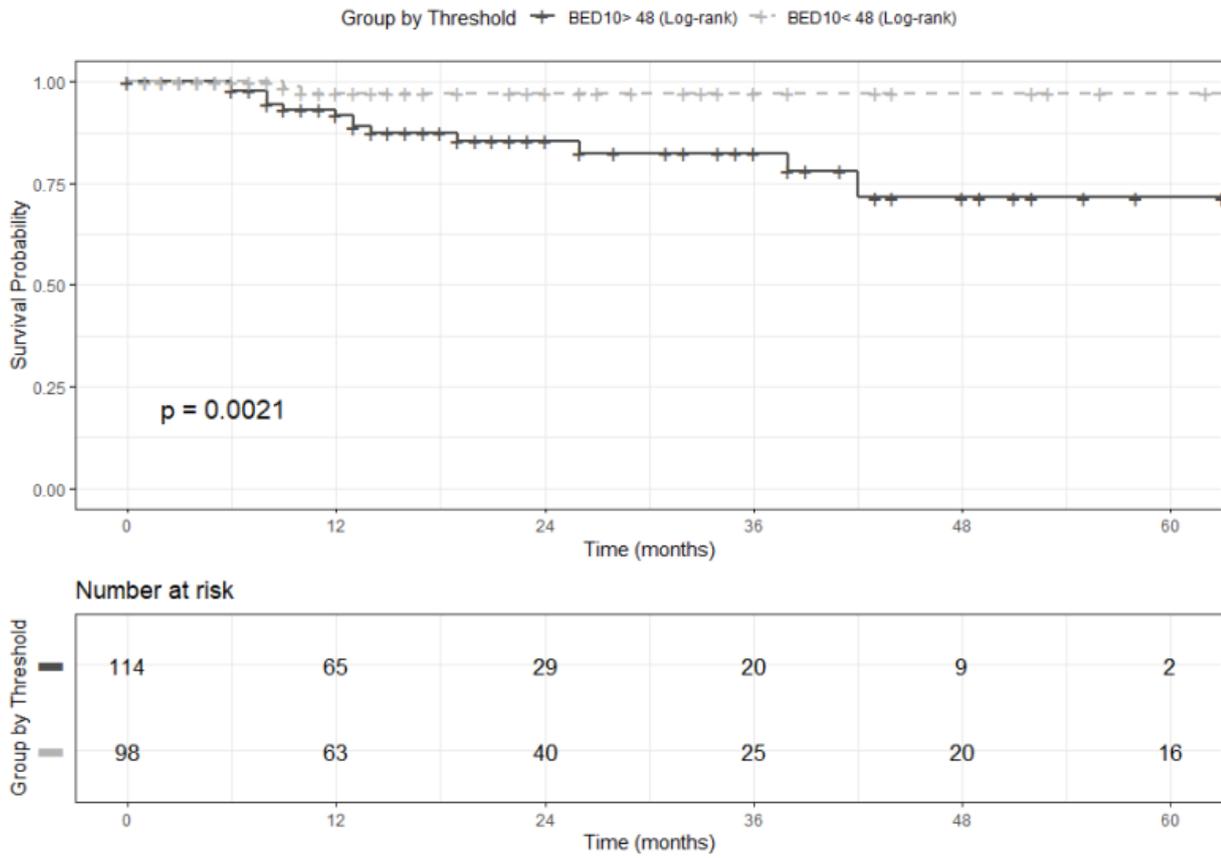


Figure 10. Survival curves without symptomatic radionecrosis with BED10 threshold determined by Log-rank test.



Vu, le Directeur de Thèse



Dr Frédéric Rouan  
le 13/08/2024

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

Roquet Nicolas

57 pages – 5 tableaux – 10 figures

**Résumé :** L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact de la dose et du fractionnement sur le contrôle local (CL) et l'incidence de la radionécrose cérébrale (RN) après radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (HSRT) des métastases cérébrales réséquées, secondaires d'un cancer du sein ou du poumon. Nous avons évalué rétrospectivement 212 patients traités en 3 ou 5 fractions (F), de 2010 à 2023. Le suivi a été réalisé par IRM cérébrale et examen clinique tous les 3 mois. La RN a été déterminée par des séquences spécifiques d'IRM de perfusion. Après un suivi médian de 19 mois, le CL à 1 an et 2 ans était respectivement de 88% et 78%. Une  $BED_{10} \leq 28.8$  Gy au PTV diminuait significativement le CL à 1 an (72% vs 90% ;  $p=0.002$ ) et à 2 ans (63% vs 80% ;  $p=0.002$ ). Aucun bénéfice en CL n'a été retrouvé pour une  $BED_{10} > 48$  Gy. Prescrire une  $D_{99} \% \geq 29$  Gy au CTV améliore significativement le CL ( $p=0,004$ ). Il n'a pas été retrouvé d'impact du fractionnement sur le CL et la RN. Le risque de RN total et de RN symptomatique était significativement augmenté pour, respectivement, une  $BED_{10} > 43.2$ Gy ( $p<0.002$ ) et  $> 48$ Gy ( $p<0.003$ ). Nos résultats suggèrent la prescription d'une  $BED_{10}$  entre 40.9 Gy et 48 Gy, correspondant à une dose au PTV de 23.1 Gy en 3 x 7.7 Gy ou de 30 Gy en 5 x 6 Gy afin de maintenir un bon CL tout en limitant le risque de RN. Nous suggérons également une optimisation de la prescription avec une  $BED_{10} 99\% \geq 57$  Gy au CTV correspondant à une  $D_{99\%} \geq 29$ Gy en 3F et 34Gy en 5F, ainsi que de nouvelles contraintes dosimétriques pour limiter au mieux le risque de RN.

**Mots clés :** Métastase cérébrale, post-opératoire, radiothérapie stéréotaxique, hypofractionnée, radionécrose.

**Jury :**

Président du Jury : Professeur Gilles CALAIS

Directeur de thèse : Docteur Thomas FREDERIC-MOREAU

Membres du Jury : Professeur Ilyess ZEMMOURA

Docteur Sophie CHAPET

Docteur Arnaud BEDDOK

Date de soutenance : 12/09/2024